



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ
ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Συνοδά νοσήματα στην Καρδιακή Ανεπάρκεια: Επιπολασμός
στους ασθενείς με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης».**

Σίμου Ι. Ανθή
Καθηγήτρια Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Τρυποσκιάδης Φίλιππος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Γιαμούζης Γρηγόριος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, Μάιος 2019



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ
ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ



Comorbidities in heart failure: Prevalence in patients with mid-range ejection fraction

Περιεχόμενα		
	Περιεχόμενα	3
	Πρόλογος - ευχαριστίες	4
	Περίληψη	5
	Abstract	6
	Εισαγωγή	7
A.	Γενικό Μέρος	
1	Καρδιακή Ανεπάρκεια	11
1.1	Ταξινόμηση Καρδιακής Ανεπάρκειας	12
1.2	Επιδημιολογία Καρδιακής Ανεπάρκειας	14
1.3	Πρόγνωση Καρδιακής Ανεπάρκειας	16
1.3.1	-Δευτερογενής πρόληψη (πρόγνωση) καρδιακής ανεπάρκειας	
1.4	Αιτιολογία Καρδιακής Ανεπάρκειας	17
1.5	Παθοφυσιολογία Καρδιακής Ανεπάρκειας	18
1.6	Διαφορές στην παθοφυσιολογία της Καρδιακής Ανεπάρκειας ανάλογα με την απόδοση της αριστερής κοιλίας -Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης -Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης -Καρδιακή Ανεπάρκεια με ενδιάμεσο Κλάσμα Εξώθησης (ΚΑεΚΕ)	19
1.7	Διάγνωση Καρδιακής Ανεπάρκειας	21
1.8	Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης (ΚΑΔΚ) στην Καρδιακή Ανεπάρκεια -Ο ρόλος της ΚΑΔΚ στην Καρδιακή Ανεπάρκεια	23
1.9	Συμπτώματα Καρδιακής Ανεπάρκειας	24
1.10	Κλινική εικόνα Καρδιακής Ανεπάρκειας	25
1.11	Απεικονιστική εικόνα - Εργαστηριακές εξετάσεις Καρδιακής Ανεπάρκειας	26
1.12	Διαφορική διάγνωση Καρδιακής Ανεπάρκειας	26
1.13	Θεραπεία-Αντιμετώπιση Καρδιακής Ανεπάρκειας Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια -Θεραπεία Καρδιακής Ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης με εμφυτεύσιμες συσκευές -Θεραπεία Καρδιακής Ανεπάρκειας με διατηρημένο και ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης	26 28
B.	Ειδικό Μέρος	
2.	Εισαγωγή - Συννοσηρότητες στην Καρδιακή Ανεπάρκεια	31
2.1	Παράγοντες κινδύνου στην Καρδιακή Ανεπάρκεια	32
2.2	Συννοσηρότητες στην Καρδιακή Ανεπάρκεια	33
3	Μεθοδολογία μελέτης	40
3.1	Σκοπός	
3.2	Συμμετέχοντες - δείγμα μελέτης	
3.3	Πληθυσμός, περιοχή και χρόνος διεξαγωγής της μελέτης	
3.4	Έλεγχος μυοκαρδίου	
3.5	Σωματομετρικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά	
4	Μετρήσιμα χαρακτηριστικά δείγματος - συννοσηρότητες στην Καρδιακή Ανεπάρκεια	42
5	Στατιστική ανάλυση	44
6	Αποτελέσματα	45
6.1	Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΚΑεΚΕ	
6.2	Παράγοντες κινδύνου - Συννοσηρότητες	
7	Συζήτηση	50
8	Συμπεράσματα	56
9	Πίνακας συντμήσεων / συντομογραφιών	58
10	Πίνακας βιβλιογραφιών	60

Πρόλογος – Ευχαριστίες

Η Καρδιακή Ανεπάρκεια είναι μία σοβαρή πάθηση, στην οποία η καρδιά αδυνατεί να εκτελεί το ρόλο της ως αντλία και να αποστέλλει αίμα στα διάφορα μέρη του σώματος. Η συχνότητά της αυξάνει συνεχώς τα τελευταία χρόνια στο δυτικό κόσμο. Ο μεγαλύτερος αριθμός ασθενών που επιβιώνουν σήμερα από καρδιακή προσβολή και η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, συμβάλλουν στη συνολική αύξηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Οι πιο συχνές συννοσηρότητες που απαντώνται στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι: η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, οι πνευμονικές παθήσεις, η νεφρική ανεπάρκεια, η αναιμία, η αρθρίτιδα και η κατάθλιψη. Η στενή σχέση τους με την καρδιακή ανεπάρκεια έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες.

Η παρούσα μελέτη με θέμα: «Συνοδά νοσήματα στην Καρδιακή Ανεπάρκεια: Επιπολασμός στους ασθενείς με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης», πραγματοποιήθηκε στο Τμήμα Εξωτερικών Ιατρείων Καρδιακής Ανεπάρκειας της Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, στα πλαίσια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας για το Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Άσκηση, Εργοσπιρομετρία και Αποκατάσταση», στο Τμήμα Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Αρχικά θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον κ. Φίλιππο Τρυποσκιάδη, Καθηγητή Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Επιβλέπων Καθηγητής), για τη δυνατότητα που μου έδωσε να πραγματοποιήσω την διπλωματική μου εργασία, αλλά και για την επίβλεψη, καθοδήγηση, υποστήριξη, καθώς και τις πολύτιμες συμβουλές καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά τους κ.κ. Ιωάννη Σκουλαρίγκη, Καθηγητή Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και Γρηγόριο Γιαμούζη, Επίκουρο Καθηγητή Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την υποστήριξη της ερευνητικής μου προσπάθειας, την έμπρακτη συμπαράσταση και ενθάρρυνση κατά την διενέργεια της ερευνητικής αυτής μελέτης.

Θα ήθελα ακόμη να εκφράσω εκ βαθέων τις ευχαριστίες μου στους κ.κ. Ανδρέα Ξανθόπουλο και Μιχάλη Παπαμιχάλη, Επιμελητές Β' Καρδιολογίας για τον πολύτιμο χρόνο που διέθεσαν για την περάτωση της παρούσας εργασίας. Τους ευχαριστώ για τις εύστοχες παρατηρήσεις και την καθοδήγησή τους στην ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου, για τη συνεχή ενθάρρυνση, ηθική συμπαράσταση και κατανόηση, όλο αυτό το διάστημα των σπουδών μου.

Η πραγματοποίηση της εργασίας μου θα ήταν εξαιρετικά δύσκολη χωρίς τις παραπάνω βοήθειες.

Τέλος, θα ήθελα να την αφιερώσω στο σύζυγό μου Δημήτρη και στα παιδιά μου Ευαγγελία και Χριστίνα.

Εισαγωγή: Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) είναι ένα περίπλοκο κλινικό σύνδρομο που συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Μια νέα κατηγορία, η «ΚΑ με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης (ΚΑεΚΕ)» εισήχθη στις τελευταίες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες και περιλαμβάνει ασθενείς με κλάσμα εξώθησης 40-49%. Διάφορες συνυπάρχουσες ασθένειες και / ή καταστάσεις (συννοσηρότητες) είναι παρούσες σε ασθενείς με ΚΑεΚΕ με ποικίλη κλινική σημασία.

Σκοπός: Η διερεύνηση του επιπολασμού και της κλινικής σημασίας των συννοσηρότητων στην ΚΑεΚΕ και η σύγκριση των ευρημάτων μας με την υπάρχουσα βιβλιογραφία.

Μέθοδοι: Η παρούσα μελέτη διεξήχθη στο Τμήμα των Εξωτερικών Ιατρείων Καρδιακής Ανεπάρκειας της Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε την περίοδο από τον Ιανουάριο του 2014 έως τον Αύγουστο του 2018. Ο εξεταζόμενος πληθυσμός αποτελείται από 259 ασθενείς με ΚΑεΚΕ.

Αποτελέσματα: Ο συχνότερος παράγοντας κινδύνου/συννοσηρότητα ήταν η αρτηριακή υπέρταση (66%), ακολουθούμενη από έμφραγμα του μυοκαρδίου (55%), δυσλιπιδαιμία (48%) και κάπνισμα (48%), ενώ 1 στους 3 ασθενείς είχε κολπική μαρμαρυγή, αναιμία ή χρόνια νεφρική νόσο. Ενδιαφέρον αποτελεί, ότι η υπέρταση και η στεφανιαία νόσος ήταν επίσης οι συχνότεροι παράγοντες κινδύνου/συννοσηρότητες στις καταγραφές GWTG-HF και ESC-HF-LT. Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στον πληθυσμό μας (23,2%) ήταν ελαφρώς χαμηλότερος σε σχέση με την καταγραφή GWTG-HF (26,5%), ESC-HF-LT (28,6%) και SwedeHF (27%). Οι διαβητικοί ασθενείς (20,8%) ήταν λιγότεροι στον πληθυσμό μας από αυτούς των καταγραφών TIME-HF (39,8%) και SwedeHF (27%). Αντίθετα, παρατηρήσαμε ελαφρά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΧΑΠ σε σύγκριση με την καταγραφή ESC-HF-LT (12,7% έναντι 11,6%, αντίστοιχα).

Συμπέρασμα: Η υπέρταση και το έμφραγμα του μυοκαρδίου/στεφανιαία νόσος είναι οι πιο συχνές συννοσηρότητες, ακολουθούμενες από κολπική μαρμαρυγή, αναιμία και χρόνια νεφρική νόσο. Το αν οι ασθενείς με ΚΑεΚΕ αντιπροσωπεύουν έναν ενδιάμεσο φαινότυπο μεταξύ αυτών με διατηρημένο (ΚΑδΚΕ) και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (ΚΑμΚΕ) πρέπει να διερευνηθεί σε μελλοντικές μελέτες.

Λέξεις κλειδιά: συννοσηρότητες, καρδιακή ανεπάρκεια, επιπολασμός, ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης (ΚΑεΚΕ), εξωτερικό ιατρείο

Abstract

Introduction: Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome characterized by significant morbidity and mortality. A new category, namely “HF with mid-range left ventricular ejection fraction (HFmrEF)” has been introduced in the latest European guidelines and consists of patients with ejection fraction 40-49%. Several coexisting diseases and/or conditions (comorbidities) are present in patients with HFmrEF, with diverse clinical relevance.

Aim: To investigate the prevalence and clinical significance of comorbidities in HFmrEF and to compare our findings with the existing literature.

Methods: The present study was conducted in the Heart Failure Outpatient Clinic of the University Hospital of Larissa, between January 2014 and August 2018. The examined population consisted of 259 HFmrEF patients

Results: The most common risk factor/comorbidity was arterial hypertension (66%) followed by myocardial infarction (55%), and dyslipidemia (48%), whereas 1 out of 3 patients had atrial fibrillation, anemia or chronic kidney disease. Similar to our study, hypertension and coronary artery disease were the most frequent risk factor/comorbidities in the Get With the Guidelines HF (GWTG-HF) registry, the European Society of Cardiology Long Term Registry (ESC-HF-LT) as well as the TIME-HF registry. The prevalence of obesity in our population (23,2%) was slightly lower compared with the GWTG-HF registry (26.5%), the ESC-HF-LT (28.6%) and the SwedeHF registry (27%). Diabetic patients (20.8%) were fewer in our population than those in the TIME-HF (39.8%) and the SwedeHF (27%) registry. We observed a slightly higher prevalence of chronic obstructive pulmonary disease compared to the ESC-HF-LT registry (12.7% vs 11.6%, respectively).

Conclusion: Hypertension and myocardial infarction/coronary artery disease were the most common comorbidities in the examined population, followed by atrial fibrillation, anemia and chronic kidney disease. Whether HFmrEF patients represent an intermediate phenotype between patients with preserved (HFpEF) and reduced (HFrEF) ejection fraction, needs to be determined in future studies.

Keywords: comorbidities, heart failure, prevalence, mid range ejection fraction (HFmrEF), outpatients

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, αποτελούν σήμερα την πρώτη αιτία θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες. Πρόκειται για νοσήματα στα οποία κοινός παρανομαστής είναι η παρουσία αθηροσκλήρωσης στα αγγεία του σώματος. Ανάλογα με το που βρίσκονται οι αθηρωματικές πλάκες εξαρτάται η κλινική εκδήλωση της νόσου. Έτσι, όταν προσβάλλονται οι αρτηρίες του εγκεφάλου και του τραχήλου έχουμε εκδήλωση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, όταν προσβάλλονται οι αρτηρίες των κάτω άκρων έχουμε εκδηλώσεις περιφερικής αγγειοπάθειας (πόνος στα κάτω άκρα, γάγγραινα, ακρωτηριασμός σκέλους), ενώ όταν προσβάλλονται οι αρτηρίες της καρδιάς (στεφανιαία αγγεία) έχουμε την εκδήλωση καρδιακών επεισοδίων (έμφραγμα μυοκαρδίου, στηθάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια, αιφνίδιος θάνατος). [1]

Τα καρδιαγγειακά αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου και στην Ελλάδα, καθώς ευθύνονται για τα δύο πέμπτα όλων των θανάτων στις γυναίκες και για περίπου το ένα τρίτο στους άντρες. Μεταξύ των συνολικά 45.000 θανάτων αυτής της κατηγορίας, τα εγκεφαλικά επεισόδια, οι ισχαιμικές καρδιοπάθειες και άλλα καρδιακά νοσήματα εξακολουθούν να έχουν τη μεγαλύτερη επίπτωση στη συνολική θνησιμότητα. [2]

Παρά το γεγονός ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα συχνά εμφανίζονται αιφνίδια με σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία των πασχόντων, στην πραγματικότητα έχουν μια μακροχρόνια υποκλινική πορεία, χωρίς συμπτώματα, έως ότου εκδηλωθούν κλινικά. Αυτό το στοιχείο είναι εξαιρετικά σημαντικό για την πρόληψη της εμφάνισης τέτοιων νοσημάτων στον πληθυσμό. Η αθηροσκλήρωση, είναι μια πάθηση που δεν έχει ένα σαφές και καθορισμένο αίτιο, όπως π.χ. οι λοιμώξεις που οφείλονται σε συγκεκριμένα μικρόβια ή ιούς. Όμως, σήμερα έχει καταστεί σαφές ότι υπάρχει μια σειρά παραγόντων κινδύνου που προάγουν τη νόσο. Άτομα με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα είναι επιρρεπή στο να εκδηλώσουν κάποια στιγμή ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο. Η πρόληψη λοιπόν των νοσημάτων αυτών στηρίζεται σε μεγάλο βαθμό στην τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου του πληθυσμού, ώστε να μειωθεί το ποσοστό των καρδιαγγειακών νοσημάτων και να ελαττωθεί η πιθανότητα εκδήλωσής τους. Συστήνεται λοιπόν η διακοπή του καπνίσματος, 30 λεπτά μέτριας σωματικής άσκησης για τουλάχιστον 5 ημέρες την εβδομάδα, η μείωση του σωματικού βάρους, η υγιεινή διατροφή (η οποία συμβάλλει στον έλεγχο της παχυσαρκίας και τη διατήρηση της χοληστερόλης σε χαμηλά επίπεδα), η μείωση της πρόσληψης άλατος, η κατανάλωση μικρών ποσοτήτων αλκοόλ και βέβαια η όσο το δυνατόν καλύτερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, της χοληστερόλης και ο έλεγχος του σακχάρου στους διαβητικούς ασθενείς.

Είναι γνωστοί οι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση αθηροσκλήρωσης. Οι παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων χωρίζονται σε μη τροποποιήσιμους, δηλαδή παράγοντες στους οποίους δεν μπορεί το άτομο και ο ιατρός να παρέμβουν (ηλικία, άρρεν φύλο, κληρονομικό ιστορικό κ.α.) και σε τροποποιήσιμους. Οι σημαντικότεροι και πλέον τεκμηριωμένοι

τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα είναι το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η καθιστική ζωή, η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης. [3]

Άτομα που έχουν περισσότερους από έναν παράγοντες κινδύνου εμφανίζουν πολλαπλάσιο κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Συνεπώς, η καρδιακή υγεία έχει σχέση με τον τρόπο ζωής και τις συνήθειές μας και η έγκαιρη διάγνωση είναι σημαντική για την αντιμετώπιση της νόσου και την αποφυγή επιπλοκών. [4]

Σύμφωνα με τον παραδοσιακό ορισμό της, καρδιακή ανεπάρκεια είναι η αδυναμία της καρδιάς να ικανοποιήσει τις ανάγκες των περιφερικών ιστών σε οξυγόνο ή όταν συμβαίνει αυτό, γίνεται με κόστος υψηλών ενδοκαρδιακών πιέσεων. Στις περισσότερες περιπτώσεις η καρδιακή ανεπάρκεια αναπτύσσεται στο αριστερό μέρος της καρδιάς. Η καρδιά και συγκεκριμένα η αριστερή κοιλία, αδυνατεί να στείλει οξυγονωμένο αίμα στο υπόλοιπο σώμα (συστολική ανεπάρκεια). Επίσης υπάρχει και η αδυναμία της αριστερής κοιλίας να χαλαρώνει ικανοποιητικά κατά τη διαστολή της καρδιάς για να γεμίζει με αίμα (διαστολική ανεπάρκεια).

Πρόσφατα στοιχεία υποστηρίζουν ότι η Καρδιακή Ανεπάρκεια αποτελεί ένα σημαντικό ιατρικό, κοινωνικό και οικονομικό πρόβλημα. Εκτιμήσεις αναφέρουν ότι ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας υπολογίζεται ως 2% - 3% του ενήλικου πληθυσμού και αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας. Πάνω από 26 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από Καρδιακή Ανεπάρκεια σε όλο τον κόσμο και πάνω από 3,5 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν διαγνωστεί πρόσφατα με Καρδιακή Ανεπάρκεια κάθε χρόνο μόνο στην Ευρώπη. Ωστόσο, είναι πιθανό να παρατηρήσουμε μια νέα αύξηση στο μέλλον της νόσου, κυρίως λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και λόγω της παρατηρούμενης τάσης που δείχνει αύξηση των καρδιακών κινδύνων συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας και του διαβήτη. [5]

Η μακροπρόθεσμη πρόγνωση που σχετίζεται με Καρδιακή Ανεπάρκεια είναι χειρότερη από εκείνη που συνδέεται με την πλειονότητα των καρκίνων, παρουσιάζοντας θνησιμότητα 50% μετά από 5 χρόνια. [6]

Οι πιο συχνές συννοσηρότητες είναι: η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, οι πνευμονικές παθήσεις, η νεφρική ανεπάρκεια, η αναιμία, η αρθρίτιδα και η κατάθλιψη. Είναι συννοσηρότητες που απαντώνται συχνά στην καρδιακή ανεπάρκεια. Η στενή σχέση τους με την καρδιακή ανεπάρκεια έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες.

Σκοπός της παρούσας ερευνητικής μελέτης ήταν η διερεύνηση του επιπολασμού των συνοδών νοσημάτων στους ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια και ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης 40-49% (ΚΑεΚΕ) που επισκέπτονται τα τακτικά εξωτερικά ιατρεία της Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Στο γενικό μέρος αναφέρονται στοιχεία σχετικά με την Καρδιακή Ανεπάρκεια και τα συνοδά της νοσήματα. Στο ειδικό μέρος αναλύεται η δειγματοληψία και η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για τη συλλογή και ανάλυση των δεδομένων. Τέλος, αναφέρονται τα αποτελέσματα και γίνεται σύγκριση με αντίστοιχες μελέτες της υπάρχουσας

βιβλιογραφίας, με σκοπό την εξαγωγή συμπερασμάτων, τη διεξαγωγή περαιτέρω έρευνας και τη βελτίωση της κλινικής πράξης.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ) είναι το κλινικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από τυπικά συμπτώματα (π.χ. δύσπνοια, κόπωση, οίδημα κάτω άκρων) και σημεία (π.χ. περιφερικό οίδημα, τρίζοντες στις πνευμονικές βάσεις) προκαλούμενα από δομική και/ή λειτουργική καρδιακή ανωμαλία, που έχουν σαν αποτέλεσμα τη μειωμένη καρδιακή παροχή και/ή αυξημένες ενδοκαρδιακές πιέσεις στην ηρεμία ή κατά τη διάρκεια κόπωσης. [7, 8]

Η επίπτωση της Καρδιακής Ανεπάρκειας είναι περίπου 1-2% του ενήλικου πληθυσμού στις ανεπτυγμένες χώρες και αυξάνεται σε $\geq 10\%$ σε άτομα ηλικίας > 70 ετών. [9]

«Η Καρδιακή Ανεπάρκεια είναι μία πάθηση κατά την οποία η καρδιά αδυνατεί να διοχετεύσει την απαραίτητη ποσότητα αίματος στο σώμα, ώστε να επιτελέσει τις φυσιολογικές του λειτουργίες.

Η καρδιά είναι μία αντλία, η οποία στέλνει το αίμα στους πνεύμονες προκειμένου να εμπλουτιστεί σε οξυγόνο, ώστε να τροφοδοτήσει τον υπόλοιπο οργανισμό με θρεπτικά στοιχεία. Αφού διενεργηθεί ο κύκλος της κυκλοφορίας του αίματος στον οργανισμό, η καρδιά παραλαμβάνει πάλι το αίμα ώστε να το ξαναστείλει στους πνεύμονες για τον εμπλουτισμό του σε οξυγόνο.

Η ανικανότητα λοιπόν της καρδιάς να εκπληρώσει αυτό το σημαντικό και ασταμάτητο έργο της ως αντλία, σημαίνει συσσώρευση του αίματος και κατ' επέκταση των υγρών του σώματος σε διάφορα σημεία του σώματος.

Οι παραπάνω λειτουργίες επιτυγχάνονται κυρίως στις 2 κοιλίες της καρδιάς, τη δεξιά και την αριστερή. Η δεξιά κοιλία της καρδιάς αντλεί αίμα από την περιφέρεια και τη διοχετεύει στους πνεύμονες για τον εμπλουτισμό του σε οξυγόνο, ενώ η αριστερή κοιλία αντλεί το οξυγονωμένο αίμα από τους πνεύμονες και το προωθεί στο υπόλοιπο σώμα. Η δυσλειτουργία της δεξιάς ή της αριστερής κοιλίας μας δίνει πληροφορία για τη μορφή της καρδιακής ανεπάρκειας:

Δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια - δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι το αίμα αδυνατεί να επιστρέψει στους πνεύμονες και αρκετό παραμένει στην περιφέρεια (φλέβες), οπότε και ο ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα που σχετίζονται κυρίως με τη φλεβική στάση (κυρίως οιδήματα / πρήξιμο κάτω άκρων).

Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια - δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Το αίμα αδυνατεί να προωθηθεί στο υπόλοιπο σώμα. Παραμένει σε μεγάλο βαθμό στους πνεύμονες, και το κυριότερο σύμπτωμα που παρατηρείται είναι η δύσπνοια. Τέλος, στην ολική καρδιακή ανεπάρκεια υπάρχει δυσλειτουργία και στις δύο κοιλίες». [10, 11]

1.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Το 2016 εκδόθηκαν από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC) νέες κατευθυντήριες οδηγίες για την Καρδιακή Ανεπάρκεια που αφορούν τόσο τη χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια όσο και την οξεία Καρδιακή Ανεπάρκεια. Νέο στοιχείο των κατευθυντήριων οδηγιών αποτελεί η προσθήκη μιας νέας κατηγορίας ασθενών με χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια και ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης, 40-49% (ΚΑεΚΕ / HFmrEF). Έτσι, οι ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες: α) στους ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης έως 40% (ΚΑμΚΕ / HFpEF), β) στους ασθενείς με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης 40 με 49% (ΚΑεΚΕ) και γ) στους ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης πάνω από 50% (ΚΑδΚΕ / HFpEF). [8, 12]

Η κύρια ταξινόμηση της Καρδιακής Ανεπάρκειας βασίζεται στη μέτρηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (ΚΕ). Η Καρδιακή Ανεπάρκεια περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ασθενών: εκείνους με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης [$ΚΕ \geq 50\%$ - ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ (ΚΑδΚΕ / HFpEF)] και εκείνους με μειωμένο ΚΕ [$ΚΕ < 40\%$ - ΚΑ με μειωμένο ΚΕ (ΚΑμΚΕ/ HFpEF)]. Οι ασθενείς με ΚΕ της τάξης του 40-49% αντιπροσωπεύουν μια «γκρίζα ζώνη», η οποία πλέον ορίζεται ως Καρδιακή Ανεπάρκεια με ενδιάμεση τιμή ΚΕ – [ΚΑεΚΕ / HFmrEF]. [8]

Στην κλινική πράξη, δύο είναι οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες ταξινομήσεις της κλινικής σοβαρότητας της καρδιακής ανεπάρκειας (Πίνακας 1). Η μία ταξινόμηση βασίζεται στα συμπτώματα και την ικανότητα προς άσκηση (λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA) [13], έχει αποδειχτεί ιδιαίτερα χρήσιμη στην κλινική πράξη και έχει χρησιμοποιηθεί στην πλειονότητα των κλινικών μελετών. Η ταξινόμηση κατά ACC/AHA περιγράφει την καρδιακή ανεπάρκεια ανάλογα με τις δομικές αλλοιώσεις και τα συμπτώματα. Όλοι οι ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια είναι σταδίου C και D. [14]

Πίνακας 1: Ταξινόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας κατά NYHA και ACC/AHA. (Πηγή: Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th Ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co, 1994:253-256, Hunt SA, et al. Circulation. 2005; 112: 1825-1852).

Λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA	Στάδια καρδιακής ανεπάρκειας κατά ACC/AHA
Τάξη I. Χωρίς περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας. Η συνήθης φυσική δραστηριότητα δεν προκαλεί δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή κόπωση.	Στάδιο A. Υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας. Χωρίς δομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες. Χωρίς κλινικές εκδηλώσεις.
Τάξη II. Ήπιος περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας. Χωρίς συμπτώματα στην ηρεμία. Η συνήθης φυσική δραστηριότητα προκαλεί συμπτώματα.	Στάδιο B. Δομική καρδιακή νόσος που σχετίζεται ισχυρά με την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας, χωρίς συμπτώματα ή σημεία.
Τάξη III. Σοβαρός περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας. Χωρίς συμπτώματα στην ηρεμία. Συμπτώματα που εμφανίζονται σε μικρότερη από τη συνήθη φυσική δραστηριότητα.	Στάδιο C. Συμπτωματική κατά το παρόν ή το παρελθόν καρδιακή ανεπάρκεια που σχετίζεται με υποκείμενη καρδιοπάθεια.
Τάξη IV. Συμπτώματα στην ηρεμία ή στην ελάχιστη προσπάθεια.	Στάδιο D. Ανθεκτική στη θεραπεία καρδιακή ανεπάρκεια που απαιτεί εξειδικευμένη θεραπεία.

NYHA = New York Heart Association (Καρδιολογική Εταιρία Νέας Υόρκης).

Η Επιτροπή Κριτηρίων της Καρδιολογικής Εταιρίας Νέας Υόρκης. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th Ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co, 1994:253-256.

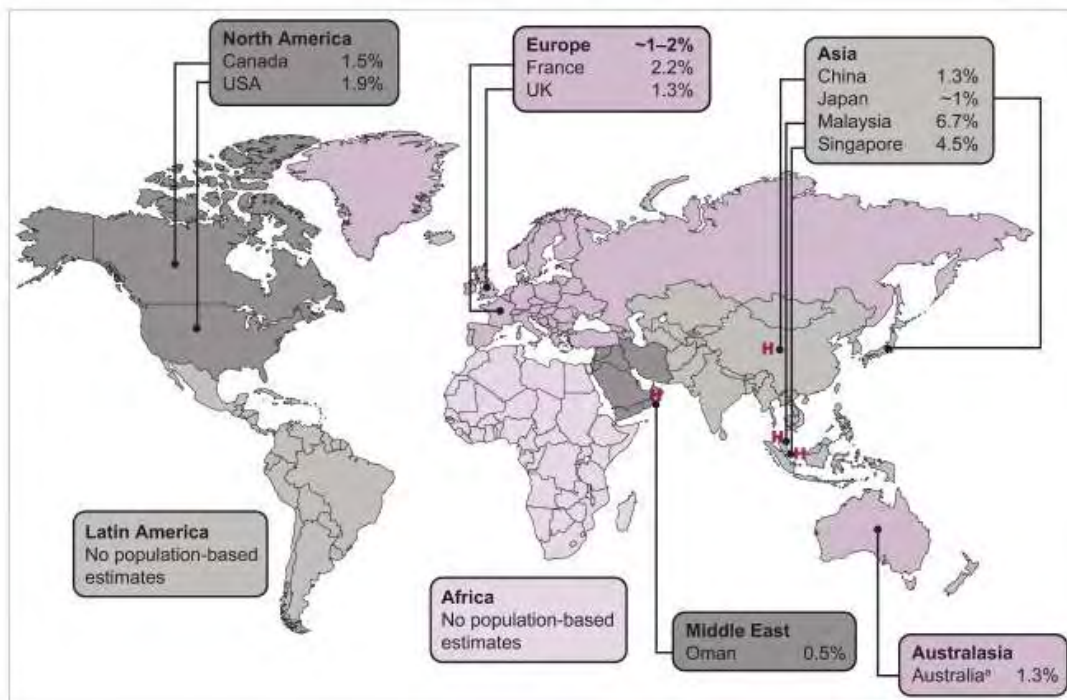
ACC = American College of Cardiology (Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας).

AHA = American Heart Association (Αμερικανική Εταιρεία Καρδιολογίας).

Hunt SA, et al. Circulation. 2005; 112: 1825-1852.

1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

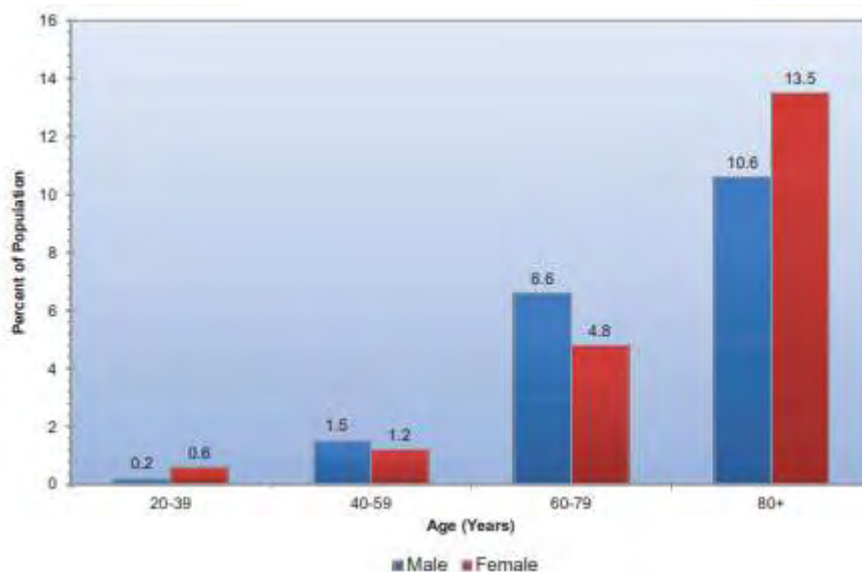
Σε παγκόσμιο επίπεδο, οι πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια ανέρχονται στα 23 εκατομμύρια. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο χαρακτηρίζεται από πλήθος επιστημόνων στο χώρο της υγείας ως πανδημία. Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία από την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία, 5.7 εκατομμύρια ενήλικες στην Αμερική πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ 1 στους 9 θανάτους το έτος 2009 αποδόθηκαν σε αυτή τη νόσο. Το ίδιο έτος η καρδιακή ανεπάρκεια ήταν η υποκείμενη αιτία θανάτου σε 58.309 περιπτώσεις. Επιπλέον, το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια υπολογίζεται στα 5 έτη, με 1 στους 2 ενήλικες που διαγιγνώσκονται με καρδιακή ανεπάρκεια να αποβιώνουν στην 5ετία. [15]



Εικόνα 1: Ποσοστό πληθυσμού με καρδιακή ανεπάρκεια σε διάφορες χώρες από τον παγκόσμιο χάρτη (Πηγή: Mozaffarian et al. *Circulation*, 2016; 133(4): p. e38-360).

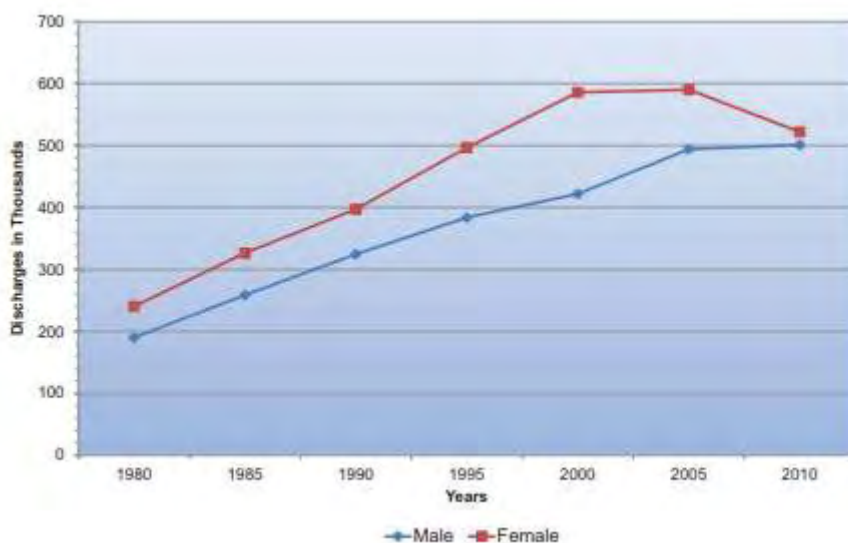
Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες με βάση τον πληθυσμό για την εκτίμηση του ποσοστού του πληθυσμού που πάσχει από καρδιακή ανεπάρκεια στην Αφρική [16] ή τη Λατινική Αμερική. [17]

Ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας είναι 1-2% σε άτομα <60 ετών, ενώ φαίνεται να αποτελεί μία νόσο για τους ηλικιωμένους με το ποσοστό αυτό να ανέρχεται στο 10% για άτομα >80 ετών. [15]



Εικόνα 2: Επιπολασμός καρδιακής ανεπάρκειας ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Στοιχεία από τη μελέτη National Health and Nutrition Survey: 2009-2012. (Πηγή: Mozaffarian et al. *Circulation*, 2016; 133(4): p. e38-360).

Ιδιαίτερα στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, από τα 5.8 εκατομμύρια άτομα με διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας το 2012, εκτιμάται ότι το 2030 το αντίστοιχο νούμερο θα έχει αγγίξει τα 8.5 εκατομμύρια. [15] Ιδιαίτερα ανησυχητικό είναι το γεγονός πως η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα νόσημα «σταθερό στο χρόνο» καθώς φαίνεται πως από το 1995 μέχρι το 2013 ο αριθμός των θανάτων αποδιδόμενων σε αυτή τη νόσο παρέμεινε σταθερός, ενώ ίδια παρέμεινε και η ενδονοσοκομειακή νοσηλεία από το 2000 έως το 2010, με πάνω από 1.000.000 εισαγωγές. Επιπλέον, αν και η διαχείριση αυτών των ασθενών έχει βελτιωθεί κατά πολύ την τελευταία 20ετία, εκτιμάται ότι 2-17% των ατόμων που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο με διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας, αποβιώνουν εντός του νοσοκομείου. Το εκτιμώμενο κόστος για το έτος 2012, για το σύστημα υγείας στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, ανήλθε στα 30.7 δισεκατομμύρια δολάρια. Το κόστος αυτό περιλαμβάνει τα έξοδα νοσηλείας, ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης και τις χαμένες ημέρες εργασίας. Μάλιστα, φαίνεται πως από το 1989 μέχρι και το 2010 οι ασθενείς που εξέρχονται από το νοσοκομείο με διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας ολοένα και αυξάνονται τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες, με μόνο ενθαρρυντικό ότι από το 2000 κι έπειτα, φαίνεται να δημιουργείται ένα πλάτ. [15]



Εικόνα 3: Εισαγωγές σε νοσοκομείο με διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας, ανά φύλο (Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής: 1980-2010) (Mozaffarian et al. *Circulation*, 2016; 133(4): p. e38-360).

Από καρδιακή ανεπάρκεια πάσχουν κατά προσέγγιση 5.8 εκατομμύρια ενήλικες στις ΗΠΑ. Τα άτομα άνω των 40 ετών έχουν περίπου 20% πιθανότητες να νοσήσουν κατά τη διάρκεια της ζωής τους.

Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι πολύ συχνή πάθηση, με υπολογιζόμενο επιπολασμό άνω των 20 εκατομμυρίων ασθενών παγκόσμια. [9]

Παρατηρείται σταθερή αύξηση του αριθμού των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια κατά την τελευταία δεκαετία, λόγω της βελτίωσης του μέσου όρου ζωής. [18]

Κύριο ρόλο σε αυτό διαδραματίζει η μείωση του αριθμού των θανάτων σε οξεία στεφανιαία σύνδρομα, που οφείλεται στην βελτίωση των συστημάτων επείγουσας αντιμετώπισης, στην εκτεταμένη εγκατάσταση μονάδων εντατικής νοσηλείας, καθώς και στην ευρεία εφαρμογή των στρατηγικών άμεσης επαναιμάτωσης.

Στην Ευρώπη, ο επιπολασμός της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας έχει υπολογιστεί περίπου στο 1.5% του γενικού πληθυσμού, ενώ καταγράφονται περίπου 13 νέα περιστατικά ανά 10.000 κατοίκους κάθε χρόνο, στην πλειονότητα ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών. [9, 18]

1.3 ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Στις σοβαρές παθήσεις ανήκει και η καρδιακή ανεπάρκεια. Υπάρχει μεγάλη πιθανότητα όμως, μετά από κάποια λοίμωξη ή κατάσταση στρες, να υπάρξει επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, επειδή είναι μία χρόνια ασθένεια. Η αντιμετώπιση των διαφόρων μορφών της καρδιακής ανεπάρκειας γίνεται με φάρμακα, με αλλαγή στον τρόπο ζωής του ασθενούς καθώς και με τη θεραπεία των συνυπαρχουσών ασθενειών.

Στο παρελθόν, το προσδόκιμο ζωής μετά τη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν μόλις 5 χρόνια, όμως πλέον, χάρη στην έγκαιρη διάγνωση και τις εξελίξεις στη θεραπεία, οι ασθενείς απολαμβάνουν πολύ περισσότερα και ποιοτικά χρόνια ζωής.

1.3.1 Δευτερογενής πρόληψη (πρόγνωση) καρδιακής ανεπάρκειας

Ασθενείς που έχουν ήδη διαγνωστεί με καρδιακή ανεπάρκεια αποτελούν μία σοβαρή δαπάνη για τη δημόσια υγεία και έτσι η κατανόηση των παραγόντων που δυσχεραίνουν την πρόγνωση της είναι ζωτικής σημασίας. Στις πιο πρόσφατες συστάσεις για τη διάγνωση και θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, που δημοσιεύτηκαν από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία, αναδείχθηκαν οι παράγοντες που αποτελούν δείκτες πρόγνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας ανεξάρτητα από τον τύπο αυτής.

Επιπρόσθετα, στο πλαίσιο καθυστέρησης εξέλιξης της νόσου ή πρόληψης αιφνίδιου θανάτου πριν την έναρξη της συμπτωματολογίας, δίνεται μεταξύ άλλων έμφαση στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (Level of evidence (A)), στη διακοπή καπνίσματος και υπερβάλλουσας κατανάλωσης αλκοόλ (Level of evidence (C)) αλλά και στη διαχείριση συννοσηροτήτων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία (Level of evidence (C)). [8]

Η πρόγνωση της συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας, παρά την αναμφισβήτητη πρόοδο που έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια, εξακολουθεί να είναι δυσμενής με ετήσια θνητότητα κυμαινόμενη μεταξύ 15% και 20%. Το κλάσμα εξώθησης και το στάδιο κατά NYHA (New York Heart Association) θεωρούνται από τους ισχυρότερους προγνωστικούς παράγοντες. Όσο μικρότερο είναι το κλάσμα εξώθησης και όσο μεγαλύτερο είναι το στάδιο κατά NYHA, τόσο δυσμενέστερη είναι η πρόγνωση του ασθενούς. Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση είναι οι κοιλιακές αρρυθμίες, η ελάττωση της μέγιστης κατανάλωσης O₂ (κάτω από 14ml/kg/min), η υπονατρίαμια (νάτριο ορού 900pg/ml) και η αύξηση των νατριοπεπτιδίων στον ορό.

Τέλος, η φαρμακευτική αγωγή και η δίαιτα μπορούν να μεταβάλλουν το λειτουργικό στάδιο που βρίσκεται ο ασθενής, χωρίς να έχει συμβεί κάποια σημαντική αλλαγή στην απόδοση κοιλίας. [19, 20]

1.4 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί την πιο συχνή αιτία της καρδιακής ανεπάρκειας. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου προκαλεί νέκρωση τμήματος της καρδιάς, με αποτέλεσμα να επηρεαστεί η λειτουργικότητά της. Οι βαλβιδοπάθειες, αλλά και οι λοιμώξεις του μυοκαρδίου, αποτελούν αίτια της καρδιακής ανεπάρκειας. Χρόνιες αρρυθμιστες παθήσεις αποτελούν επίσης σημαντικά αίτια, όπως π.χ. η υπέρταση, η οποία επί πολλά έτη επηρεάζει αρνητικά τη λειτουργικότητα της καρδιάς. [19, 21]

Στον Πίνακα 2 που ακολουθεί, παραθέτονται οι κυριότερες αιτίες που μπορεί να προκαλέσουν καρδιακή ανεπάρκεια. [22]

Πίνακας 2: Αιτιολογία Καρδιακής Ανεπάρκειας. (Πηγή: Τρυποσκιάδης Φίλιππος, Καρδιολογία, 2016).

1. Μυοκαρδιακή νόσος Στεφανιαία νόσος Αρτηριακή υπέρταση Ανοσολογική/ φλεγμονώδης: ιογενής μυοκαρδίτιδα, νόσος Chagas Μεταβολική/ διηθητική: αμυλοείδωση, αιμοχρωμάτωση, σαρκοείδωση, ανεπάρκεια θειαμίνης Ενδοκρινική: υπο/υπέρθυρεοειδισμός, φαιοχρωμοκύττωμα Τοξική: καρδιοτοξικοί παράγοντες, αλκοόλ Ιδιοπαθής μυοκαρδιοπάθεια: υπερτροφική, διατατική, περιοριστική, λοχείας
2. Βαλβιδοπάθεια Στένωση/ ανεπάρκεια μιτροειδούς, αορτικής, πνευμονικής, τριγλώχινας
3. Παθήσεις περικαρδίου Περικαρδιακή συλλογή Συμπιεστική περικαρδίτιδα
4. Ενδοκαρδιακή/ενδομυοκαρδιακή νόσος Ενδοκαρδίτιδα Löffler Ενδομυοκαρδιακή ίνωση
5. Συγγενείς καρδιοπάθειες
6. Γενετική π.χ. οικογενής διατατική μυοκαρδιοπάθεια
7. Αρρυθμίες (τάχυ- ή βράδυ-) Κοιλιακές, κολπικές
8. Διαταραχές αγωγιμότητας Νόσος φλεβόκομβου, πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός
9. Υψηλή καρδιακή παροχή Αναιμία, σήψη, θυρεοτοξίκωση, νόσος Paget, αρτηριοφλεβική επικοινωνία
10. Υπερφόρτωση όγκου Νεφρική ανεπάρκεια Ιατρογενής

1.5 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι, μικρή συσχέτιση υπάρχει μεταξύ των συμπτωμάτων και της συστολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας όπως αυτή εκφράζεται με το κλάσμα εξώθησης. Έτσι, ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης < 25% μπορεί να είναι σχεδόν ασυμπτωματικοί, ενώ άλλοι με ελαφρά επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης να έχουν σοβαρά ενοχλήματα. Οι μεταβολές της κοιλιακής διατασιμότητας, της περικαρδιακής τάσης, οι τυχόν βαλβιδικές ανεπάρκειες και κυρίως η λειτουργία της δεξιάς κοιλίας, αποτελούν τους παράγοντες εκείνους που μαζί με τη συστολική απόδοση της

αριστερής κοιλίας καθορίζουν την εμφάνιση ή όχι των συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας στους ασθενείς.

Στην καρδιακή ανεπάρκεια η λειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι προοδευτικά επιδεινούμενη ακόμα και σε απουσία επίδρασης νέου βλαπτικού παράγοντα. [23] Αυτό οφείλεται στην περίφημη αναδιαμόρφωση (Cardiac Remodeling) της αριστερής κοιλίας, κατά την οποία έχουμε διάταση, υπερτροφία και περισσότερο σφαιρική τη μορφή της.

Έτσι, μειώνεται η μηχανική απόδοση της κοιλίας. Η κινητοποίηση των νευροορμονικών μηχανισμών (συμπαθητικό νευρικό σύστημα, σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης) στην καρδιακή ανεπάρκεια προκαλεί κατακράτηση υγρών και νατρίου, περιφερική αγγειοσύσπαση, ίνωση στο μυοκάρδιο και τοξική δράση στα μυοκαρδιακά κύτταρα, δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο επιδείνωσης της αρχιτεκτονικής και απόδοσης της ανεπαρκούς καρδιάς.

1.6 ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΠΟΔΟΣΗ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (ΚΑμΚΕ)

Η γνωστή συστολική καρδιακή ανεπάρκεια (συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας) σχετίζεται με αδυναμία εξώθησης του αίματος από την αριστερή κοιλία κατά τη φάση της συστολής, εξαιτίας κάποιου προβλήματος σε επίπεδο μυοκαρδίου, με συνηθέστερη αιτία τη νέκρωση των μυοκαρδιακών κυττάρων, έπειτα από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Στη συστολική δυσλειτουργία η καμπύλη ισοογκωτικής συστολικής πίεσης στη σχέση πίεσης-όγκου μετατοπίζεται προς τα κάτω, κάτι που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του όγκου παλμού και επομένως τη μείωση της καρδιακής παροχής. [24]

Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (ΚΑδΚΕ)

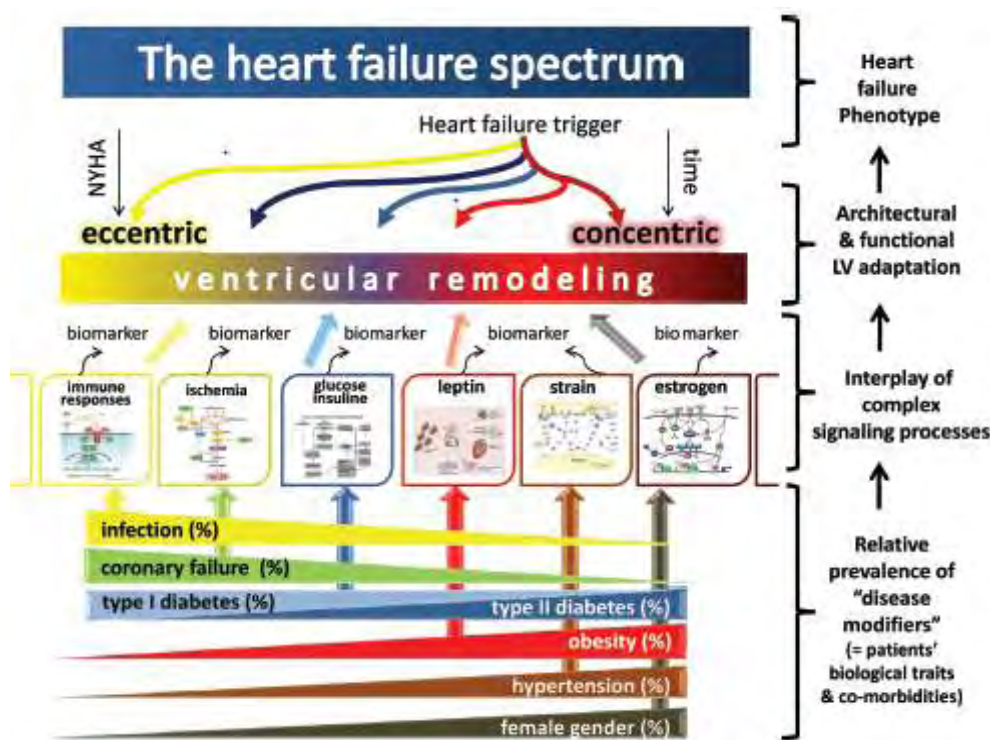
Ο πλέον μη χρησιμοποιούμενος όρος της διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας έχει μετατραπεί σε καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Σε αυτήν την περίπτωση η θέση της συστολικής ισοογκωτικής καμπύλης δε μεταβάλλεται (τα μυοκύτταρα διατηρούν τη συσταλτικότητά τους). Αντίθετα, η καμπύλη διαστολικής πίεσης όγκου μετατοπίζεται προς τα αριστερά, με αποτέλεσμα την αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης αριστερής κοιλίας. Αυτό είναι το αποτέλεσμα νοσημάτων που προκαλούν περιορισμό της χάλασης, μείωση της ελαστικής επαναφοράς ή δυσκαμψία

των κοιλιών. Ενδεικτικά, η υπέρταση προκαλεί συχνά υπερτροφία του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας και οδηγεί σε διαστολική δυσλειτουργία μέσω και των τριών αυτών παραμέτρων. [25]

Σε αντιδιαστολή με την καρδιακή ανεπάρκεια με συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, επί διαστολικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας, υπάρχουν σε μεγαλύτερο βαθμό συννοσηρότητες που αποτελούν βασικές συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου, δηλαδή παχυσαρκία, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, ενώ είναι πιο συχνά απαντώμενη σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και γυναίκες. [26]

Η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης απαντάται στους μισούς περίπου ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ κερδίζει ολοένα και μεγαλύτερο έδαφος έναντι της καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένη απόδοση αριστερής κοιλίας, περί του 1% σε ετήσια βάση. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με το ότι τα εντυπωσιακά βήματα αναφορικά με την παθολογία της υποκείμενης νόσου δεν ακολουθούνται από ανάλογη πρόοδο στη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών, καθιστά αυτήν την ομάδα ασθενών αντικείμενο μελέτης. [27]

Η επιστημονική κοινότητα, τείνει να αντιμετωπίσει τους υποτύπους καρδιακής ανεπάρκειας ως αλληλεπικαλυπτόμενες κατηγορίες και όχι ξεχωριστές νόσους, καθώς παρουσιάζουν τόσο διαφορές όσο και κοινά σημεία ως προς την παθολογία τους, τα οποία καθορίζονται από μία σειρά συννοσηροτήτων και μοριακών μηχανισμών. Κανένα βιολογικό μονοπάτι και καμία μεταβολική συνιστώσα δεν εμφανίζονται αποκλειστικά στον έναν ή στον άλλον υποτύπο. Ωστόσο, μπορεί κάποια να απαντώνται πιο συχνά στους εκάστοτε φαινοτύπους καρδιακής ανεπάρκειας. [28]



Εικόνα 4: Το παθοφυσιολογικό προφίλ της καρδιακής ανεπάρκειας (Πηγή: De Keulenaer et al. Circulation.2011; 123:1996-2004; discussion 5).

Καρδιακή Ανεπάρκεια με ενδιάμεσο Κλάσμα Εξώθησης (ΚΑεΚΕ)

Στις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Καρδιακής Ανεπάρκειας (ΚΑ), η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC) το 2016, όρισε και εισήγαγε μια νέα κατηγορία ασθενών με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης (ΚΑεΚΕ). Πρόκειται για μία κατηγορία ασθενών που θεωρείται ότι ανήκουν στην «γκρίζα περιοχή» μεταξύ ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (ΚΑμΚΕ) και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (ΚΑδΚΕ).

Αν και μέχρι σήμερα υπάρχουν λίγα δεδομένα σχετικά με τα χαρακτηριστικά των ασθενών με ΚΑεΚΕ σε σύγκριση με εκείνα των άλλων τύπων Καρδιακής Ανεπάρκειας (ΚΑδΚΕ και ΚΑμΚΕ), οι ασθενείς με ΚΑεΚΕ έχει αναφερθεί ότι παρουσιάζουν ενδιάμεση κλινική εικόνα, αιμοδυναμικά, εργαστηριακά και ηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά.

Η συχνότητα εμφάνισης ασθενών με ΚΑεΚΕ εκτιμάται στο 10-20% όλων των ασθενών με Καρδιακή Ανεπάρκεια. Σε σύγκριση με τους πληθυσμούς με μειωμένο (ΚΑμΚΕ) και διατηρημένο (ΚΑδΚΕ) κλάσμα εξώθησης, οι ασθενείς με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης (ΚΑεΚΕ) παρουσιάζουν εν γένει ενδιάμεσα κλινικά χαρακτηριστικά. Ωστόσο, η στεφανιαία νόσο ως αιτιολογία της Καρδιακής Ανεπάρκειας είναι παρόμοια σε ΚΑεΚΕ και ΚΑμΚΕ και σημαντικά πιο συχνή από ό,τι στην ΚΑδΚΕ. Το ΚΑεΚΕ φαίνεται να είναι ένα μεταβατικό στάδιο μεταξύ του ΚΑμΚΕ και του ΚΑδΚΕ. Τα πρώιμα δεδομένα υποδεικνύουν ένα πιθανό όφελος της θεραπείας με φάρμακα που βασίζεται στη ΚΑμΚΕ και στη ΚΑεΚΕ.

1.7 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Είναι σημαντικό, η καρδιακή ανεπάρκεια να διαγνωστεί και να αντιμετωπιστεί έγκαιρα. Από τα άτομα που θα διαγνωστούν με καρδιακή ανεπάρκεια, το 40% θα πεθάνει στην επόμενη πενταετία. Όταν οι ασθενείς διαγνωστούν καθυστερημένα και είναι σε προχωρημένο στάδιο της νόσου, το ποσοστό θνησιμότητας θα γίνει διπλάσιο και θα φτάσει το 80%. [29-31]

Η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας τίθεται με βάση την κλινική εικόνα και επιβεβαιώνεται εργαστηριακά [32] και κυρίως με τη διενέργεια συγκεκριμένων παρακλινικών εξετάσεων, τα αποτελέσματα των οποίων δείχνουν την έκταση της καρδιακής βλάβης. Σε αυτές τις εξετάσεις ανήκουν οι ακόλουθες: [33]

- Ακτινογραφία θώρακος: μπορεί να αποκαλύψει μια διατεταμένη καρδιά ή την παρουσία υγρού στους πνεύμονες ή και πνευμονικό οίδημα
- Ηλεκτροκαρδιογράφημα: μπορεί να συμβάλλει στη διάγνωση, μολονότι πολλές φορές είναι σχεδόν φυσιολογικό

- Ηχοκαρδιογραφία Doppler με το υπερηχογράφημα καρδιάς (triplex καρδιάς): μπορούμε να «δούμε» σε πραγματικό χρόνο-live πώς ακριβώς λειτουργεί η καρδιά και σήμερα αποτελεί την κατεξοχήν αποδεικτική εξέταση της καρδιακής ανεπάρκειας
- Holter 24ώρου καταγραφής καρδιακού ρυθμού: για ενδεχόμενη παρουσία κακοήθων αρρυθμιών, οπότε απαιτείται η εμφύτευση απινιδιστή, δηλαδή μιας συσκευής η οποία εμφυτεύεται σαν τον βηματοδότη και «ρίχνει ρεύμα» στην καρδιά, όταν χρειασθεί, αποτρέποντας έτσι τον αιφνίδιο θάνατο
- Μαγνητική τομογραφία
- Υπερηχοκαρδιογράφημα
- Σπειρομέτρηση
- Δοκιμασία κοπώσεως
- Ραδιοϊσοτοπικός έλεγχος
- Βιοχημικός και αιματολογικός έλεγχος
- BNP - τύπου Β Νατριουρητικό Πεπτίδιο: Ο προσδιορισμός στο αίμα ενός νατριουρητικού πεπτιδίου -του BNP- μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση μιας δύσπνοιας, αν δηλαδή, είναι καρδιακής ή αναπνευστικής αρχής. Τιμές BNP<80pg/ml πρακτικά αποκλείουν την παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας
- Με το Stress Echo ή το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου ή τη Μαγνητική Τομογραφία Καρδιάς: για παρουσία ζωντανών τμημάτων στην καρδιά τα οποία χρειάζονται επαναιμάτωση (μελέτη βιωσιμότητας ή/και ισχαιμίας)
- Καρδιακός καθετηριασμός

Τα συμπτώματα στην καρδιακή ανεπάρκεια οφείλονται: α) στη στάση του αίματος στους πνεύμονες και την περιφέρεια και β) στην ελαττωμένη καρδιακή παροχή. [34, 35]

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να εξετάζονται σε τακτά διαστήματα με βιοχημικές αναλύσεις ούτως ώστε να ελέγχονται ο αιματοκρίτης, καθότι η αναιμία επιδεινώνει την καρδιακή ανεπάρκεια, το κάλιο και το νάτριο, αφού η υποκαλιαιμία από τα διουρητικά αποτελεί συνήθη αιτία για αιφνίδιο θάνατο και η νεφρική λειτουργία με την ουρία και την κρεατινίνη, οι οποίες δεικνύουν αν υπάρχει αφυδάτωση ή υπερφόρτωση σε υγρά, ώστε να κατευθύνεται η χορήγηση διουρητικών, ακόμη και σε εξωνοσοκομειακή βάση.

1.8 ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΟΠΩΣΕΩΣ (ΚΑΔΚ) ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κοπώσεως (ΚΑΔΚ) αποτελεί χρήσιμη εξέταση που μπορεί να αποκαλύψει και να εξηγήσει περιορισμούς στην ικανότητα για άσκηση σε ασθενείς με δύσπνοια αγνώστου αιτιολογίας και φυσιολογικό λειτουργικό έλεγχο καρδιάς και πνευμόνων, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να ανιχνεύσει πρώιμα διαταραχές ανταλλαγής αερίων. Όσο αφορά δε την Καρδιακή Ανεπάρκεια, η ΚΑΔΚ αποτελεί εξαιρετικό εργαλείο μη επεμβατικής αξιολόγησης. [36]

Η ΚΑΔΚ παρέχει ένα πλήθος πληροφοριών αναφορικά με την λειτουργία του καρδιοαναπνευστικού συστήματος. [37]

Η ΚΑΔΚ αποτελεί εξατομικευμένη αξιολόγηση που παρέχει όχι μόνο τη δυνατότητα προσδιορισμού ύπαρξης περιορισμού της ικανότητας για άσκηση, αλλά ταυτόχρονα είναι σε θέση να εξηγήσει αν ο περιορισμός αυτός είναι καρδιολογικός, αναπνευστικός, μυϊκός ή μεικτός.

Η Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κοπώσεως (ΚΑΔΚ) μπορεί να βοηθήσει στην αξιολόγηση της ικανότητας για άσκηση, στη διερεύνηση παραγόντων που μπορεί να την περιορίζουν, στην αξιολόγηση δύσπνοιας αγνώστου αιτιολογίας, στην πρόγνωση επερχόμενων κινδύνων, λόγω χειρουργικής επέμβασης ή μεταμόσχευσης και στον έλεγχο ανταπόκρισης στη θεραπεία με την χρήση φαρμάκων, άσκησης ή οξυγονοθεραπείας. Παρά το γεγονός πως τα συνήθη αίτια της δύσπνοιας είναι καρδιολογικά ή αναπνευστικά, σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να είναι νευρολογικά, μεταβολικά, αιματολογικά, ενδοκρινολογικά ή ακόμα και ψυχολογικά. Η ΚΑΔΚ φαίνεται πως μπορεί να βοηθήσει στην διαφοροδιάγνωση ενώ ταυτόχρονα να παρέχει ολοκληρωμένη και αντικειμενική αξιολόγηση της καρδιαγγειακής, αναπνευστικής, μυϊκής-μεταβολικής λειτουργίας. [38]

Τρεις καταστάσεις μπορεί να περιορίσουν την ικανότητα για άσκηση όπως αυτή εκφράζεται μέσα από τα αποτελέσματα της ΚΑΔΚ χωρίς να θεωρούνται ασθένειες. Αυτές είναι η παχυσαρκία, η αναιμία και η καρβοξυλαιμοσφαιριναιμία των καπνιστών. Ενώ οι πιο συχνές εφαρμογές της είναι στη διάγνωση και αξιολόγηση καρδιακής ανεπάρκειας.

1.8.1 Ο ρόλος της ΚΑΔΚ στην καρδιακή ανεπάρκεια

Η Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κοπώσεως (ΚΑΔΚ) αποτελεί μια μη επεμβατική, δυναμική μέθοδο που παρέχει μια συνολική αξιολόγηση των παραγόντων που συμμετέχουν κατά την άσκηση, επιτρέπει έτσι την ταυτόχρονη αξιολόγηση του αναπνευστικού, καρδιαγγειακού, κεντρικού νευρικού συστήματος, αλλά και του συστήματος των σκελετικών μυών. Η ΚΑΔΚ μας παρέχει μια ολοκληρωμένη εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας του ασθενούς (βαρύτητας της νόσου) καθώς και της εξελικτικής της πορείας. Η ΚΑΔΚ αναγνωρίζει τους μηχανισμούς εκείνους που περιορίζουν

την ανοχή στην κόπωση, καθορίζει προγνωστικούς παράγοντες για την έκβαση της νόσου και εκτιμά την απόκριση του εξεταζόμενου σε θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η μέθοδος αυτή αποτελεί σημαντική κλινική μέθοδο εκτίμησης του ασθενούς σε μεγάλο αριθμό ασθενειών. Ο διαφοροδιαγνωστικός ρόλος της δοκιμασίας είναι ιδιαίτερα σημαντικός στους ασθενείς με ανεξήγητη δύσπνοια ή δυσανοχή στην κόπωση, ιδιαίτερα όταν ο εργαστηριακός έλεγχος του καρδιοαναπνευστικού συστήματος κατά την ηρεμία είναι φυσιολογικός. [39]

Επομένως η ΚΑΔΚ μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση αρχόμενης καρδιακής ανεπάρκειας ή πνευμονικής νόσου ή άλλων ασθενειών. Η διαφοροδιαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου επαυξάνεται από την προηγηθείσα εκτίμηση του ασθενούς μέσω του ιατρικού ιστορικού, της κλινικής εξέτασης και απλών εργαστηριακών εξετάσεων. Η ΚΑΔΚ βοηθά να καθοριστεί το σύστημα που δυσλειτουργεί, περιορίζοντας το εύρος της διαφορικής διάγνωσης. [40]

1.9 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Η καρδιακή ανεπάρκεια δημιουργεί δύο βασικά προβλήματα στο σώμα:

- Οι ιστοί και τα όργανα δε λαμβάνουν αρκετό οξυγόνο
- Συσσωρεύεται υγρό στους πνεύμονες και τους ιστούς

Καθεμιά από αυτές τις δύο επιπλοκές οδηγεί με τη σειρά της σε διαφορετικές ενοχλήσεις:

- Η ελλιπής οξυγόνωση προκαλεί ένα αίσθημα κόπωσης και πνευματική σύγχυση
- Η συσσώρευση υγρού προκαλεί αύξηση του βάρους και πρήξιμο στους αστραγάλους και το κατώτερο τμήμα του ποδιού

Αυτά τα πρώιμα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας συχνά αποδίδονται σε άλλες, λιγότερο σοβαρές, αιτίες όπως η κακή φυσική κατάσταση, το αυξημένο σωματικό βάρος ή η γήρανση. Μάλιστα, η κατάσταση περιπλέκεται ακόμη περισσότερο αν συνυπολογίσουμε και το γεγονός ότι τα συμπτώματα παρουσιάζουν ανά περιόδους εξάρσεις και υφέσεις.

Η καρδιακή ανεπάρκεια σε αρχικό στάδιο επηρεάζει συνήθως μόνο τη μία πλευρά της καρδιάς. Η πλευρά της καρδιάς που αποδυναμώνεται πρώτη καθορίζει ποια συμπτώματα υπερισχύουν:

- Όταν η καρδιακή ανεπάρκεια επηρεάζει κυρίως την αριστερή πλευρά της καρδιάς, συσσωρεύεται αίμα στους πνεύμονες, προκαλώντας δύσπνοια και βήχα.
- Όταν η καρδιακή ανεπάρκεια επηρεάζει κυρίως τη δεξιά πλευρά της καρδιάς, το αίμα παλινδρομεί προς τις φλέβες και συσσωρεύεται στους ιστούς του σώματος, προκαλώντας πρήξιμο στα

κάτω άκρα. Στον Πίνακα 3 που ακολουθεί, παραθέτονται τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας, [41]

Πίνακας 3: Συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. (Πηγή: Τρυποσκιάδης Φίλιππος, Καρδιολογία, 2003, σελ. 641-643).

Τα κοινά συμπτώματα είναι:	Άλλα συμπτώματα μπορεί να είναι:
Δύσπνοια κατά τη διάρκεια μιας δραστηριότητας ή αφού έχετε ξαπλώσει για λίγο	Μειωμένη εγρήγορση ή συγκέντρωση
Βήχας	Μειωμένη παραγωγή ούρων
Πρήξιμο της κοιλιάς	Ναυτία και εμετός
Αύξηση βάρους	Ανάγκη για ούρηση τη νύχτα
Ανώμαλοι ή γρήγοροι σφυγμοί	Αρρυθμίες
Αίσθημα ότι η καρδιά χτυπά γρήγορα ή δυνατά	Αναιμία
Κούραση, αδυναμία, λιποθυμική τάση	Υπερθυρεοειδισμός
Απώλεια όρεξης, δυσπενία	Λοιμώξεις με ή χωρίς πυρετό
Δυσκολία στον ύπνο	Νεφροπάθεια

1.10 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Η κλινική εικόνα της Καρδιακής Ανεπάρκειας είναι αίσθημα δύσπνοιας, περιορισμός ανοχής στην κόπωση, καθώς και κατακράτηση υγρών που μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονική συμφόρηση ή περιφερικό οίδημα. Τα παραπάνω συμπτώματα και σημεία δεν είναι απαραίτητο να εμφανίζονται όλα ταυτόχρονα σε κάθε άρρωστο. Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν απλώς μειωμένη ανοχή στην άσκηση, ενώ σε άλλους κυριαρχεί το οίδημα και δεν αναφέρουν δύσπνοια ή αίσθημα κόπωσης.

Δύσπνοια αποκαλείται το σύμπτωμα της εργώδους αναπνοής και αποτελεί υποκειμενικό συναίσθημα, σε αντιδιαστολή με το αντικειμενικό εύρημα της ταχύπνοιας (οριζόμενης ως αύξηση της συχνότητας της αναπνοής). Εμφανίζεται φυσιολογικά σε έντονη άσκηση, ενώ παθολογικό σύμπτωμα καθίσταται σε ηρεμία, καθώς και σε σχετικά χαμηλό επίπεδο δραστηριότητας. Ανάλογα με την βαρύτητά της, η δύσπνοια μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητα ζωής του ατόμου. [42]

Οι ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια συχνά παρουσιάζουν δύσπνοια, η οποία δε σχετίζεται πάντα με διαταραχές στις λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων (PFTs). Πολλοί ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια είναι ασυμπτωματικοί στην ηρεμία και παρουσιάζουν συμπτώματα κατά την εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων τους. [43] Εκτός από την δύσπνοια, οι ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια παρουσιάζουν χαρακτηριστικό περιορισμό στη ικανότητα για άσκηση και κόπωση, η

οποία επιδρά αρνητικά στην ποιότητα ζωής τους αφού περιορίζει προοδευτικά τις καθημερινές τους δραστηριότητες. [44]

1.11 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ - ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Για τη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, είναι απαραίτητη, εκτός από την ύπαρξη συμπτωμάτων, η αντικειμενική επιβεβαίωση καρδιακής δυσλειτουργίας, κατά προτίμηση με υπερηχοκαρδιογράφημα ή με πιο εξειδικευμένες και λιγότερο διαθέσιμες μεθόδους, όπως η μαγνητική τομογραφία καρδιάς και η ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία, έτσι ώστε να καθοριστεί με ακρίβεια το κλάσμα εξώθησης. Η συμβολή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και της ακτινογραφίας θώρακος στη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας είναι μικρή. Αντίθετα, ο προσδιορισμός αυξημένων επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων BNP (εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο) και pro-BNP στο πλάσμα των ασθενών, είναι απαραίτητος για τη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς φυσιολογικά επίπεδα σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για καρδιακή ανεπάρκεια αποκλείουν τη διάγνωση. [45]

1.12 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Είναι σημαντικό, η Καρδιακή Ανεπάρκεια να διαφοροδιαγνωστεί από την αναπνευστική ανεπάρκεια (αιματοκρίτης, ακτινογραφία θώρακα, δοκιμασίες αναπνευστικής λειτουργίας, καρδιοαναπνευστική κόπωση), την αναιμία (γενική αίματος), τη νεφρική ή την ηπατική ανεπάρκεια (αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, γενική ούρων) και τη συνοδευόμενη από δύσπνοια αναστρέψιμη μυοκαρδιακή ισχαιμία. [46]

1.13 ΘΕΡΑΠΕΙΑ - ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Για την πρόληψη της Καρδιακής Ανεπάρκειας, είναι βασικό οι ασθενείς να παρακολουθούνται σε ειδικά ιατρεία καρδιακής ανεπάρκειας και να ρυθμίζουν την αρτηριακή τους πίεση. Όταν όμως τα άτομα διαγνωστούν με καρδιακή ανεπάρκεια, θα πρέπει να κάνουν αλλαγές στον τρόπο ζωής τους και να λαμβάνουν τη φαρμακευτική τους αγωγή. Θα πρέπει να σταματήσουν να καπνίζουν και να πίνουν αλκοόλ, να ασκούνται (ήπια και πάντα σε συνεννόηση με τον ιατρό που τους παρακολουθεί), να

περπατούν καθημερινά, να προσέχουν τη διατροφή τους (κυρίως τη χρήση αλατιού) και να ελέγχουν το σωματικό βάρος, την αρτηριακή πίεση και τις σφίξεις τους. [10, 30]

Είναι απαραίτητο επίσης οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια να εμβολιάζονται για την προστασία από τον πνευμονιόκκο και τη γρίπη, επειδή οι λοιμώξεις του μυοκαρδίου αποτελούν βασικές αιτίες καρδιακής ανεπάρκειας.

Η αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας γίνεται κυρίως με τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής. Όταν όμως οι ασθενείς βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια καρδιακής ανεπάρκειας, τότε χρησιμοποιούνται η αμφικοιλιακή βηματοδότηση, συσκευές μηχανικής υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας και τέλος η μεταμόσχευση καρδιάς.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας κατευθύνεται σε τρεις διαφορετικούς άξονες:

1. Πρόληψη νοσημάτων που οδηγούν σε καρδιακή δυσλειτουργία και καρδιακή ανεπάρκεια (υπέρταση, στεφανιαία νόσος, βαλβιδική νόσος, κ.τ.λ.).
2. Βελτίωση της ποιότητας ζωής.
3. Παράταση της επιβίωσης.

Σκοπός της θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου δεν είναι μόνο η ανακούφιση των συμπτωμάτων, αλλά επίσης η μείωση της θνητότητας και της ενδονοσοκομειακής νοσηλείας, η βελτίωση της ποιότητας ζωής και παράταση της επιβίωσης.

Η στρατηγική της θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη, ωστόσο επιγραμματικά έχει τους ακόλουθους στόχους:

- α) αντιμετώπιση της αιτίας όταν αυτό είναι εφικτό (αρτηριακή πίεση, συγγενής καρδιοπάθεια, βαλβιδοπάθεια, ενδοκαρδίτιδα)
- β) αντιμετώπιση του εκλυτικού αιτίου για την εκδήλωσή της (πυρετός, λοίμωξη, αναιμία)
- γ) ελάττωση του καρδιακού έργου
- δ) μείωση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας (πρώτο μέλημα της φαρμακευτικής αγωγής) και
- ε) ενίσχυση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας (βασική επιδίωξη κατά τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας).

Η θεραπευτική αγωγή της καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνει:

- Τη μη φαρμακευτική αντιμετώπιση - υγιεινοδιαιτητική αγωγή
- Τη φαρμακευτική αντιμετώπιση
- Την επεμβατική μη χειρουργική θεραπεία
- Τη χειρουργική θεραπεία
- Την κυτταρική θεραπεία
- Τη γονιδιακή θεραπεία

Θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως (ΚΑμΚΕ) με εμφυτεύσιμες συσκευές

Σχεδόν 50% των θανάτων στην καρδιακή ανεπάρκεια οφείλονται σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (SCD). Πολλοί απ' αυτούς οφείλονται σε ηλεκτρικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων κοιλιακών αρρυθμιών, βραδυκαρδίας και ασυστολίας. Οι εμφυτεύσιμοι απινιδωτές (ICDs) είναι αποτελεσματικοί στο να προστατεύουν από βραδυκαρδία και να διορθώνουν ενδεχόμενες θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες.

Η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) χρησιμοποιείται για να συγχρονίσει τη διακοιλιακή και ενδο-κοιλιακή συστολή σε ασθενείς με ΚΑμΚΕ στους οποίους υπάρχει ηλεκτρικός δυσσυγχρονισμός. Τα τελευταία χρόνια υπάρχει πλήθος μελετών για την αποτελεσματικότητα της αμφικοιλιακής βηματοδότησης, που δείχνουν βελτίωση του λειτουργικού σταδίου, της διάρκειας άσκησης και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Επομένως, η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού συστήνεται σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό, εύρος QRS >130msec, LBBB μορφολογία και ΚΕ ≤35% που παραμένουν συμπτωματικοί, ενώ λαμβάνουν τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή. Μπορεί να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή και σε ασθενείς με τα παραπάνω χαρακτηριστικά και non-LBBB μορφολογία και εύρος του QRS >150msec.

Θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο και ενδιάμεσο κλάσμα εξωθήσεως (ΚΑδΚΕ και ΚΑεΚΕ)

Στην κατηγορία της ΚΑδΚΕ κατατάσσονται οι ασθενείς με φυσιολογικό ΚΕ>50%, ενώ εκείνοι με ενδιάμεσο ΚΕ 40-49% εμπίπτουν στην κατηγορία της ΚΑεΚΕ. Οι ασθενείς που ανήκουν στην τελευταία κατηγορία έχουν ενταχθεί στις κλινικές μελέτες που αφορούν την ΚΑδΚΕ, οπότε και οι οδηγίες που αναφέρονται σε αυτήν την παράγραφο για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας αφορούν και τις δύο ομάδες ασθενών.

Η υποκείμενη παθοφυσιολογία της ΚΑδΚΕ και ΚΑεΚΕ παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια και σχετίζεται με ποικίλες καρδιαγγειακές (π.χ. κολπική μαρμαρυγή, αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσος, πνευμονική υπέρταση) και μη καρδιαγγειακές νόσους (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική νόσος, αναιμία, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, παχυσαρκία). Επίσης, τόσο οι νοσηλείες όσο και οι θάνατοι τείνουν να είναι από μη καρδιαγγειακά αίτια σε αυτήν την ομάδα των ασθενών συγκριτικά με τους ασθενείς με ΚΑμΚΕ. Γι' αυτό και οι ασθενείς αυτοί πρέπει να ελέγχονται για καρδιαγγειακές και μη καρδιαγγειακές συννοσηρότητες, οι οποίες πρέπει να θεραπεύονται.

Καμία συγκεκριμένη θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί πως μειώνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα στους ασθενείς με HFpEF και HFmrEF. Όμως επειδή οι ασθενείς αυτοί είναι συνήθως ηλικιωμένοι και έντονα συμπτωματικοί, η θεραπεία πρέπει να εστιάζει στη βελτίωση των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής. Η χορήγηση διουρητικών βελτιώνει τη συμφόρηση (όπως είναι φυσικό σε όλο το φάσμα της καρδιακής ανεπάρκειας). Οι β-αναστολείς και οι ανταγωνιστές υποδοχέων αλδοστερόνης δε φαίνεται να βελτιώνουν τα συμπτώματα, ενώ υπάρχει ένδειξη για βελτίωση των συμπτωμάτων σε αυτούς που λαμβάνουν ARBs ή α-MEA. Η φαρμακευτική αγωγή και η διαίτα μπορούν να μεταβάλλουν το λειτουργικό στάδιο που βρίσκεται ο ασθενής, χωρίς να έχει συμβεί κάποια σημαντική αλλαγή στην απόδοση κοιλίας. [47]

Ειδικό
Μέρος

2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η ύπαρξη συνοδών νοσημάτων (comorbidities) είναι συχνή στους ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ) και έχει μεγάλη κλινική σημασία. Πολλές συνυπάρχουσες ασθένειες και/ή καταστάσεις (συννοσηρότητες) μπορεί να επιδεινώσουν τα συμπτώματα και να εμποδίσουν τη φαρμακευτική αγωγή. Φάρμακα που χορηγούνται για την αντιμετώπιση συνοδού νοσήματος μπορεί να επιδεινώσουν τα συμπτώματα ΚΑ και φάρμακα που χορηγούνται για την ΚΑ μπορεί να επιδεινώσουν τα συμπτώματα συνοδού νοσήματος. Πολλά συνοδά νοσήματα επιβαρύνουν την πρόγνωση της ΚΑ, γεγονός που έχει οδηγήσει στην επιθετική αντιμετώπισή τους στα πλαίσια της θεραπείας της ΚΑ (ολιστική προσέγγιση). [30, 48]

Συνοδά νοσήματα στην ΚΑ αποτελούν: η αρτηριακή υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, η παχυσαρκία, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια νεφρική νόσο, η κολπική μαρμαρυγή, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα και η αναιμία. Η χρονική συσχέτιση των συννοσηροτήτων με την εμφάνιση ΚΑ ποικίλλει. Έτσι, υπάρχουν συννοσηρότητες που προηγούνται της ΚΑ (π.χ. στεφανιαία νόσος) και εφεξής θα ονομάζονται παράγοντες κινδύνου, έπονται της ΚΑ (π.χ. κεντρικού τύπου υπνική άπνοια) και άλλες που προϋπάρχουν και ακολουθούν της ΚΑ (π.χ. κολπική μαρμαρυγή). Η χρονική σχέση των συννοσηροτήτων με το κλινικό σύνδρομο της ΚΑ και η επίδρασή τους στο καρδιαγγειακό σύστημα συμβάλλουν στη διαμόρφωση του φαινοτύπου της ΚΑ.

Οι συννοσηρότητες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ΚΑ. Ωστόσο, η συχνότητα και η σημασία στην ΚΑεΚΕ δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς.

Η τρέχουσα αντιμετώπιση των ασθενών με ΚΑ καθοδηγείται από την κατηγοριοποίηση των ασθενών με βάση το κλάσμα εξώθησής τους κατά τη στιγμή της παρουσίασης: δηλαδή το ΚΑμΚΕ, που ορίζεται στις βιβλιογραφίες ως $EF \leq 35\%$ ή ≤ 40 , ή ΚΑδΚΕ, που ορίζεται στη βιβλιογραφία ως $EF \geq 40\%$, 45% , 50% , 55% . Πιο πρόσφατα μια τρίτη ομάδα ασθενών με ΚΑ με LVEF που κυμαίνονται από $40-49\%$ έχει αναγνωριστεί ως μια μοναδική "ενδιάμεση ομάδα", της οποίας η παθοφυσιολογία είναι ασαφής. [48]

Σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας είναι να μελετηθεί η σημασία των συνοδών νοσημάτων στην καρδιακή ανεπάρκεια και ο επιπολασμός στους ασθενείς με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης (ΚΑεΚΕ).

2.1 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

1. Αρτηριακή υπέρταση

Η υπέρταση θεωρείται μία από τις συχνές αιτίες της ΚΑ. Ο αυξημένος επιπολασμός της υπέρτασης στο γενικό πληθυσμό (ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους) προκαλεί αντίστοιχα αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της ΚΑ, με τον αποδοτέο κίνδυνο σε επίπεδο πληθυσμού να είναι 39% στους άντρες και 59% στις γυναίκες (δεδομένα από τη Framingham Heart Study). Στη Rotterdam Study φάνηκε ότι υπερτασικές γυναίκες είχαν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ συγκριτικά με τις νορμοτασικές, αναδεικνύοντας ότι η υπέρταση είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου ΚΑ κυρίως στις γυναίκες. [49] Στο ΚΑδΚΕ, η υπέρταση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για συμπτωματικό ασθενή με ΚΑ και συχνά προκαλεί οξεία έξαρση, ενώ σε ασθενείς με ΚΑμΚΕ, η υπόταση και όχι η υπέρταση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αυξημένη θνησιμότητα και νοσηρότητα.

Σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (LVH) και η αναδιαμόρφωση παρατηρούνται συχνά. [50] Ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης αποτελεί κρίσιμο στοιχείο στη διαχείριση της ΚΑ, τόσο στο ΚΑδΚΕ όσο και στο ΚΑμΚΕ. [48] Η θεραπεία της υπέρτασης μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ΚΑ.

Στους ασθενείς με ΚΑεΚΕ, η υπέρταση επικρατεί σε μεγάλο βαθμό και συμβάλλει σημαντικά στη συνολική νοσηρότητα αυτών των ασθενών. [51]

2. Στεφανιαία νόσος

Πρόκειται για τη σημαντικότερη αιτία Καρδιακής Ανεπάρκειας (ΚΑ), όπως αποδεικνύεται από πληθώρα μελετών. Εκτιμάται ότι περίπου 1 στους 3 ασθενείς που έχουν βιώσει οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), 7-8 έτη έπειτα από την εκδήλωση του συμβάματος θα διαγνωστούν με ΚΑ. Μάλιστα δεδομένα από τη Framingham Heart Study δείχνουν ότι η επίπτωση ΚΑ, όπως αυτή αποτιμήθηκε τη δεκαετία του '80 συγκριτικά με τη δεκαετία του 2.000, σχεδόν διπλασιάστηκε. Φαίνεται λοιπόν πως η πρόοδος της ιατροφαρμακευτικής αγωγής για τους στεφανιαίους ασθενείς, η οποία βελτιώνει σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης, έχει ένα βασικό κόστος για την κοινωνία που είναι η σημαντική μερίδα του πληθυσμού που ζουν υπό τη νόσο της ΚΑ. [49]

Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) θεωρείται μία από τις συχνές αιτίες της ΚΑ. Η ΣΝ είναι υπεύθυνη για > 50% των περιστατικών ΚΑ στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη, ενώ το έμφραγμα μυοκαρδίου (EM) είναι ο κύριος μηχανισμός με τον οποίο η ΣΝ οδηγεί στην ΚΑ. [52]

Ο επιπολασμός της ΣΝ/EM στο ΚΑδΚΕ ήταν 21-59% στις νοσοκομειακές ομάδες, 23-50% στις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες και 27% στις κοινοτικές/εξωτερικές κλινικές και ήταν χαμηλότερος από τον ΚΑμΚΕ (αντίστοιχες τιμές 40-69% 44-65% και 40% αντίστοιχα).

3. Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία συνδέεται με υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη Καρδιακής Ανεπάρκειας (ΚΑ). Στη μελέτη Heart Framingham, ο κίνδυνος ΚΑ αυξήθηκε κατά 5% στους άνδρες και κατά 7% στις γυναίκες για κάθε μία μοναδιαία αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), μετά την διόρθωση (adjustment) για δημογραφικά στοιχεία και άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου. [53]

Η επίδραση της παχυσαρκίας στα αποτελέσματα ΚΑ χαρακτηρίζεται από το λεγόμενο «παράδοξο παχυσαρκίας». Η καλύτερη πρόγνωση παρατηρείται στους υπέρβαρους ασθενείς, ακολουθούμενη από αυτή των παχύσαρκων ασθενών, ενώ η χειρότερη πρόγνωση παρατηρείται σε ασθενείς με υποβαθμισμένο ή καχεκτικό καρκίνο, ακολουθούμενοι από ασθενείς με ΚΑ με φυσιολογικό ΔΜΣ. [54]

Η παχυσαρκία είναι μία συχνή συνυπάρχουσα κατάσταση, ιδιαίτερα στους ασθενείς με ΚΑδΚΕ. [55]

2.2 ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

1. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη Καρδιακής Ανεπάρκειας (ΚΑ). Η ΧΑΠ είναι συχνή συνυπάρχουσα πάθηση στην ΚΑ και ο επιπολασμός της κυμαίνεται μεταξύ 20% και 30%. [56] Αντίστροφα, η ΧΑΠ είναι ισχυρός και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα και οι ασθενείς με ΧΑΠ διατρέχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ΚΑ. Η παρουσία ΧΑΠ προκαλεί περαιτέρω επιβάρυνση της πρόγνωσης στους ασθενείς με ΚΑ, ενώ η διαγνωστική προσπέλαση της ΚΑ, όταν συνυπάρχει ΧΑΠ, αποτελεί πρόκληση ιδιαίτερα στους ασθενείς με ΚΑδΚΕ.

Η θνησιμότητα σε ασθενείς με ΧΑΠ και συνυπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια συνδέεται στενά με την ηλικία, το ανδρικό φύλο και άλλες συννοσηρότητες. Είναι σημαντικό να αναγνωριστούν νωρίς και οι άλλες συννοσηρότητες και να θεραπευτούν επαρκώς σε ασθενείς με ΧΑΠ και συνυπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω του ότι επηρεάζουν σημαντικά την επιβίωση. [57]

Κλινικά, η συνύπαρξη ΚΑ με ΧΑΠ μειώνει σημαντικά την ανοχή στην κόπωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Τα προγράμματα αποκατάστασης, με επίβλεψη από ειδικούς, μπορούν να βελτιώσουν τη λειτουργία των σκελετικών μυών και να αυξήσουν την ανοχή στην κόπωση.

Ο επιπολασμός της ΧΑΠ στο ΚΑδΚΕ ήταν 14-34% στις νοσοκομειακές ομάδες, 16% σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες και 14-34% στις κοινοτικές/εξωτερικές κλινικές και ήταν

ελαφρώς υψηλότερη, αν και όχι πάντα, από την ΚΑμΚΕ (αντίστοιχες τιμές 11-31%, 16% και 16-27% αντίστοιχα).

Η ΧΑΠ είναι συχνή και σε ασθενείς με χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια (CHF), με συχνότητα που κυμαίνεται από 20% έως 30%. Ωστόσο, η ΧΑΠ μπορεί να χαθεί σε ασθενείς με CHF, επειδή η δύσπνοια αποδίδεται λανθασμένα στη CHF και αντιστρόφως. Η μέτρηση των επιπέδων νατριουρητικών πεπτιδίων στο πλάσμα μπορεί να είναι χρήσιμη για την αποκάλυψη ανυποψίαστης CHF σε ασθενείς με ΧΑΠ. Η μη επεμβατική καρδιακή απεικόνιση, κατά προτίμηση χρησιμοποιώντας ηχοκαρδιογραφία, είναι ανώτερη από τους βιοδείκτες για την ανίχνευση λειτουργικών ανωμαλιών της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ. [58]

2. Σακχαρώδης διαβήτης

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου και Καρδιακής Ανεπάρκειας. Προσβάλλει το 20%-30% των ασθενών με ΚΑ και είναι μία από τις συχνότερες συνυπάρχουσες παθήσεις στην ΚΑ. Σε εγκαταστημένη ΚΑ, ο ΣΔ έχει δυσμενή επίδραση στη φυσική ιστορία του συνδρόμου και επιβαρύνει την πρόγνωση.

Πρέπει να εφαρμόζονται σε όλους τους ασθενείς οι Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) για την αντιμετώπιση του ΣΔ στα πλαίσια της ΚΑ.

Ο σακχαρώδης διαβήτης και η ινσουλινοαντίσταση αυξάνει τον κίνδυνο ΚΑ περίπου 2 φορές στους άντρες και 5 φορές στις γυναίκες. Εστιάζοντας το ενδιαφέρον στις γυναίκες και βασιζόμενοι σε δεδομένα από τη μελέτη Heart and Estrogen / progestin Replacement ο κίνδυνος ΚΑ παρουσίας διαβήτη, ισοδυναμούσε τον κίνδυνο αποδιδόμενο σε 3 αθηροσκληρωτικούς παράγοντες μαζί. [49]

Ο επιπολασμός του διαβήτη στο ΚΑδΚΕ ήταν 26-49% στις νοσοκομειακές ομάδες, 25-46% στις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες και 28-45% στις κοινοτικές/εξωτερικές κλινικές και ήταν ελαφρώς χαμηλότερο, αν και όχι πάντα, από το ΚΑμΚΕ τιμές 28-50%, 27-47% και 30-40% αντίστοιχα).

Ο διαβήτης σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΚΑ. Η παρουσία του διαβήτη συσχετίζεται με κακή πρόγνωση στη ρύθμιση ΚΑ, ανεξάρτητα από το LVEF. Ωστόσο, ο σχετικός κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου ή νοσηλείας λόγω ΚΑ που προκαλείται από διαβήτη φαίνεται να είναι μεγαλύτερος στο ΚΑδΚΕ από ό,τι στο ΚΑμΚΕ. [59]

3. Χρόνια νεφρική νόσος

Η νεφρική δυσλειτουργία είναι συχνή στην Καρδιακή Ανεπάρκεια. Ο επιπολασμός της αυξάνεται με τη βαρύτητα της ΚΑ, την ηλικία, τη δόση των διουρητικών και τη συνύπαρξη υπέρτασης ή

σακχαρώδη διαβήτη και η μόνιμη παρουσία της σχετίζεται ισχυρά με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. [60]

Ο επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου (CKD) είναι υψηλός σε ασθενείς με ΚΑ. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, ο επιπολασμός της CKD σε ασθενείς με οξεία και χρόνια ΚΑ ήταν 32%. [61] Ο επιπολασμός της CKD στην ΚΑδΚΕ ήταν 5-70% σε κοόρτες νοσοκομείου, 35-49% σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και 39-45% σε κοόρτες κοινότητα/εξωτερικά ιατρεία και δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από εκείνη σε ΚΑμΚΕ (οι αντίστοιχες τιμές 6- 70%, 37-45% και 41-52% αντίστοιχα).

Ο De Silva et al. ανέφεραν ότι από τους 1216 ασθενείς με χρόνια ΚΑμΚΕ, η νεφρική λειτουργία επιδεινώθηκε εντός 6 μηνών από μία κατηγορία CKD σε 18% των ασθενών, αλλά από δύο τάξεις σε μόνο 1%. Στην ίδια μελέτη, η νεφρική λειτουργία βελτιώθηκε σε ορισμένους ασθενείς: κατά μία κατηγορία στο 11% και κατά δύο τάξεις σε 0,6%. [62]

Στη μελέτη European Carvedilol ή Metoprolol (COMET) παρατηρήθηκε παρόμοια πρόοδος όπως στην παραπάνω μελέτη του De Silva, με ποσοστό περίπου 8% των ασθενών να έχουν πτώση της κρεατινίνης ορού των 20 mmol/L κατά 1 έτος και αύξηση κατά 15% περισσότερο από αυτό το ποσό. [63]

Η συχνότητα εμφάνισης νεφρικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ είναι πιθανώς υψηλή, αν και άγνωστη, καθώς είναι συχνά δύσκολο να διακρίνεται ποιο από τα δύο ξεκίνησε το άλλο. Όσον αφορά την παθογένεση του CKD σε χρόνια ΚΑ, πρέπει να αναφερθεί ότι η καρδιά εξαρτάται άμεσα από τη ρύθμιση του αλατιού και του νερού στο σώμα από τους νεφρούς, ενώ τα νεφρά εξαρτώνται άμεσα από τη ροή του αίματος και την πίεση που παράγεται από την καρδιά. [64]

4. Κολπική μαρμαρυγή

Η κολπική μαρμαρυγή δεν είναι μόνο μια αιτία, αλλά και μια συνέπεια της Καρδιακής Ανεπάρκειας. Πράγματι, η ΚΑ είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για την ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής (AF), με μέχρι έξι φορές αύξηση του κινδύνου που παρατηρείται στη μελέτη Framingham. Η ΚΑ αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης AF με διάφορους μηχανισμούς. [65]

Στην έρευνα EuroHeart Failure, ο επιπολασμός της AF ήταν 15-23% στη Βόρεια, 20-32% στη Δυτική, 18-26% στην Κεντρική Ευρώπη και 21-32% στις μεσογειακές χώρες. Η επικράτηση της AF σε ΚΑδΚΕ ήταν 21-42% στις νοσοκομειακές ομάδες, 29-61% στις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες και 35% στις κοινοτικές / εξωτερικές κλινικές και ήταν υψηλότερη από την ΚΑμΚΕ (αντίστοιχες τιμές 17-31%, 26- 48% και 35% αντίστοιχα). Ο επιπολασμός της AF σε ΚΑ αυξάνεται παράλληλα με τη σοβαρότητα της νόσου, κυμαινόμενο από 5% σε ασθενείς με ήπια έως 10-26% μεταξύ ασθενών με μέτρια και μέχρι 50% σε ασθενείς με σοβαρή ΚΑ. [66]

Η AF θεωρείται μία από τις συχνές αιτίες της ΚΑ. Στη μελέτη Framingham, μεταξύ 1166 ατόμων με νέα ΚΑ, περισσότερα από τους μισούς (57%) είχαν AF. Η υπέρμετρη AF συσχετίστηκε ισχυρότερα με το περιστατικό ΚΑδΚΕ [αναλογία κινδύνου (HR) 2,34, διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI) 1,48-3,70, χωρίς AF ως αναφορικό] έναντι ΚΑμΚΕ (HR 1,32, 95% CI 0,83-2,10). Η AF έχει σημαντικές προγνωστικές επιπτώσεις στην ΚΑ. Στη μελέτη Framingham, η παρουσία αμφοτέρων των AF και ΚΑ έδειξε υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν καμία κατάσταση, ιδιαίτερα μεταξύ ατόμων με νέα ΚΑμΚΕ και επικρατούσα AF (HR 2,72, 95% CI 2,12-3,48) σε σύγκριση με νέα ΚΑδΚΕ και την επικρατούσα AF (HR 1,83, 95% CI 1,41-2,37). [67]

Στη δοκιμασία Candesartan σε ΚΑ-αξιολόγηση της μείωσης της θνησιμότητας και της νοσηρότητας (CHARM), η AF συσχετίστηκε με ποσοστό θνησιμότητας 29% και 72% ή ποσοστό νοσηλείας υψηλού κινδύνου σε συμπτωματικούς ασθενείς με ΚΑμΚΕ και ΚΑδΚΕ, αντίστοιχα. [68]

Τέλος, μια μετα-ανάλυση των 16 μελετών που αξιολογήθηκαν ~54.000 ασθενείς με ΚΑ έδειξε αυξημένο κίνδυνο 40% για το σύνολο θνησιμότητα σε παρουσία AF, ανεξάρτητα από το LVEF. [69]

5. Δυσλιπιδαιμία

Παρά το γεγονός ότι συνήθης προβλεπτικός παράγοντας κινδύνου στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου είναι τα υψηλά επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης, ένας αυξημένος λόγος της ολικής χοληστερόλης προς την HDL χοληστερόλη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο Καρδιακής Ανεπάρκειας. [49]

Η εύρεση αυξημένων επιπέδων LDL χοληστερόλης δεν είναι συνηθισμένο φαινόμενο σε ασθενείς με ΚΑμΚΕ -ΚΑεΚΕ. Μάλιστα, σε προχωρημένα στάδια ΚΑ (τελικού σταδίου ΚΑ με καρδιακή καχεξία), τόσο η συγκέντρωση της ολικής όσο και της LDL χοληστερόλης είναι συνήθως χαμηλές και σχετίζονται με δυσμενή βραχυπρόθεσμη πρόγνωση. [70] Αντίθετα, οι παχύσαρκοι ή/και διαβητικοί ασθενείς με ΚΑδΚΕ συνήθως παρουσιάζουν άλλοτε άλλου βαθμού υπερλιπιδαιμία, η οποία πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης της υπερλιπιδαιμίας που ισχύουν για το γενικό πληθυσμό. [71]

6. Κάπνισμα

Ο καπνός αποτελεί έναν πολύ γνωστό παράγοντα κινδύνου για τις καρδιαγγειακές παθήσεις, αλλά και για τη ΧΑΠ. Ο καπνός του τσιγάρου προκαλεί φλεγμονή στους αεραγωγούς, οδηγώντας σε απόφραξη αυτών και τελικά σε εμφύσημα. Περαιτέρω, προκαλεί συστηματική φλεγμονή, αγγειοκινητική και

ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αυξάνει τις συγκεντρώσεις ορού προ-θρομβωτικών και φλεγμονωδών παραγόντων. [58]

Στη μελέτη Coronary Artery Surgery study άτομα που δήλωναν ότι κάπνιζαν είχαν περίπου διπλάσια πιθανότητα εκδήλωσης ΚΑ, ενώ στη μελέτη Studies of Left Ventricular Dysfunction, η διακοπή του καπνίσματος σχετίστηκε με μείωση θνησιμότητας από ΚΑ κατά 30%, με τα οφέλη να αναδεικνύονται 2 έτη μετά τη διακοπή. [49]

7. Αναιμία

Ο επιπολασμός της αναιμίας στο ΚΑδΚΕ ήταν 21-68% στις νοσοκομειακές ομάδες, 19-27% στις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες και 30-33% στις κοινοτικές/εξωτερικές κλινικές και ήταν ελαφρώς υψηλότερο, αν και όχι πάντα, από το ΚΑμΚΕ (αντίστοιχες τιμές 10-50%, 19-23% και 28% αντίστοιχα). Η πιο συνηθισμένη αιτία αναιμίας στην ΚΑ είναι η έλλειψη σιδήρου, η οποία μπορεί επίσης να εμφανίζεται σε ασθενείς με μη αναιμική ΚΑ και συχνά επικαλύπτεται με χρόνια νεφρική νόσο (CKD). [72]

Σε μια μελέτη 955 ασθενών με ΚΑ, ο επιπολασμός της αναιμίας ήταν 32%. 52% των αναιμικών και 17% των μη-αναιμικών ασθενών είχαν έλλειψη από σίδηρο ή/και ανεπάρκεια φερριτίνης, που ορίζεται ως σίδηρος <8 mmol/L και φερριτίνη <30 mg/L. [73]

Στην ίδια κατεύθυνση ήταν τα ευρήματα σε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης 546 ασθενών με σταθερή ΚΑ, όπου η ανεπάρκεια σιδήρου, που ορίζεται ως επίπεδο φερριτίνης <100 mg/L ή επίπεδο φερριτίνης 100-300 mg/L μαζί με κορεσμό τρανσφερίνης <20%, ήταν παρόν σε 37% όλων των ασθενών με ΚΑ, 57% των αναιμικών και 32% των μη αναιμικών ασθενών. [74]

Τα ευρήματα των μελετών που διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ αναιμίας και περιστατικού ΚΑ είναι αντιφατικά. Σε μια αναδρομική μελέτη που χρησιμοποιεί τη βάση δεδομένων Medicare 5% (n=1063 495), η συχνότητα εμφάνισης ΚΑ νέας έναρξης σε μια περίοδο παρακολούθησης 1 έτους ήταν 12,3% σε αυτούς με αναιμία και 5,9% σε ασθενείς χωρίς αναιμία (P <0,001). [75]

Ωστόσο, στην πρόληψη των νεφρών και αγγειακών νόσων τελικού σταδίου μελέτη (prevend), μια προοπτική, με βάση την κοινότητα, μελέτη κοόρτης (n = 6744, διάμεση παρακολούθηση των 8,3 ετών), η σχέση μεταξύ των επιπέδων αιμοσφαιρίνης και του κινδύνου του νεοεμφανιζόμενου ΚΑ ήταν σε σχήμα U. [76]

Από την άποψη αυτή, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΚΑ σε άτομα με υψηλά επίπεδα φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης (άνδρες>16 g/dL ή γυναίκες>15 g/dL), ενώ στην άλλη πλευρά της κατανομής μόνο σοβαρή αναιμία 11g/dL ή γυναίκες<10g/dL) συσχετίστηκε με υψηλότερη ετήσια επίπτωση. Η αναιμία συσχετίζεται με ανεπιθύμητη έκβαση σε ασθενείς με ΚΑ.

Ωστόσο, ο αντίκτυπος της αναιμίας στη μειωμένη ικανότητα άσκησης και τη θνησιμότητα είναι ισχυρότερος από εκείνον της ανεπάρκειας σιδήρου. [77]

Σε 1058 εξωτερικούς ασθενείς με ΚΑ και αναιμία που εξετάστηκαν στην κλινική του Cleveland, ο επιπολασμός της υπέρτασης και του ΜΙ ήταν 39% και 44% αντίστοιχα. Επιπλέον, σε αυτή την υποομάδα των ασθενών, το επίπεδο κρεατινίνης ορού (SCr) ήταν σημαντικά υψηλότερο από αυτό της υποομάδας με ΚΑ και χωρίς αναιμία ($n = 5101$, $sCr 1,79 \pm 1,36$ mg/dL έναντι $1,20 \pm 0,74$ mg/dL, $P <,0001$). [78]

Η αναιμία συχνά αναπτύσσεται σε ασθενείς με ΚΑ. Πράγματι, κατά τη διάρκεια ενός έτους, η νέα αναιμία αναπτύχθηκε στο 9,6% του SOLVD (Μελέτες της αριστερής κοιλιακής δυσλειτουργίας). [79] 16,9% της Val-HeFT (ΚΑ Valsartan), [80] % και 14,2% του COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial). [81]

Η αιτιολογία της αναιμίας σε ασθενείς με ΚΑ είναι πολυπαραγοντική. Σημαντικοί παράγοντες είναι η νεφρική δυσλειτουργία, η αιμοδιάλυση, η χρόνια φλεγμονή, τα φάρμακα όπως οι αναστολείς του ACE, οι ARB και η καρβεδιλόλη, η δυσλειτουργία του μυελού των οστών, η αντοχή στην ερυθροποιητίνη και η βιταμίνη Β12, το φολικό οξύ και ιδιαίτερα η έλλειψη σιδήρου.

Η αναιμία (συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης <13 g/dL στους άνδρες και <12 g/dL στις γυναίκες) είναι συχνή στην ΚΑ, ειδικά σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Είναι πιο συχνή στις γυναίκες, στους ηλικιωμένους και στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η αναιμία σχετίζεται με περισσότερα συμπτώματα, χειρότερη κλινική κατάσταση, μεγαλύτερο κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ και βραχύτερη επιβίωση. Η διαγνωστική προσέγγιση δεν διαφέρει από αυτή που πρέπει να ακολουθείται στους αναιμικούς ασθενείς χωρίς ΚΑ. Οι αναστρέψιμες αιτίες πρέπει να αντιμετωπίζονται με τον συνήθη τρόπο, αν και σε πολλούς ασθενείς με ΚΑ δεν ανευρίσκεται συγκεκριμένη αιτία.

Στη μελέτη Ferinject Assessment in Patients With IRon Deficiency and Chronic Heart Failure (FAIR-HF), η περιοδική ενδοφλέβια χορήγηση σιδηρικής καρβοξυμαλτόζης σε ασθενείς με ΚΑμΚΕ λειτουργικής κλάσης NYHA II ή III, αιμοσφαιρίνη 9,5-13,5 g/dL και σιδηροπενία (φερριτίνη ορού <100 μg/L, ή 100-299 μg/L σε συνδυασμό με κορεσμό τρανσφερίνης $<20\%$), οδήγησε σε βελτίωση της ποιότητας ζωής και της ικανότητας για άσκηση. [82] Η επίδραση της αναπλήρωσης σιδήρου σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ όπως και η μακροχρόνια ασφάλεια της συγκεκριμένης στρατηγικής στην ΚΑ εν γένει, δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς.

Η αναιμία είναι επίσης συχνή στη CHF, με ποσοστά επικράτησης μεταξύ 20% και 50%. Η συχνότητα εμφάνισης αυξάνεται με τα στάδια κατά NYHA. Η αναιμία έχει σταθερά αναδειχθεί ως ένας ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την εξασθενημένη επιβίωση και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και νοσηλεία. [83, 84]

Σε σύγκριση με τους μη αναιμικούς ασθενείς, η παρουσία αναιμίας σχετίζεται με κλινικά χειρότερη καρδιακή κατάσταση, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, πιο σοβαρή συστολική και διαστολική δυσλειτουργία, υψηλότερα επίπεδα πλάσματος νατριουρητικών πεπτιδίων, αυξημένο όγκο

εξωκυττάριου πλάσματος, ταχύτερη χειροτέρευση της νεφρικής λειτουργίας, χαμηλότερη ποιότητα ζωής και αύξηση στις δαπάνες ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης. [83]

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

3.1 ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας ήταν η διερεύνηση της συχνότητας των συνοδών νοσημάτων στους ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια και ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης (ΚΑεΚΕ / ΚΑεΚΕ). [85, 86]

Έχοντας υπόψη τα επιδημιολογικά στοιχεία της καρδιακής ανεπάρκειας που έχουν ήδη αναφερθεί, είναι προφανές ότι η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στην εξέλιξη της νόσου.

Περαιτέρω σκοπός της μελέτης, ήταν η κατανόηση των παραγόντων κινδύνου και συννοσηροτήτων που επηρεάζουν σημαντικά την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά και την ποιότητα ζωής των ασθενών.

3.2 ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ - ΔΕΙΓΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Πληθυσμός, περιοχή και χρόνος διεξαγωγής της μελέτης

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη στο Τμήμα των Εξωτερικών Ιατρείων Καρδιακής Ανεπάρκειας της Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε την περίοδο από τον Ιανουάριο του 2014 έως τον Αύγουστο του 2018. Το δείγμα μας περιλαμβάνει ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια και ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας 40-49% (Heart Failure with mid range Ejection Fraction / ΚΑεΚΕ).

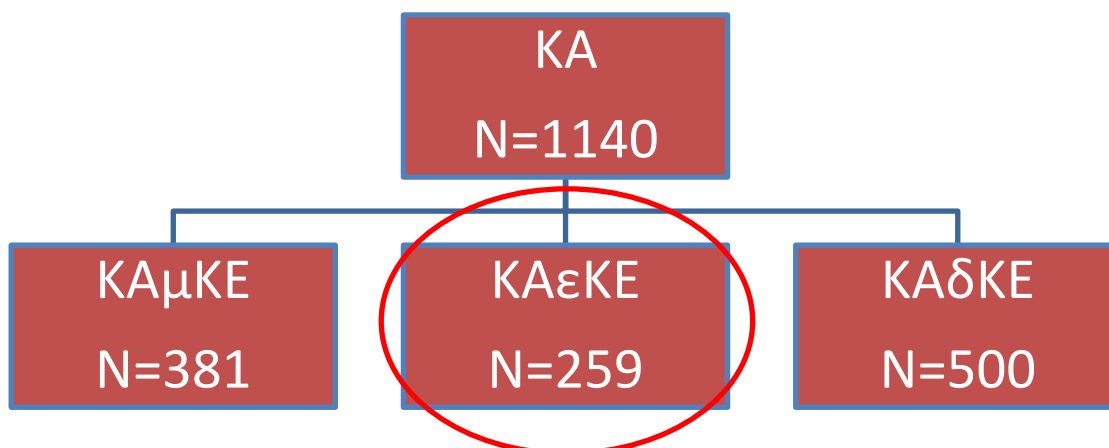
Η διάγνωση της Καρδιακής Ανεπάρκειας του πληθυσμού της μελέτης βασίζεται στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC 2016). Πιο συγκεκριμένα, η διάγνωση της Καρδιακής Ανεπάρκειας με ΚΑεΚΕ βασίζεται στην παρουσία συμπτωμάτων και / ή σημείων Καρδιακής Ανεπάρκειας, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) 40-49%, αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: α) υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και /ή διάταση αριστερού κόλπου, β) διαστολική δυσλειτουργία ($E/e'_{avg} \geq 13$, $e'_{avg} < 9$). [8]

Αρχικά λάβαμε λεπτομερές ιατρικό ιστορικό των ασθενών, σωματομετρικές μετρήσεις και πληροφορίες για την ύπαρξη συνοδών νοσημάτων όπως: αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσο, παχυσαρκία, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική νόσο, κολπική μαρμαρυγή, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα και αναιμία. Στη συνέχεια θα προσδιοριστεί ο

επιπολασμός των συννοσηροτήτων και οι παράγοντες κινδύνου των ασθενών με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης (ΚΑεΚΕ).

Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από 259 ασθενείς. Από αυτούς, οι άνδρες ήταν 158 και οι γυναίκες 101.

Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη ασθενών με Καρδιακή Ανεπάρκεια (N= 1140) που προσήλθαν στα εξωτερικά ιατρεία Καρδιακής Ανεπάρκειας της Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας κατά τη χρονική περίοδο Ιανουάριο του 2014 έως τον Αύγουστο του 2018. Από αυτούς τους ασθενείς, για την παρούσα ανάλυση, χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα από 259 ασθενείς με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (ΚΑεΚΕ). (Εικόνα 1) Από τον κλινικό έλεγχο και το ιστορικό των ασθενών καταγράφηκαν και οι συννοσηρότητες.



Εικόνα 5: Διάγραμμα του πληθυσμού των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη.

- **Έλεγχος μυοκαρδίου**

Η υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση των ασθενών έγινε από τον ίδιο εξεταστή και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) σε μηχανήμα Philips Sonos 7500.

Σωματομετρικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά

- **Σωματική μάζα**

Για τη μέτρηση της σωματικής μάζας χρησιμοποιήθηκε ζυγός ακριβείας του κατασκευαστή FEI, τύπος EF541 με ακρίβεια 0,5 kg και σύμφωνα με τις οδηγίες των Norton et al. [87]

- **Ανάστημα**

Το ανάστημα μετρήθηκε σε ειδικό σταθερό αναστημόμετρο, κατασκευαστικού οίκου Wunder SA.BI. με ακρίβεια 1 cm και σύμφωνα με τις οδηγίες των Norton et al. [87]

- **Δείκτης μάζας σώματος BMI**

Για τον υπολογισμό του δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index), χρησιμοποιήθηκε ο τύπος:

$$\text{BMI} = [\text{βάρους}_{(\text{kg})} / \text{ύψους}_{(\text{m})}^2].$$

4. Μετρήσιμα χαρακτηριστικά - Συννοσηρότητες στην Καρδιακή Ανεπάρκεια

Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τη διάγνωση και θεραπεία της Καρδιακής Ανεπάρκειας, οι αιτίες για πρωτογενή εμφάνιση ΚΑ χωρίζονται σε 3 κατηγορίες σύμφωνα με την εντόπιση και τη φύση του προβλήματος από όπου πιθανολογείται ότι ξεκίνησε η εγκατάσταση της νόσου: (α) βλάβη σε επίπεδο μυοκαρδίου, (β) βλάβη στη λειτουργία του κυκλοφορικού συστήματος αυξάνοντας το φορτίο για την καρδιά, (γ) αρρυθμίες. Τα στοιχεία αυτά φαίνονται στον ακόλουθο Πίνακα 7. [8]

Πίνακας 7: Αίτια πρωτογενούς εμφάνισης Καρδιακής Ανεπάρκειας σύμφωνα με τη φύση και την εντόπιση της βλάβης (Πηγή: Ponikowski et al. Eur J Heart Fail. 2016;18:891-975).

Βλάβη σε επίπεδο μυοκαρδίου	Βλάβη στη λειτουργία του κυκλοφορικού συστήματος αυξάνοντας το φορτίο για την καρδιά	Αρρυθμίες
Στεφανιαία Νόσος	Υπέρταση	Βραδυκαρδία
Δηλητηρίαση από τοξικές ουσίες	Βαλβιδοπάθειες	Ταχυκαρδία
Βλάβη διαμεσουλαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα και σύστημα φλεγμονής	Ανατομική βλάβη στο ενδοκάρδιο ή στο περικάρδιο	
Λοιμώξεις	Σοβαρή αναιμία, σήψη κ.ο.κ.	
Μεταβολικές διαταραχές αποδιδόμενες σε ορμονικές διαταραχές και διατροφικές ελλείψεις	Νεφροπάθειες	
Γενετικές ανωμαλίες		

Αν εστιάσει κανείς στους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου, στη γενικότερη καρδιαγγειακή επιδημιολογία και σε επίπεδο Καρδιακής Ανεπάρκειας, η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα, το θετικό οικογενειακό ιστορικό, το κάπνισμα και το μεταβολικό σύνδρομο αναγνωρίζονται επίσης ως παράγοντες κινδύνου/τροποποιητές της νόσου (disease modifiers). Επιπλέον, όπως ήδη αναφέρθηκε η στεφανιαία νόσος και κυρίως με τη μορφή οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, αποτελεί την κυριότερη αιτία Καρδιακής Ανεπάρκειας κυρίως με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (KAmrEF / KΑεΚΕ).

Ενώ οι διάφοροι φαινότυποι ΚΑ παρουσιάζουν διαφορές ως προς τις παρατηρούμενες συννοσηρότητες, δεν υπάρχουν δεδομένα που να δείχνουν διαφορές στους παράγοντες κινδύνου επί της πρωτογενούς εμφάνισης ΚΑ, ορισμένου φαινοτύπου. Έτσι, τα χαρακτηριστικά του ασθενούς τη

στιγμή που θα ξεκινήσει η νόσος πιθανολογείται ότι διαδραματίζουν μεγαλύτερο ρόλο στον τύπο ΚΑ, ενώ χρόνια νοσήματα όπως διαβήτης, υπέρταση κ.ο.κ. δε δείχνουν κάποια σημαντική διαφοροποίηση.

5. Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με το πρόγραμμα IBM SPSS statistics V22 (Statistical Package for Social Sciences, έκδοση V22) για τα Windows. Οι συσχετίσεις μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων αναλύθηκαν με τη μέθοδο 2-tailed Pearson Chi-Square test και το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε ως $p < 0,05$.

Τα αριθμητικά δεδομένα εφόσον επρόκειτο για συνεχείς μεταβλητές, παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm μία τυπική απόκλιση (Mean \pm SD). Παράλληλα αναφέρονται χαρακτηριστικές τιμές που αφορούν τη μεταβλητή όπως η διασπορά των δεδομένων (Variance), η ελάχιστη και η μέγιστη τιμή, το εύρος τιμών (Range), η διάμεση τιμή (Median) και το εύρος τιμών μεταξύ των τεταρτημορίων (Interquartile Range). Όταν τα αριθμητικά δεδομένα αφορούν διακριτές μεταβλητές τότε παρουσιάζονται ως ποσοστά επί του συνόλου του πληθυσμού.

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πίνακας 8: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων.

Μεταβλητές	Ασθενείς (N=259)
Ηλικία (χρόνια), διάμεσος [IQR]	77 [18]
Άρρεν φύλο, N (%)	158 (61)
Συστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg), διάμεσος [IQR]	125 [25]
Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg), διάμεσος [IQR]	75 [15]
Καρδιακή Συχνότητα (b.p.m), διάμεσος [IQR]	70 [15]
Κλάσμα Εξώθησης Αριστερής Κοιλίας (%), διάμεσος [IQR]	45 [0]

6.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΚΑεΚΕ

Στον παραπάνω Πίνακα 8 παρουσιάζονται τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά που αφορούν την ταυτότητα του δείγματος. Για τις ανάγκες της μελέτης ανασκοπήθηκαν αναδρομικά οι ιατρικοί φάκελοι 259 ασθενών με διαγνωσμένη Καρδιακή Ανεπάρκεια (158 άντρες / 101 γυναίκες). Οι ασθενείς εξετάστηκαν στο Εξωτερικό Ιατρείο Καρδιακής Ανεπάρκειας, της Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας κατά το χρονικό διάστημα από τον Ιανουάριο του 2014 έως τον Αύγουστο του 2018.

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 259 ασθενείς με ΚΑεΚΕ από τους συνολικά 1140 ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια που έχουν καταγραφεί στο μητρώο των εξωτερικών ιατρείων καρδιακής ανεπάρκειας.

Οι ασθενείς με ΚΑεΚΕ αντιπροσώπευαν το 22,60% του δείγματος του πληθυσμού και είναι σύμφωνος με μια πρόσφατη ανάλυση με βάση τον πληθυσμό του σουηδικού μητρώου Swede HeartFailure. [88] Ο Koh et al. και οι συνεργάτες του το 2017 [89] διαπίστωσαν ότι το ΚΑεΚΕ αντιπροσωπεύει έως και το ένα πέμπτο (21%) των ασθενών με ΚΑ. Αντίστοιχα, σε άλλη μελέτη των Zafrir B et al. το 2018 [90] στο ποσοστό της ομάδας των ασθενών που μελέτησαν, ο επιπολασμός ήταν στο 21%, τα αποτελέσματα των οποίων είναι κοντά στα δικά μας ευρήματα.

Η μέση ηλικία των ασθενών/του πληθυσμού (Mean) ήταν τα 73,19 έτη (SD: $\pm 14,376$ έτη, Variance: 206,668) και η διάμεση ηλικία (Median) τα 77 έτη (IQR: 18 έτη). Ο μικρότερος σε ηλικία ασθενής ήταν 22 ετών και ο μεγαλύτερος 94 ετών (εύρος τιμών τα 72 έτη). Το 61% του δείγματος ήταν άνδρες. Το μέσο ύψος των ασθενών/του πληθυσμού (Mean) ήταν τα 1,6773 μέτρα (SD: $\pm 0,09652$ μέτρα, Variance: 0,009) και το διάμεσο ύψος (Median) τα 1,6800 μέτρα (IQR: 0,15 μέτρα). Ο κοντύτερος σε ύψος ασθενής ήταν 1,45 μέτρα και ο ψηλότερος 1,94 μέτρα (εύρος τιμών τα 0,49 μέτρα).

Το μέσο βάρος των ασθενών/του πληθυσμού (Mean) ήταν τα 76,8108 κιλά (SD: $\pm 11,93518$ κιλά, Variance: 142,449) και το διάμεσο βάρος (Median) τα 78 κιλά (IQR: 15 κιλά). Ο πιο βαρύς ασθενής ήταν 116 κιλά και ο πιο ελαφρύς 40 κιλά (εύρος τιμών τα 76 κιλά).

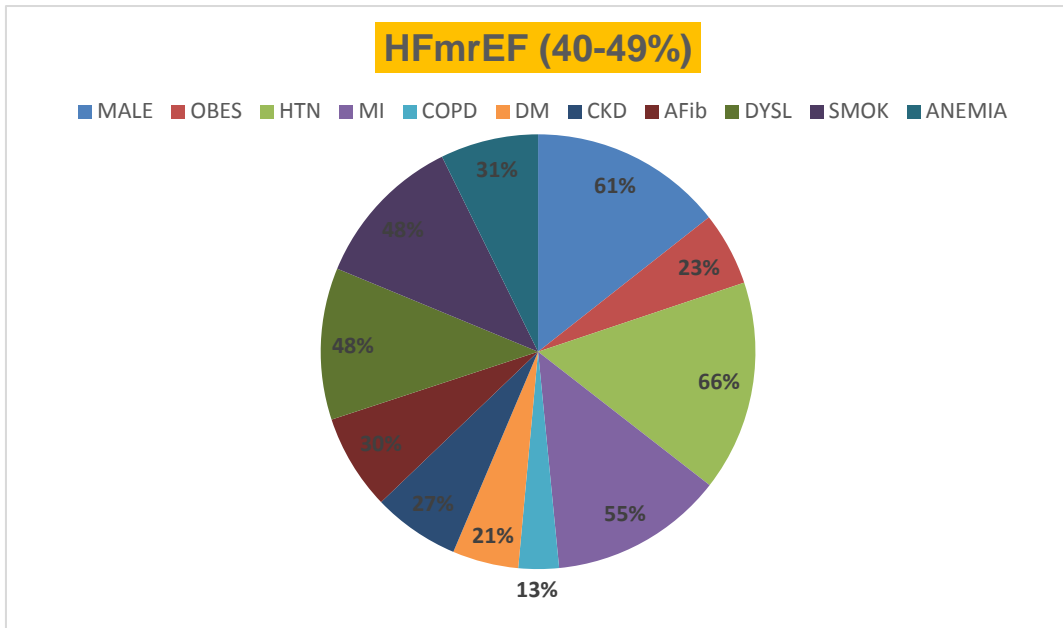
Το μέσο BMI των ασθενών/του πληθυσμού (Mean) ήταν τα 27,2602 κιλά (SD: $\pm 3,34406$ κιλά, Variance: 11,183) και το διάμεσο BMI (Median) τα 26,94 κιλά (IQR: 5,09 κιλά). Το πιο μικρό BMI ήταν 19,02 και το πιο μεγάλο BMI 36,39 (εύρος τιμών τα 17,37 κιλά).

Το μέσο LVEF των ασθενών/του πληθυσμού (Mean) ήταν 44,4788 (SD: $\pm 2,17200$, Variance: 4,718) και το διάμεσο LVEF (Median) 45 (IQR: 0,00). Το πιο μικρό LVEF ήταν 40,00 και το πιο μεγάλο LVEF 47,50 (εύρος τιμών 7,50).

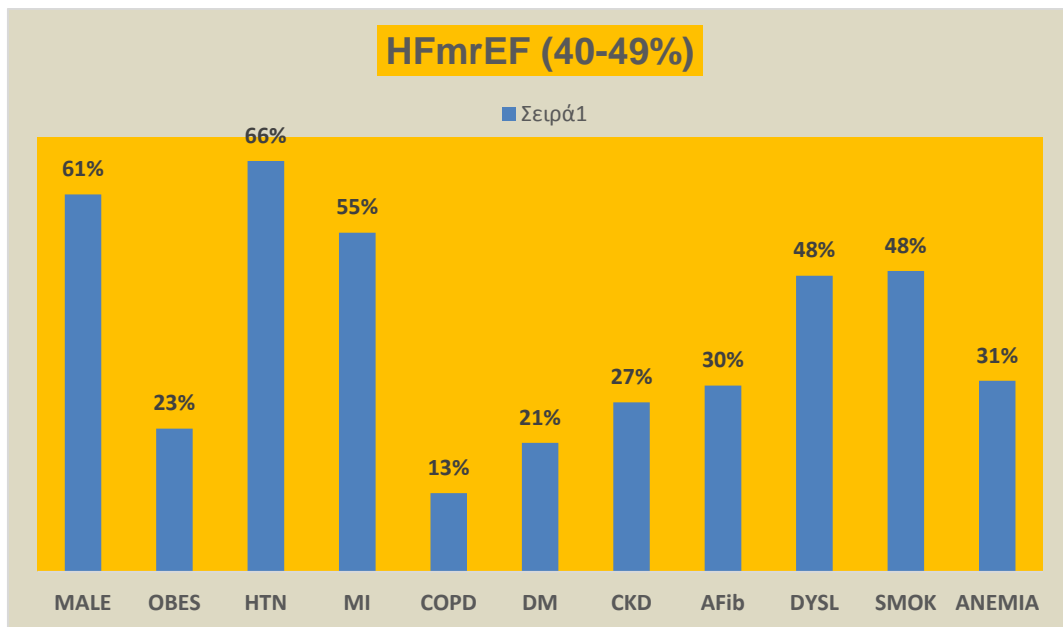
6.2 Παράγοντες κινδύνου-Συννοσηρότητες

Πίνακας 9: Παράγοντες κινδύνου – Συννοσηρότητες.

Παράγοντες Κινδύνου / Συννοσηρότητες (n, %)	Ασθενείς (N=259)
Αρτηριακή Υπέρταση	172/66.4
Παχυσαρκία	60/23.2
Έμφραγμα Μυοκαρδίου	142/54.8
Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια	33/12.7
Σακχαρώδης Διαβήτης	54/20.8
Χρόνια Νεφρική Νόσος	71/27.4
Κολπική Μαρμαρυγή	78/30.1
Δυσλιπιδαιμία	124/47.9
Κάπνισμα	126/48.6
Αναιμία	80/30.9



Εικόνα 6: Διάγραμμα συννοσηροτήτων του πληθυσμού.



Εικόνα 7: Διάγραμμα συννοσηροτήτων του πληθυσμού.

Στον παραπάνω Πίνακα 9 (Παράγοντες κινδύνου - Συννοσηρότητες ασθενών με ΚΑεΚΕ) τα αποτελέσματα δείχνουν, ότι ο επιπολασμός των καρδιαγγειακών συννοσηρότητων ήταν υψηλότερος στους άνδρες (61%) σε σχέση με τον επιπολασμό των γυναικών (39%).

Η συχνότερη συννοσηρότητα - παράγοντας κινδύνου ήταν η υπέρταση με ποσοστό 66%, ακολουθούμενη από το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ποσοστό 55%.

Διαπιστώνουμε επίσης, ότι συννοσηρότητες όπως αναιμία, κολπική μαρμαρυγή και χρόνια νεφρική νόσο έχουν παρόμοιο επιπολασμό στη μελέτη (31%, 30% και 27% αντίστοιχα).

Οι συννοσηρότητες με το χαμηλότερο επιπολασμό ήταν ο σακχαρώδης διαβήτης με ποσοστό 21% και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια με ποσοστό 13%.

Αξιοσημείωτο είναι επίσης, ότι σχεδόν οι μισοί ασθενείς ήταν καπνιστές, γεγονός που προκαλεί αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιακού επεισοδίου.

Τέλος, οι μη καρδιαγγειακές συννοσηρότητες ήταν επίσης συχνές: το 27,4% των ασθενών είχε χρόνια νεφρική νόσο, το 20,8% είχε σακχαρώδη διαβήτη και το 12,7% είχε χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας ήταν η διερεύνηση του επιπολασμού των συνοδών νοσημάτων σε ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ) και ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης (ΚΑεΚΕ), καθώς και η συσχέτισή τους τόσο με δημογραφικά όσο και με κλινικά χαρακτηριστικά.

Για πρώτη φορά στις κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικάνικου Κολλεγίου Καρδιολογίας/Αμερικάνικης Καρδιολογικής Ένωσης (ACC/AHA) του 2013, χρησιμοποιήθηκε ο όρος ΚΑ με οριακό (borderline) κλάσμα εξώθησης για να περιγράψει μια κατηγορία ασθενών με βάση την παρουσία τυπικών συμπτωμάτων ΚΑ και κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) από 41% έως 49%. Το 2016, η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC) χρησιμοποίησε τον όρο ΚΑ με ενδιάμεσο (midrange) κλάσμα εξώθησης (ΚΑεΚΕ), για να περιγράψει ασθενείς με συμπτώματα/σημεία ΚΑ και ΚΕ αριστερής κοιλίας από 40% έως 49%. [91]. Με βάση πρόσφατες μελέτες, το ποσοστό του πληθυσμού των ασθενών με ΚΑ και ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης (ΚΑεΚΕ), εκτιμάται ότι βρίσκεται μεταξύ 13-24%. [92-94]

Η μελέτη του Cheng και των συνεργατών του, σε μια ανάλυση πληθυσμού με ΚΑεΚΕ που πραγματοποιήθηκε σε >40.000 ασθενείς που νοσηλεύονταν με ΚΑ στην καταγραφή GWTG-HF, διαπίστωσε, ότι μικρότερο ποσοστό (14%) ασθενών ανήκε στην κατηγορία της ΚΑεΚΕ, καθώς και ότι η κλινική παρουσίαση και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά τους επικαλύπτονταν τόσο με το ΚΑμΚΕ όσο και με ΚΑδΚΕ, αλλά ήταν σαφώς πιο κοντά στην ομάδα ΚΑδΚΕ. [95]

Η καταγραφή Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) [96, 97] έδειξε, ότι παρόλο που το ποσοστό του επιπολασμού των ασθενών με ΚΑδΚΕ είχε αυξηθεί (από 33% σε 39%) και το ποσοστό με ΚΑμΚΕ είχε μειωθεί (από 52% σε 47%) από το 2005 έως το 2010, η ομάδα των ασθενών με ΚΑεΚΕ παρέμεινε σχετικά σταθερή (μεταξύ 13% και 15%) κατά την περίοδο αυτή. [98]

Στην παρούσα ερευνητική εργασία, παρατηρούμε, ότι ο επιπολασμός των ασθενών με ΚΑεΚΕ ήταν 22,60% και έρχεται σε συμφωνία με την υπάρχουσα βιβλιογραφία των Karoor και των συνεργατών του. [92]

Οι ασθενείς με ΚΑ και ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης είναι λιγότερο καλά μελετημένοι, σε σύγκριση με την ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (ΚΑδΚΕ) και την ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (ΚΑμΚΕ). Παρότι υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες για ασθενείς με ΚΑμΚΕ, καμία θεραπεία μέχρι τώρα δεν έχει δείξει αντίστοιχο όφελος στην ΚΑδΚΕ. Έχει δείχτει ότι, οι ασθενείς με ΚΑεΚΕ έχουν κλινικό προφίλ και πρόγνωση, που είναι πιο κοντά σε εκείνους των ασθενών με ΚΑδΚΕ από εκείνους του ΚΑμΚΕ, με ορισμένες διαφορές. Επιπρόσθετα, το ΚΑεΚΕ αποδείχθηκε, ότι έχει ενδιάμεση κλινική εικόνα, αιμοδυναμική, εργαστηριακά ευρήματα και ηχοκαρδιογραφικά δεδομένα μεταξύ των άλλων δύο τύπων. [99]

Το 2007 μια ανάλυση 41.267 ασθενών στην OPTIMIZE-HF, μελέτησε ασθενείς που νοσηλεύονταν με ΚΑ, σύμφωνα με το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) και διαπίστωσε, ότι τα

δημογραφικά χαρακτηριστικά, το προφίλ των συμπτωμάτων, οι συννοσηρότητες, οι εργαστηριακές τιμές και βραχυχρόνιες εκβάσεις των ασθενών με ΚΑεΚΕ ήταν πιο κοντά σε εκείνους τους ασθενείς με ΚΑδΚΕ. [100]

Απαιτείται περαιτέρω μελέτη για το αν αυτοί οι ασθενείς αντιπροσωπεύουν μια μοναδική και δυναμική ομάδα ΚΑ που μπορεί να ωφεληθεί από στοχευμένες θεραπείες που είναι γνωστό, ότι είναι ευεργετικές σε ασθενείς με ΚΑμΚΕ, όπως ο νευρο-ορμονικός αποκλεισμός. Οι συνιστώμενες θεραπείες, επί του παρόντος, επικεντρώνονται στην επιθετική αντιμετώπιση των συννοσηροτήτων που αποτελούν ένα πιθανό στόχο για ευεργετικές θεραπείες. [101]

Θεωρητικά, υποστηρίζεται, ότι η ΚΑεΚΕ αντιπροσωπεύει μία μεταβατική κατάσταση ή μια ζώνη αλληλοεπικάλυψης μεταξύ ΚΑδΚΕ και ΚΑμΚΕ και όχι μια ανεξάρτητη ομάδα ασθενών ΚΑ. [102]

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός, ότι προηγούμενες μελέτες υποδηλώνουν, ότι η πρόγνωση των ασθενών με ΚΑεΚΕ διαφέρουν από αυτούς των ασθενών με ΚΑμΚΕ και ΚΑδΚΕ. Μια 5ετής παρακολούθηση των ασθενών με ΚΑεΚΕ έδειξε, ότι η θνητότητα από όλες τις αιτίες ήταν αυξημένη, σε σύγκριση με τους ασθενείς ΚΑδΚΕ, αλλά ήταν σημαντικά μικρότερη από τους ασθενείς με ΚΑμΚΕ, ενώ η θνητότητα από ΚΑεΚΕ σε 1 χρόνο ήταν παρόμοια με αυτή του ΚΑδΚΕ. [103]

Οι Chioncel et al. δημοσίευσαν πρόσφατα τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα από την ανάλυση της καταγραφής ESC HF. [104] Διαπίστωσαν ότι η θνητότητα σε αυτή την ομάδα ήταν μεταξύ εκείνων των ασθενών με ΚΑδΚΕ και ΚΑμΚΕ.

Από την άλλη πλευρά, οι Pascual-Figal et al. έδειξαν, ότι οι ασθενείς στην ενδιάμεση κατηγορία του ΚΑεΚΕ ταιριάζουν με έναν φαινότυπο πιο κοντά στο κλινικό προφίλ του ΚΑμΚΕ, που συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο αιφνιδίου καρδιακού θανάτου από ότι οι ασθενείς με ΚΑδΚΕ. [105]

Σε αντίθεση με τους Pascual-Figal et al. [105] και σύμφωνα με τους Hsu et al., οι ασθενείς με ΚΑεΚΕ έχουν κλινικό προφίλ και πρόγνωση που είναι πιο κοντά σε εκείνους των ασθενών με ΚΑδΚΕ από εκείνους του ΚΑμΚΕ. [101]

Πάντως, οι περισσότεροι συγγραφείς αναφέρουν, ότι το ΚΑεΚΕ περιλαμβάνει ενδιάμεσα χαρακτηριστικά μεταξύ των ασθενών με ΚΑδΚΕ και ΚΑμΚΕ, με περισσότερες ομοιότητες με το ΚΑδΚΕ παρά με το ΚΑμΚΕ. [12, 99, 102, 106, 107]

Έως τώρα, μικρός αριθμός μελετών περιγράφουν τον επιπολασμό των συννοσηροτήτων του ΚΑεΚΕ, σε σύγκριση με εκείνο των άλλων τύπων ΚΑ (ΚΑδΚΕ και ΚΑμΚΕ). [108-111]

Οι μη καρδιαγγειακές συννοσηρότητες όπως δηλαδή: η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η υπέρταση, η χρόνια νεφρική νόσος και ο σακχαρώδης διαβήτης επικρατούν σε μεγάλο βαθμό στον πληθυσμό με ΚΑ και συμβάλλουν σημαντικά στην πρόγνωση αυτών των ασθενών, [51] παρόλα αυτά όμως, η διάγνωση με βάση τα κλινικά σημεία και τα συμπτώματα είναι αρκετά δύσκολη για τους ασθενείς με ΚΑεΚΕ, λόγω των συνυπαρχουσών συννοσηροτήτων, ειδικά εάν ο ασθενής είναι ηλικιωμένος. [112]

Στο δείγμα των ασθενών της παρούσας ερευνητικής μελέτης, οι περισσότεροι ασθενείς με ΚΑεΚΕ ήταν ηλικιωμένοι και η διάμεση ηλικία τους (Median) ήταν τα 77 έτη. Αυτό το εύρημα έρχεται σε συμφωνία με τη σύγχρονη βιβλιογραφία, η οποία υποστηρίζει ότι ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνει με την ηλικία. [9]

Σύμφωνα με τις καταγραφές ασθενών καρδιακής ανεπάρκειας με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης (ΚΑεΚΕ) των GWTG-HF [96, 97] και ESC-HF-LT [119], παρατηρούμε ότι, ως προς την ηλικία, οι ασθενείς της καταγραφής ESC-HF-LT, ήταν κοντά στην ηλικία των ασθενών που μελετήσαμε, σε αντίθεση με αυτούς της GWTG-HF που είναι άτομα μεγαλύτερης ηλικίας.

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια είχε το μικρότερο ποσοστό 12,7% στους ασθενείς μας και σχετίζεται απόλυτα με την καταγραφή ESC-HF-LT, σε αντίθεση με την GWTG-HF που είχε υπερδιπλάσιο ποσοστό (29,6%). [96, 97, 119]

Ο Καροορ και οι συνεργάτες του ανέφεραν επίσης, ότι στους ασθενείς με ΚΑεΚΕ, η αρρυθμιστη υπέρταση ήταν ο συχνότερος παράγοντας για νοσηλεία, σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες ΚΑ. [92]

Η υπάρχουσα βιβλιογραφία υποδεικνύει, ότι ο πληθυσμός με ΚΑεΚΕ αποτελείται από περισσότερες γυναίκες ασθενείς, με ιστορικό υπέρτασης και ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής / κολπικού πτερυγισμού. [94, 95, 113]

Στην παρούσα μελέτη, αποτελούμενη από περισσότερους άνδρες με ποσοστό 61%, η υπέρταση βρίσκεται στην πρώτη θέση των συννοσηροτήτων του πληθυσμού με ΚΑεΚΕ, ενώ ο επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής του πληθυσμού μας ήταν με ποσοστό 30,1% και βρίσκεται σε συμφωνία με τη μελέτη των Zafrir et al. 2018 (29%). Το αποτέλεσμα αυτό έρχεται σε αντίθεση όμως με προηγούμενες μελέτες, στις οποίες οι γυναίκες υπερερούσαν και αυτό ενδεχομένως να οφείλεται στο δείγμα του πληθυσμού που μελετήθηκε. [94, 95, 113]

Οι ασθενείς που μελετήσαμε ήταν κατά κύριο λόγο άνδρες και φαίνεται επίσης, ότι τα αποτελέσματα συμφωνούν και με το μητρώο ESC-HF-LT [119], ενώ αντίθετα στο μητρώο GWTG-HF [96, 97] επικρατούσε το γυναικείο φύλο.

Η υπέρταση αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου στους ασθενείς με ΚΑ κατέχοντας την πρώτη σειρά κατάταξης με το υψηλότερο ποσοστό (66%) του πληθυσμού που μελετήσαμε και βρέθηκε να συμφωνεί με άλλα μητρώα όπως το GWTG-HF [96, 97], ESC-HF-LT [119], TIME-HF [114, 118], OPRIMIZE-HF [100] και SWEDE-HF. [88]

Στη μελέτη του Cheng και των συνεργατών του δείχτηκε, ότι οι ασθενείς με ΚΑεΚΕ σε σύγκριση με τους ασθενείς των άλλων κατηγοριών ΚΑ, είχαν μεγαλύτερη ηλικία και μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών. Οι συννοσηρότητες όπως η υπέρταση, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ο σακχαρώδης διαβήτης που μελετηθήκαν, έμοιαζαν περισσότερο με αυτές των ασθενών με ΚΑδΚΕ. Αντίθετα, το χαρακτηριστικό στο οποίο ο πληθυσμός με ΚΑεΚΕ ήταν περισσότερο όμοιος με τον πληθυσμό του ΚΑμΚΕ ήταν η παρουσία στεφανιαίας νόσου. [95] Τα ευρήματα αυτά, ήταν παρόμοια και σε άλλες πρόσφατες μελέτες των Tsuji K et al. 2017 και Rickenbacher P et al. 2017. [93, 114],

στις οποίες υποστηρίχτηκε ακόμη, ότι η διαχείριση της στεφανιαίας νόσου μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της περαιτέρω εξέλιξης της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με ΚΑεΚΕ, καθώς έχει αποδειχτεί ότι έχουν υψηλότερο ρυθμό μετάβασης στο ΚΑμΚΕ σε σύγκριση με ασθενείς με ΚΑδΚΕ. [93]

Η ομάδα των Koh et al. το 2017, μελέτησε 42.061 ασθενείς και διαπίστωσε, ότι το 56% είχε ΚΑμΚΕ, το 21% είχε ΚΑεΚΕ και το 23% είχε ΚΑδΚΕ. Τα χαρακτηριστικά ήταν για την ηλικία 72 ± 12 , έναντι 74 ± 12 , και 77 ± 11 ετών, αντίστοιχα, ενώ το ποσοστό γυναικών 29%, έναντι 39% και 55%. Συμπεράναν ότι, η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) ήταν σαφώς συχνότερη στους ασθενείς με ΚΑμΚΕ καθώς και σε αυτούς με ΚΑεΚΕ (54% και 53%, αντίστοιχα) έναντι των ασθενών με ΚΑδΚΕ που ήταν 42%. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης με ποσοστό επιπολασμού των ασθενών με ΚΑεΚΕ (22,60%), ηλικιωμένους ασθενείς, άνδρες και αυξημένο ποσοστό ΣΝ 54,8%. [89] Τα αποτελέσματα της καταγραφής των Guisado-Espartero et al. [115] έδειξαν, ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΚΑεΚΕ ήταν άνδρες, είχαν ιστορικό χρόνιας νεφρικής νόσου με ποσοστό 27,4% και υψηλότερα επίπεδα NT-proBNP από εκείνους με ΚΑδΚΕ. Σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΚΑμΚΕ, αυτοί οι ασθενείς είχαν λιγότερο συχνά στεφανιαία νόσο και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και υψηλότερο ποσοστό κολπικής μαρμαρυγής και υπέρτασης. Ανάλογα ήταν και τα δικά μας αποτελέσματα ως προς το φύλο (περισσότεροι άνδρες), την παρουσία χρόνιας νεφρικής νόσου 27,4%, το χαμηλό ποσοστό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (12,7%) και το σημαντικό ποσοστό κολπικής μαρμαρυγής (30,1%).

Οι Karoor et al. ανέφεραν επίσης, ότι οι ασθενείς με ΚΑεΚΕ έχουν πολλαπλές συννοσηρότητες, όπως χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, αναιμία και νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, οι ασθενείς με ΚΑεΚΕ έχουν παρόμοια συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου όπως στον πληθυσμό ΚΑμΚΕ, είναι πιο πιθανό να έχουν υπέρταση, από ότι οι ασθενείς με ΚΑμΚΕ καθώς και να έχουν στεφανιαία νόσο και διαβήτη σε σχέση με τους ασθενείς με ΚΑδΚΕ. Επίσης ο Khatibzadeh το 2013 παρατήρησε, ότι οι ασθενείς με ΚΑεΚΕ είχαν αυξημένη επίπτωση στεφανιαίας νόσου (ΣΝ). [52] Τα αποτελέσματά μας έρχονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα των Karoor JR et al. [92]

Στις καταγραφές GWTG-HF [96, 97] και SWEDE-HF [88] το έμφραγμα του μυοκαρδίου/στεφανιαία νόσος αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή συννοσηρότητα/παράγοντα κινδύνου σε συμφωνία με την παρούσα μελέτη.

Σύμφωνα με τους Streng et al. [116], από τις οκτώ μη καρδιακές συννοσηρότητες (σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, χρόνια νεφρική νόσος, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, αναιμία, θυρεοειδής, περιφερική αρτηριακή νόσος και ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου) που μελέτησαν σε μια ομάδα ασθενών με ΚΑ, διαπίστωσαν ότι οι πιο διαδεδομένες μη καρδιακές συννοσηρότητες ήταν η χρόνια νεφρική νόσος, η αναιμία, ο διαβήτης και η παχυσαρκία. Ο υψηλότερος επιπολασμός των συννοσηρότητων παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ, ενώ ο επιπολασμός στο ΚΑεΚΕ βρισκόταν ενδιάμεσα του επιπολασμού της ΚΑδΚΕ και της ΚΑμΚΕ. Ενώ

σε όλες τις ομάδες οι περισσότερες από τις συννοσηρότητες, συσχετίστηκαν με χαμηλότερη ποιότητα ζωής (QoL), αυτή η συσχέτιση ήταν πιο έντονη σε ασθενείς με ΚΑμΚΕ, σε σύγκριση με ασθενείς με ΚΑεΚΕ ή ΚΑδΚΕ. Οι περισσότερες συννοσηρότητες συνδέθηκαν με υψηλό κίνδυνο θνητότητας. [116]

Το ένα πέμπτο του πληθυσμού που μελετήσαμε έχει διαβήτη με ποσοστό 20,8% και έρχεται σε συμφωνία με το μητρώο ESC-HF-LT. [96, 97]

Η παχυσαρκία, ένας ακόμη παράγοντας κινδύνου με ποσοστό 23,2% των ασθενών που μελετήσαμε, φάνηκε να σχετίζεται και με τα δύο μητρώα του GWTG-HF και της ESC-HF-LT (26,5% και 28,6% αντίστοιχα). [96, 97, 119]

Οι Gomez-Otero et al. διαπίστωσαν, ότι κατά τη διάρκεια μιας μονοετούς παρακολούθησης, οι τρεις ομάδες ασθενών δεν εμφάνισαν διαφορές στη συνολική θνητότητα, την αιτία θανάτου ή την επανεισαγωγή στο νοσοκομείο για ΚΑ. Ενώ η ομάδα με ΚΑεΚΕ, είχε κοινά χαρακτηριστικά με τις άλλες δύο ομάδες (ΚΑμΚΕ και ΚΑδΚΕ) και φάνηκε, ότι υπήρχε μεγαλύτερη ομοιότητα με την ομάδα ΚΑδΚΕ. [106]

Ο αριθμός των συννοσηροτήτων (ακόλουθες επτά παθήσεις: διαβήτης, υπέρταση, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια, αναιμία, περιφερική αρτηριακή νόσος και κολπική μαρμαρυγή) που μελέτησαν οι Gastelurrutia et al. [108] σε ασθενείς με ΚΑεΚΕ, ήταν παρόμοιος με τον αριθμό των ασθενών με ΚΑμΚΕ και ήταν σημαντικά χαμηλότερος από τον αριθμό των ασθενών με ΚΑδΚΕ.

Στη μελέτη μας συννοσηρότητες όπως η αναιμία, η κολπική μαρμαρυγή, η χρόνια νεφρική νόσος εμφανίζονται στο 1/3 περίπου των ασθενών μας σε ποσοστά 30,9%, 30,1% και 27,4% αντίστοιχα.

Υψηλό ήταν και το ποσοστό των ασθενών του πληθυσμού που μελετήσαμε που ήταν καπνιστές (48%). Γνωρίζουμε όμως, ότι το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τις καρδιαγγειακές παθήσεις, αλλά και για τη ΧΑΠ.

Επιπρόσθετα, μελλοντικές μελέτες απαιτούνται όχι μόνο για τον καλύτερο χαρακτηρισμό του ΚΑεΚΕ, αλλά και να καθορίσουν αποτελεσματικές στρατηγικές διαχείρισης για τη μείωση της υψηλής καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας σε αυτό το φαινόμενο ασθενών με ΚΑ. [101]

Παρά τα σχετικά δημοσιεύματα επιδημιολογικών μελετών και ανασκοπήσεων σε ασθενείς με ΚΑεΚΕ, σε σύγκριση με ΚΑμΚΕ και ΚΑδΚΕ, τα κλινικά χαρακτηριστικά και η πρόγνωση αυτής της νέας προτεινόμενης οντότητας, δεν έχουν ξεκαθαριστεί και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τις εισαγωγές στο νοσοκομείο και τη θνητότητα. [117]

Ο πληθυσμός που μελετήσαμε ήταν κυρίως ηλικιωμένοι (διάμεση ηλικία ~77 ετών) ασθενείς και οι περισσότεροι ήταν άνδρες (61%) όπως στις καταγραφές TIME-HF [114, 118] και SwedeHF. [88] Ο συχνότερος παράγοντας κινδύνου/συννοσηρότητα ήταν η αρτηριακή υπέρταση (66%), ακολουθούμενη από έμφραγμα του μυοκαρδίου (55%), δυσλιπιδαιμία (48%) και κάπνισμα (48%), ενώ 1 στους 3 ασθενείς είχε κολπική μαρμαρυγή, αναιμία ή χρόνια νεφρική νόσο. Ενδιαφέρον

αποτελεί, ότι η υπέρταση και η στεφανιαία νόσος ήταν επίσης οι συχνότεροι παράγοντες κινδύνου/συννοσηρότητες στα μητρώα Get with the Guidelines HF (GWTG-HF) [96, 97] και Heart Failure Long-Term Registry της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC-HF-LT). [119] Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας των ασθενών που μελετήσαμε (23,2%) ήταν ελαφρώς χαμηλότερος σε σχέση με τα μητρώα GWTG-HF (26,5%), ESC-HF-LT (28,6%) και SwedeHF (27%). Οι διαβητικοί ασθενείς (20,8%) ήταν λιγότεροι στον πληθυσμό μας από αυτούς των μητρώων TIME-HF (39,8%) και SwedeHF (27%). Αντίθετα, παρατηρήσαμε ελαφρά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας σε σύγκριση με το μητρώο ESC-HF-LT (12,7% έναντι 11,6%, αντίστοιχα).

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι συννοσηρότητες είναι συχνές σε ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια. [120, 121] Αν και το ΚΑδΚΕ συσχετίζεται με περισσότερες συννοσηρότητες από το ΚΑμΚΕ, τα πρότυπα συνυπάρχουσας συννοσηρότητας είναι παρόμοια. [121, 122] Το ΚΑδΚΕ έχει προταθεί, ότι είναι το αποτέλεσμα πολλών συννοσηροτήτων που επάγουν μια συστηματική προφλεγμονώδη κατάσταση. [123]

Υπάρχουν πολλά κοινά συνοδά νοσήματα σε ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια που έχουν διαφορετική κλινική σημασία. Συγκεκριμένα, η υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, η κολπική μαρμαρυγή και η νεφρική ανεπάρκεια, δείχνουν άμεσες αιτιώδεις συσχετίσεις με Καρδιακή Ανεπάρκεια. Η αναιμία συχνά αναπτύσσεται μαζί με την ΚΑ [121, 123] και συνδέεται με την χειρότερη πρόγνωση της ΚΑ. [124] Η σχέση μεταξύ ΚΑ και διαβήτη είναι αμφίδρομη και η επίπτωση του διαβήτη σε ασθενείς με ΚΑ είναι σημαντική. [121] Ασθενείς με διαβήτη έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΑ και ο διαβήτης σχετίζεται με κακή πρόγνωση σε ασθενείς με ΚΑ. [125] Η νεφρική ανεπάρκεια είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με ΚΑ, λόγω της αλληλεξάρτησης των νεφρών και της καρδιάς [121] και οι ασθενείς με ΚΑ και νεφρική ανεπάρκεια έχουν κακή πρόγνωση. [126, 127] Ακόμη και η ήπια εξασθένηση της λειτουργίας των νεφρών συνδέεται με υψηλότερη θνητότητα σε σύγκριση με τη φυσιολογική λειτουργία των νεφρών σε αυτούς τους ασθενείς. [128] Άλλες συνιστώσες, όπως η κολπική μαρμαρυγή, μπορούν επίσης να επηρεάσουν την πρόγνωση των ασθενών με ΚΑ. [129]

Αν και ο ορισμός είναι νέος, πρέπει να υπενθυμίσουμε, ότι ακόμη και οι προηγούμενες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) για τη διαχείριση της ΚΑ, που δημοσιεύθηκαν το 2012, αναγνώρισαν την ύπαρξη αυτής της «γκρίζας περιοχής» μεταξύ των δύο ομάδων που είχαν οριστεί προηγουμένως. [30]

Υπάρχουν ενδείξεις, ότι η αντιμετώπιση των συνοδών νοσημάτων συνδέεται με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων σε ασθενείς με ΚΑ, ανεξάρτητα από το κλάσμα εξώθησης. [108, 121] Μελλοντικές μελέτες απαιτούνται, όχι μόνο για τον καλύτερο χαρακτηρισμό της ΚΑεΚΕ, αλλά και να καθορίσουν αποτελεσματικές στρατηγικές διαχείρισης για τη μείωση της υψηλής καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας σε αυτό το φαινόμενο ασθενών με ΚΑ. [101]

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας (ESC) δε δίνουν ειδικές συστάσεις για τη διαχείριση του ΚΑεΚΕ, αλλά προτείνουν ότι, δεδομένου ότι οι ασθενείς με ΚΑεΚΕ έχουν συμπεριληφθεί ως επί το πλείστον στις μελέτες του ΚΑδΚΕ και όχι του ΚΑμΚΕ, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με την ίδια αρχή διαχείρισης, όπως οι ασθενείς με την πρώτη (ΚΑδΚΕ), έως ότου υπάρξουν νέα αποδεικτικά στοιχεία. [91]

Παρά την πρόσφατη διενέργεια δευτερευόντων (post-hoc) αναλύσεων παλαιότερων μελετών στην ΚΑεΚΕ, υπάρχει έλλειψη κλινικών μελετών και δεδομένων που να δείχνουν αποτελεσματικότητα θεραπευτικών παρεμβάσεων σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Το αν οι ασθενείς με ΚΑεΚΕ αντιπροσωπεύουν έναν ενδιάμεσο φαινότυπο μεταξύ της ΚΑδΚΕ και της ΚΑμΚΕ, πρέπει να προσδιοριστεί σε μελλοντικές μελέτες.

9. Πίνακας συντμήσεων / συντομογραφιών

ACC: Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας
ACE: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης
AFib-AF: κολπική μαρμαρυγή
AHA: Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία
ARBs: ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης
BMI: Body Mass Index = δείκτης μάζας σώματος
BNP: Β-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο
CAD: στεφανιαία νόσος
CHF: χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια
CKD: χρόνια νεφρική νόσος
COPD: χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
CRT: θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού
CVD: καρδιαγγειακή νόσος
DBP: διαστολική αρτηριακή πίεση
DM: σακχαρώδης διαβήτης
EF: κλάσμα εξώθησης
ESC: Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία
GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης
HDL: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας
HF: καρδιακή ανεπάρκεια
ΚΑεΚΕ: καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης
ΚΑδΚΕ: καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης
ΚΑμΚΕ: καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης
HR: καρδιακή συχνότητα
HTN: αρτηριακή υπέρταση
ICDs: εμφυτεύσιμοι απινιδωτές
LDL: λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
LVEF: κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας
LVH: υπερτροφία της αριστερής κοιλίας
MI: έμφραγμα του μυοκαρδίου
Non-LBBB: μη αποκλεισμός αριστερού σκέλους
NTproBNP: N τερματικό νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου-προ-BNP
NYHA: Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης
OBES: παχυσαρκία

PFTs: λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων

QRS: έπαρμα QRS

Registries: μητρώα

SBP: συστολική αρτηριακή πίεση

SCD: αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

SCr: κρεατινίνη ορού

SMOK: κάπνισμα

α -MEA: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης

Δ ΜΣ: δείκτης μάζας σώματος

ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια

ΚΑΔΚ: καρδιοαναπνευστική δοκομασία κοπώσεως

ΚΑδΚΕ: καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

ΚΑεΚΕ: καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης

ΚΑμΚΕ: καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης

ΚΕ: κλάσμα εξώθησης

ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης

ΧΑΠ: χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος

Βιβλιογραφία

1. World Health Organization (WHO). Ημερομηνία πρόσβασης 17/3/2019 από: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Έκθεση ΟΟΣΑ και της Ευρωπαϊκής Επιτροπής 2017. State of Health in the EU: Προφίλ Υγείας 2017 – Ελλάδα. Ημερομηνία πρόσβασης 27/3/2019 από: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/state/docs/chp_gr_greece.pdf.
3. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control Published by the World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization, pp.18.
4. Løgstrup S & O'Kelly S. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis.
5. Lloyd-Jones, D., et al., Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2010. 121(7): p. e46-e215.
6. Mamas, M.A., et al., Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail*, 2017. 19(9): p. 1095-1104.
7. Nussbaumerova, B. and H. Rosolova, Diagnosis of heart failure: the new classification of heart failure. *Vnitr Lek*, 2018. 64(9): p. 847-851.
8. Ponikowski, P., et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016. 37(27): p. 2129-2200.
9. Mosterd, A. and A.W. Hoes, Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 2007. 93(9): p. 1137-46.
10. Εταιρεία Μελέτης και Έρευνας της Καρδιακής Ανεπάρκειας. Καρδιακή Ανεπάρκεια: Από τη διάγνωση στη θεραπεία. 2005.
11. Dar O; Cowie MR. The Epidemiology and Diagnosis of Heart Failure. Fuster V (ed) 12th ed 2007, Andover Publishing: In Hurst's The Heart. p.713-723.
12. Delepaul, B., et al., Who are patients classified within the new terminology of heart failure from the 2016 ESC guidelines? *ESC Heart Fail*, 2017. 4(2): p. 99-104.
13. Dolgin Martin. New York Heart Association. Criteria Committee. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels / the Criteria Committee of the New York Heart Association. 9th ed. ed1994: Boston: Little, Brown, c1994. p. 253-256.

14. Hunt, S.A., et al., ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2005. 112(12): p. e154-235.
15. Mozaffarian, D., et al., Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 2016. 133(4): p. e38-360.
16. Damasceno, A., et al., Heart failure in sub-saharan Africa: time for action. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 50(17): p. 1688-93.
17. Bocchi, E.A., et al., The reality of heart failure in Latin America. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 62(11): p. 949-58.
18. Mozaffarian, D., et al., Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2015. 131(4): p. e29-322.
19. Fox, K.F., et al., Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J*, 2001. 22(3): p. 228-36.
20. Givertz M et al. Clinical aspects of heart failure. *Braunwald Heart Disease*. 7th edition ed. Vol. 22. 2005. p. 539-542.
21. Cleland, J.G., et al., The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*, 2003. 24(5): p. 442-63.
22. Τρυποσκιιάδης Φίλιππος. Καρδιολογία, Έκδοση 2^η, 1^{ος} Τόμος, Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Δ. Λαγός, 2016.
23. Cohn, J.N., Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation*, 1995. 91(10): p. 2504-7.
24. Borlaug, B.A. and M.M. Redfield, Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation*, 2011. 123(18): p. 2006-13; discussion 2014.
25. Kovacs, A., Z. Papp, and L. Nagy, Causes and pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin*, 2014. 10(3): p. 389-98.
26. Kitman, D.W. and B. Upadhy, Heart failure with preserved ejection fraction: a heterogenous disorder with multifactorial pathophysiology. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 63(5): p. 457-9.
27. Andersen, M.J. and B.A. Borlaug, Heart failure with preserved ejection fraction: current understandings and challenges. *Curr Cardiol Rep*, 2014. 16(7): p. 501.

28. De Keulenaer, G.W. and D.L. Brutsaert, Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation*, 2011. 123(18): p. 1996-2004; discussion 2005.
29. Setoguchi, S., L.W. Stevenson, and S. Schneeweiss, Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J*, 2007. 154(2): p. 260-6.
30. McMurray, J.J., et al., ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2012. 33(14): p. 1787-847.
31. Stewart, S., et al., More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2001. 3(3): p. 315-22.
32. Στεφανάδης Χριστόδουλος. Παθήσεις της καρδιάς, Τόμος Α, Εκδ. Πασχαλίδη, Αθήνα 2003.
33. Swedberg, K., et al., Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2005. 26(11): p. 1115-40.
34. Τρυποσκιάδης Φίλιππος. Καρδιολογία, Έκδοση 2^η, 1^{ος} Τόμος, Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Δ. Λαγός, 2016:165-178.
35. Στεφανάδης Χριστόδουλος. Παθήσεις της καρδιάς. Τόμος Α, Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη, 2003.
36. Valeyre, D., et al., Pulmonary Sarcoidosis. *Clin Chest Med*, 2015. 36(4): p. 631-41.
37. Wasserman K, H.J., Sue D. & Sietsema K, Sun XG, Whipp B. Exercise Testing and Interpretation. Philadelphia. PA 19103 USA: Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer business. 2012. Chap: 4 (pp. 103).
38. Arena, R. and K.E. Sietsema, Cardiopulmonary exercise testing in the clinical evaluation of patients with heart and lung disease. *Circulation*, 2011. 123(6): p. 668-80.
39. Mancini, D.M., et al., Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*, 1991. 83(3): p. 778-86.
40. von Lueder, T.G. and H. Krum, New medical therapies for heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 2015. 12(12): p. 730-40.
41. Τρυποσκιάδης Φίλιππος. Καρδιολογία, Έκδοση 2^η, 1^{ος} Τόμος, Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Δ. Λαγός, 2003:641-643.
42. Parshall, M.B., et al., An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. 185(4): p. 435-52.

43. Pozehl, B.J., et al., Study of adherence to exercise in heart failure: the HEART camp trial protocol. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014. 14: p. 172.
44. Berry, N.C., et al., Protocol for exercise hemodynamic assessment: performing an invasive cardiopulmonary exercise test in clinical practice. *Pulm Circ*, 2015. 5(4): p. 610-8.
45. Jessup, M., et al., 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*, 2009. 119(14): p. 1977-2016.
46. Κρεμαστινός Θ. Δημήτριος. Αναζητώντας τα Μυστικά της Καρδιάς. Εκδόσεις Α.Α. Λιβάνη, Αθήνα, 2007:129-131.
47. Keteyian, S.J., et al., Variables Measured During Cardiopulmonary Exercise Testing as Predictors of Mortality in Chronic Systolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, 2016. 67(7): p. 780-9.
48. Yancy, C.W., et al., 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, 2013. 128(16): p. e240-327.
49. Bui, A.L., T.B. Horwich, and G.C. Fonarow, Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 2011. 8(1): p. 30-41.
50. Mohammed, S.F., et al., Comorbidity and ventricular and vascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circ Heart Fail*, 2012. 5(6): p. 710-9.
51. Ather, S., et al., Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2012. 59(11): p. 998-1005.
52. Khatibzadeh, S., et al., Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol*, 2013. 168(2): p. 1186-94.
53. Kenchaiah, S., et al., Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*, 2002. 347(5): p. 305-13.
54. Horwich, T.B., et al., The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2001. 38(3): p. 789-95.
55. Aurigemma, G.P., G. de Simone, and T.P. Fitzgibbons, Cardiac remodeling in obesity. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013. 6(1): p. 142-52.
56. Hawkins, N.M., et al., Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*, 2009. 11(2): p. 130-9.

57. Kaszuba, E., et al., Impact of heart failure and other comorbidities on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a register-based, prospective cohort study. *BMC Fam Pract*, 2018. 19(1): p. 178.
58. Le Jemtel, T.H., M. Padeletti, and S. Jelic, Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 49(2): p. 171-80.
59. MacDonald, M.R., et al., Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*, 2008. 29(11): p. 1377-85.
60. Giamouzis, G., et al., Epidemiology and importance of renal dysfunction in heart failure patients. *Curr Heart Fail Rep*, 2013. 10(4): p. 411-20.
61. Damman, K., et al., Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*, 2014. 35(7): p. 455-69.
62. de Silva, R., et al., Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J*, 2006. 27(5): p. 569-81.
63. Cleland, J.G., et al., Renal dysfunction in acute and chronic heart failure: prevalence, incidence and prognosis. *Heart Fail Rev*, 2012. 17(2): p. 133-49.
64. Damman, K. and J.M. Testani, The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J*, 2015. 36(23): p. 1437-44.
65. Benjamin, E.J., et al., Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*, 1994. 271(11): p. 840-4.
66. Maisel, W.H. and L.W. Stevenson, Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol*, 2003. 91(6A): p. 2D-8D.
67. Santhanakrishnan, R., et al., Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation*, 2016. 133(5): p. 484-92.
68. Olsson, L.G., et al., Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure- Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47(10): p. 1997-2004.
69. Mamas, M.A., et al., A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2009. 11(7): p. 676-83.
70. Giamouzis, G. and J. Butler, Relationship between heart failure and lipids: the paradigm continues to evolve. *J Card Fail*, 2007. 13(4): p. 254-8.

71. Stone, N.J., et al., 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013.
72. Klip, I.T., et al., The additive burden of iron deficiency in the cardiorenal-anaemia axis: scope of a problem and its consequences. *Eur J Heart Fail*, 2014. 16(6): p. 655-62.
73. de Silva, R., et al., Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*, 2006. 98(3): p. 391-8.
74. Jankowska, E.A., et al., Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2010. 31(15): p. 1872-80.
75. Sandgren, P.E., et al., Anemia and new-onset congestive heart failure in the general Medicare population. *J Card Fail*, 2005. 11(2): p. 99-105.
76. Klip, I.T., et al., Hemoglobin levels and new-onset heart failure in the community. *Am Heart J*, 2015. 169(1): p. 94-101 e2.
77. Ebner, N., et al., The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure. *Int J Cardiol*, 2016. 205: p. 6-12.
78. Tang, W.H., et al., Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2008. 51(5): p. 569-76.
79. Ishani, A., et al., Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 45(3): p. 391-9.
80. Anand, I.S., et al., Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation*, 2005. 112(8): p. 1121-7.
81. Komajda, M., et al., The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J*, 2006. 27(12): p. 1440-6.
82. Anker, S.D., et al., Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*, 2009. 361(25): p. 2436-48.
83. Silverberg, D.S., et al., The interaction between heart failure and other heart diseases, renal failure, and anemia. *Semin Nephrol*, 2006. 26(4): p. 296-306.
84. Tang, Y.D. and S.D. Katz, Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation*, 2006. 113(20): p. 2454-61.
85. Webb, J., et al., Is heart failure with mid range ejection fraction (HFmrEF) a distinct clinical entity or an overlap group? *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2018. 21: p. 1-6.

86. Perez-Calvo, J.I., et al., Comorbidities in heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Intern Med*, 2017. 41: p. e27-e28.
87. Norton K, W.N., Carter L, Kerr D, Gore C & Marfell-Jones M., Measurement techniques in anthropometry In: K. Norton & T. Olds (Eds) *Anthropometric* 1996, Sydney: University of New South Wales Press.
88. Lund, L.H., et al., Age, prognostic impact of QRS prolongation and left bundle branch block, and utilization of cardiac resynchronization therapy: findings from 14,713 patients in the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail*, 2014. 16(10): p. 1073-81.
89. Koh, A.S., et al., A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 2017. 19(12): p. 1624-1634.
90. Zafir, B., et al., Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J*, 2018. 39(48): p. 4277-4284.
91. Ponikowski, P., et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016. 37(27): p. 2129-2200.
92. Kapoor, J.R., et al., Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*, 2016. 4(6): p. 464-72.
93. Tsuji, K., et al., Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail*, 2017. 19(10): p. 1258-1269.
94. Coles, A.H., et al., Magnitude of and Prognostic Factors Associated With 1-Year Mortality After Hospital Discharge for Acute Decompensated Heart Failure Based on Ejection Fraction Findings. *J Am Heart Assoc*, 2015. 4(12).
95. Cheng, R.K., et al., Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J*, 2014. 168(5): p. 721-30.
96. LaBresh, K.A., et al., Get with the guidelines for cardiovascular secondary prevention: pilot results. *Arch Intern Med*, 2004. 164(2): p. 203-9.
97. Krim, S.R., et al., Racial/Ethnic differences in B-type natriuretic peptide levels and their association with care and outcomes among patients hospitalized with heart failure: findings from Get With The Guidelines-Heart Failure. *JACC Heart Fail*, 2013. 1(4): p. 345-352.

98. Steinberg, B.A., et al., Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*, 2012. 126(1): p. 65-75.
99. Nauta, J.F., et al., What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *Eur J Heart Fail*, 2017. 19(12): p. 1569-1573.
100. Fonarow, G.C., et al., Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 50(8): p. 768-77.
101. Hsu, J.J., B. Ziaieian, and G.C. Fonarow, Heart Failure With Mid-Range (Borderline) Ejection Fraction: Clinical Implications and Future Directions. *JACC Heart Fail*, 2017. 5(11): p. 763-771.
102. Tsuji, K., et al., Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail*, 2017. 19(10): p. 1258-1269.
103. Nadruz, W., Jr., et al., Heart Failure and Midrange Ejection Fraction: Implications of Recovered Ejection Fraction for Exercise Tolerance and Outcomes. *Circ Heart Fail*, 2016. 9(4): p. e002826.
104. Chioncel, O., et al., Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 2017. 19(12): p. 1574-1585.
105. Pascual-Figal, D.A., et al., Mid-range left ventricular ejection fraction: Clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*, 2017. 240: p. 265-270.
106. Gomez-Otero, I., et al., Mid-range Ejection Fraction Does Not Permit Risk Stratification Among Patients Hospitalized for Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2017. 70(5): p. 338-346.
107. Farmakis, D., et al., Acute heart failure with mid-range left ventricular ejection fraction: clinical profile, in-hospital management, and short-term outcome. *Clin Res Cardiol*, 2017. 106(5): p. 359-368.
108. Gastelurrutia, P., et al., Comorbidities, Fragility, and Quality of Life in Heart Failure Patients With Midrange Ejection Fraction. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2018. 2(2): p. 176-185.
109. Trevisan, L., et al., Prevalence and characteristics of coronary artery disease in heart failure with preserved and mid-range ejection fractions: A systematic angiography approach. *Arch Cardiovasc Dis*, 2018. 111(2): p. 109-118.

110. Lam, C.S. and S.D. Solomon, The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%). *Eur J Heart Fail*, 2014. 16(10): p. 1049-55.
111. He, K.L., et al., Comparison of ventricular structure and function in Chinese patients with heart failure and ejection fractions >55% versus 40% to 55% versus <40%. *Am J Cardiol*, 2009. 103(6): p. 845-51.
112. Sharma, K. and D.A. Kass, Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies. *Circ Res*, 2014. 115(1): p. 79-96.
113. Coles, A.H., et al., Long-term survival for patients with acute decompensated heart failure according to ejection fraction findings. *Am J Cardiol*, 2014. 114(6): p. 862-8.
114. Rickenbacher, P., et al., Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail*, 2017. 19(12): p. 1586-1596.
115. Guisado-Espartero, M.E., et al., Heart failure with mid-range ejection fraction in patients admitted to internal medicine departments: Findings from the RICA Registry. *Int J Cardiol*, 2018. 255: p. 124-128.
116. Streng, K.W., et al., Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*, 2018. 271: p. 132-139.
117. Lauritsen, J., F. Gustafsson, and J. Abdulla, Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*, 2018. 5(4): p. 685-694.
118. Pfisterer, M., et al., BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA*, 2009. 301(4): p. 383-92.
119. Crespo-Leiro, M.G., et al., European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*, 2016. 18(6): p. 613-25.
120. van Deursen, V.M., et al., Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail*, 2014. 16(1): p. 103-11.
121. Triposkiadis, F., et al., Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2016. 18(7): p. 744-58.
122. Chamberlain, A.M., et al., Multimorbidity in heart failure: a community perspective. *Am J Med*, 2015. 128(1): p. 38-45.
123. Urrutia, A., et al., [Prevalence of anemia and its correlation with clinical parameters in patients from a multidisciplinary heart failure unit]. *Med Clin (Barc)*, 2004. 122(4): p. 121-5.

124. Diez-Lopez, C., et al., Hemoglobin Kinetics and Long-term Prognosis in Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016. 69(9): p. 820-6.
125. Alonso, N., et al., Impact of diabetes on the predictive value of heart failure biomarkers. *Cardiovasc Diabetol*, 2016. 15(1): p. 151.
126. Zamora, E., et al., Estimated glomerular filtration rate and prognosis in heart failure: value of the Modification of Diet in Renal Disease Study-4, chronic kidney disease epidemiology collaboration, and cockroft-gault formulas. *J Am Coll Cardiol*, 2012. 59(19): p. 1709-15.
127. Zamora, E., et al., Estimated creatinine clearance: a determinant prognostic factor in heart failure. *Med Clin (Barc)*, 2008. 131(2): p. 47-51.
128. Zamora, E., et al., [Prognostic significance of creatinine clearance rate in patients with heart failure and normal serum creatinine]. *Rev Esp Cardiol*, 2007. 60(12): p. 1315-8.
129. Urrutia, A., et al., [Clinical, echocardiographic and prognostic evaluation of atrial fibrillation in patients with heart failure]. *Med Clin (Barc)*, 2007. 129(9): p. 321-5.