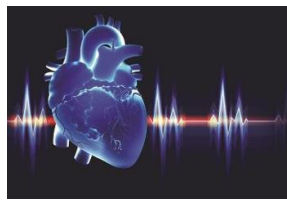




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Νεότεροι βιοδείκτες στην προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια:

Μία βιβλιογραφική ανασκόπηση»

υπό

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗΣ Π. ΠΕΤΕΙΝΑΚΗ

Ειδικευόμενης Καρδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων

για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

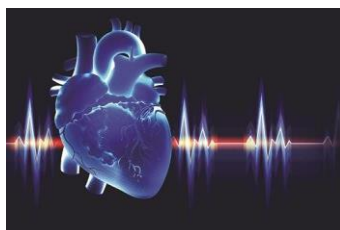
Λάρισα, Ιανουάριος 2023



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



*“Novel Biomarkers in Advanced Heart Failure”
A Literature Review*

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Υπογραφή:

ΠΕΤΕΙΝΑΚΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2022

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Γιαμούζης Γρηγόριος, *Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Γιαμούζης Γρηγόριος, *Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - (Επιβλέπων)*
2. Μ. Παπαμιχάλης
3. Α. Ξανθόπουλος
Αναπληρωματικό μέλος: Δ. Οικονόμου

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Novel Biomarkers in Advanced Heart Failure

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Καρδιακή Ανεπάρκεια- Καρδιο-ογκολογία- Καρδιαγγειακή Αποκατάσταση» του τμήματος Ιατρικής - Σχολής Επιστημών Υγείας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω τις ιδιαίτερες ευχαριστίες μου στον Καθηγητή κ. Γιαμούζη Γρηγόριο, επιστημονικά υπεύθυνο του συγκεκριμένου πονήματος που μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με το συγκεκριμένο θέμα. Τον ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη στο πρόσωπο μου, την καθοδήγηση και την πάντα πρόθυμη και καθοριστική συμβολή του στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές και διδάσκοντες του Μεταπτυχιακού Προγράμματος και ειδικότερα τον κ. Ιωάννη Σκουλαρίγκη, διευθυντή του ΜΠΣ, για την ευκαιρία μέσω του προγράμματος να διευρύνω τις γνώσεις μου, πάνω στα θεματικά πεδία του ΜΠΣ. Ευχαριστώ θερμά και τους συνεπιβλέποντες ιατρούς κ. Παπαμιχάλη Μιχαήλ και κ. Ξανθόπουλο Ανδρέα, μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, για την πολύτιμη βοήθεια καθόλη τη διάρκεια της διεξαγωγής της μελέτης.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω από τα βάθη της καρδιάς μου την οικογένειά μου για την αμέριστη στήριξη και τη συνεχή συμπαράστασή τους σε κάθε μου βήμα. Η συμβολή τους υπήρξε καθοριστική τόσο για την επίτευξη του στόχου μου αλλά και στην πορεία μου όλα αυτά τα χρόνια.

Πετεινάκη Αικατερίνη

Περίληψη

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα πολύπλοκο κλινικό σύνδρομο με ποικίλα παθοφυσιολογικά μονοπάτια. Η επίπτωση της νόσου αυξάνεται συνεχώς με υψηλά επίπεδα νοσηρότητας και θνητότητας. Η προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί τη μορφή κατά την οποία ο ασθενής εμφανίζει σοβαρά συμπτώματα και κακή ποιότητα ζωής, καθώς και επανειλημμένες νοσηλείες, παρά τη βέλτιστη θεραπευτική αγωγή. Η διάγνωσή της συχνά διαφεύγει, καθώς συγχέεται με άλλες μορφές καρδιακής ανεπάρκειας, όπως η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί βιοδείκτες που μπορούν να καθοδηγήσουν στην έγκαιρη και σωστή διάγνωση των ασθενών αυτών, καθορίζοντας και την κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση. Ωστόσο η χρήση τους, με εξαίρεση τα νατριουρητικά πεπτίδια, παραμένει ακόμη περιορισμένη, καθώς απαιτούνται περαιτέρω δεδομένα και έρευνες που θα επικυρώσουν τους βιοδείκτες ως κατάλληλα εργαλεία διάγνωσης και πρόγνωσης. Στόχος της βιβλιογραφικής αυτής ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των κυριότερων βιοδεικτών ανάλογα με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, η ανάλυση της προγνωστικής και διαγνωστικής τους αξίας, και το πώς αυτοί επηρεάζουν τη λήψη αποφάσεων σχετικά με την εμφύτευση LVAD ή μεταμόσχευση καρδιάς στους ασθενείς αυτούς.

Λέξεις - κλειδιά: Βιοδείκτες, Προχωρημένη Καρδιακή Ανεπάρκεια, διάγνωση, πρόγνωση, LVAD συσκευές, καρδιακός επανασυγχρονισμός, μεταμόσχευση καρδιάς, νεφρική δυσλειτουργία, νευροορμονική ενεργοποίηση, βιοτράπεζες

Abstract

Heart failure is a complex clinical syndrome with diverse pathophysiological pathways. The incidence of the disease is continuously increasing with high levels of morbidity and mortality. Advanced heart failure is the most serious form in which the patient presents with severe symptoms and poor functional status, as well as repeated hospitalizations, despite optimal treatment. Its diagnosis is often missed as it is confused with other forms of heart failure, such as acute heart failure. In recent years, biomarkers have been developed that can guide the early and correct diagnosis of these patients, determining the appropriate therapeutic approach. However, their use, except for the natriuretic peptides, still remains limited as further data and research are needed to validate the biomarkers as suitable diagnostic and prognostic tools. The aim of this literature review is the presentation of biomarkers according to the pathophysiological mechanisms and their prognostic and diagnostic value as well as their probable influence on decision-making regarding LVAD implantation or heart transplantation in these patients.

Key words: Biomarkers, Advanced Heart Failure, diagnosis, prognosis, LVAD devices, cardiac resynchronization, heart transplant, renal dysfunction, biobanking

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ :

OEM: οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

ΚΑ: Καρδιακή Ανεπάρκεια

ΚΕ: Κλάσμα Εξώθησης

ΚΑμΚΕ: Καρδιακή Ανεπάρκεια με μειωμένο Κλάσμα Εξώθησης

ΚΑδΚΕ: Καρδιακή Ανεπάρκεια με διατηρημένο Κλάσμα Εξώθησης

BNPs- NTpro BNP: νατριουρητικά πεπτίδια (brain natriuretic peptides)

ANPs: atrial (κολπικά) natriuretic peptides

CNPs: C-type natriuretic peptides

VAD-LVAD: (Left Ventricular Assist Device) συσκευές υποβοήθησης αριστερής κοιλίας)

CRT: (Cardiac Resynchronization Therapy) θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού

MCS: (mechanical circulatory support) μηχανική υποστήριξη του κυκλοφορικού συστήματος

Hs-CRP: (high- sensitive C- reactive protein) υψηλής ευαισθησίας CRP

et. al/ Και συν.: και συνεργάτες

6MWT: 6-minute walk test

OMT: (optimal medical treatment) βέλτιστη θεραπευτική αγωγή

CAV: (cardiac allograft vasculopathy) αλλογενής αγγειοπάθεια στεφανιαίων αγγείων

Πίνακας Περιεχομένων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
ABSTRACT.....	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Κεφάλαιο 1 – Καρδιακή Ανεπάρκεια.....	11
1.1 Ορισμός.....	11
1.2. Επιδημιολογικά στοιχεία.....	11
1.3 Ταξινόμηση της νόσου	14
1.4 Αιτιολογία.....	16
1.5 Σημεία και συμπτώματα.....	17
1.6 Παθοφυσιολογία- Στάδια εξέλιξης της νόσου.....	18
1.7 Αντιρροπιστικοί Μηχανισμοί.....	19
1.7.1 Μηχανισμός Frank-Starling.....	19
1.7.2 Νευροορμονική ενεργοποίηση.....	20
1.7.3 Αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας.....	22
1.7.4 Νατριουρητικά Πεπτίδια.....	22
1.7.5 Φλεγμονή.....	23
1.8 Εξέλιξη και πρόγνωση της νόσου- Προχωρημένη Καρδιακή Ανεπάρκεια.....	23
1.8.1 Ορισμός.....	23
1.8.2 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	24
1.8.3 Ταξινόμηση	25
1.9 Θεραπεία της Καρδιακής Ανεπάρκειας.....	26
Κεφάλαιο 2 - Βιοδείκτες στην Καρδιακή Ανεπάρκεια.....	28
2.1 Ιδανικά χαρακτηριστικά βιοδείκτη.....	28
2.2 Βιοδείκτες στην κλινική πράξη.....	29

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

II. ΣΚΟΠΟΣ.....	31
III. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	32
IV. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	33
Κεφάλαιο 3- Δείκτες Μυοκαρδιακής Ύψωσης.....	33
3.1 Γαλεκτίνη-3	33
3.2 ST2.....	36
Κεφάλαιο 4- Δείκτες μυοκαρδιακής φλεγμονής και οξειδωτικού στρες.....	40
4.1 Growth Differentiation Factor -15 (GDF-15)	40
4.2 C- αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP)	42
4.3 Ουρικό οξύ.....	44
Κεφάλαιο 5- Δείκτες Ενεργοποίησης Νευροορμονικού Συστήματος.....	45
5.1 Κοπεπτίνη.....	45
5.2 Αδρενομεδουλίνη (MR-proADM)	46
Κεφάλαιο 6- Δείκτες Νεφρικής Λειτουργίας.....	50
6.1 Νεφρική Δυσλειτουργία σε ασθενείς με προχωρημένη Καρδιακή Ανεπάρκεια.....	50
6.2 NGAL- λιποκαλίνη 2.....	50
6.3 Συστατίνη- C	53
Κεφάλαιο 7- Μοριακοί Βιοδείκτες.....	56
7.1 Κυκλοφορούντα cfDNA και dd- cfDNA.....	56
7.2 Μίcro-RNAs (miRNAs).....	59
Κεφάλαιο 8- Πρωτεΐνες υπό μελέτη με ομικές τεχνολογίες (πρωτεομική).....	65
V. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	67
VI. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	70
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	73

1. Καρδιακή Ανεπάρκεια

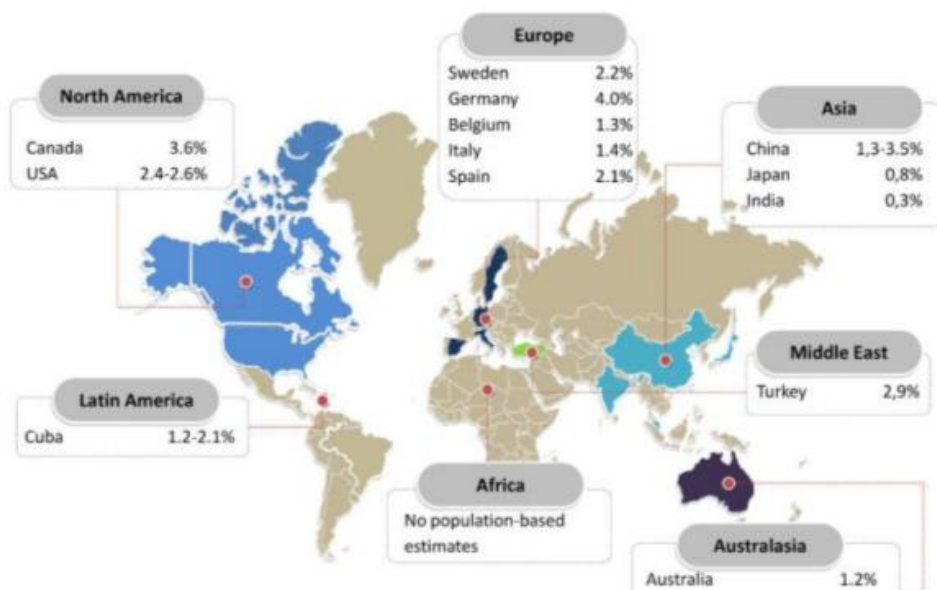
1.1 Ορισμός

Καρδιακή ανεπάρκεια ορίζεται η αδυναμία της καρδιάς να μεταφέρει το οξυγόνο στην περιφέρεια, ώστε να αντιμετωπίσει τις απαιτήσεις των περιφερικών ιστών, απότοκος οποιασδήποτε δομικής ή λειτουργικής βλάβης οδηγεί σε ελάττωση της καρδιακής παροχής, ενώ η πίεση πλήρωσεως της παραμένει φυσιολογική ή και αυξημένη. [1] Η ορολογία σε παγκόσμιο επίπεδο περιλαμβάνει τα υπάρχοντα ή προγενέστερα σημεία ή συμπτώματα που προκαλούνται από μία δομική ή και λειτουργική καρδιακή δυσλειτουργία (κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) <50%, παθολογική διάταση καρδιακών κοιλοτήτων, E/E' >15, μέτρια/ σοβαρή υπερτροφία κοιλίας ή μέτρια/ σοβαρή στένωση ή ανεπάρκεια βαλβίδας) σε συνδυασμό με τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων ή αντικειμενικά ευρήματα καρδιογενούς πνευμονικής ή συστηματικής συμφόρησης με διαγνωστικά εργαλεία όπως απεικόνιση (πχ. ακτινογραφία θώρακος ή αυξημένες πιέσεις πλήρωσεως σε υπερηχογράφημα) ή αιμοδυναμικές μετρήσεις (πχ. δεξιός καρδιακός καθετηριασμός, καθετηριασμός πνευμονικών αρτηριών) στην ηρεμία ή κόπωση. [1]

1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

Είναι παγκόσμιο πρόβλημα καθώς πάσχουν 64.3 εκατομμύρια και ο επιπολασμός κυμαίνεται 1-4% αναλόγως της περιοχής, στην Ευρώπη είναι 1-4% στην Αμερική 2.5-3%. **(εικόνα 1)** [2] Κάθε χρόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες διαγιγνώσκονται 500,000 νέα περιστατικά ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, με το αντίστοιχο ποσοστό παγκοσμίως να αγγίζει τα 2 εκατομμύρια. [3] Η επίπτωση είναι πάνω από 5 εκατομμύρια για τις Ηνωμένες Πολιτείες και 22 εκατομμύρια παγκοσμίως, δηλαδή κυμαίνεται από 1 έως 2% του ενήλικου πληθυσμού στις ανεπτυγμένες χώρες, ενώ αυξάνεται σε >12.5 % στις

ηλικίες > 65 ετών [4, 5]. Στην Ελλάδα εκτιμάται ότι πάσχουν 200.000 από καρδιακή ανεπάρκεια ενώ κάθε έτος διαγιγνώσκονται περίπου 30.000 νέες περιπτώσεις. [6]



Εικόνα 1. Επιπολασμός καρδιακής ανεπάρκειας ανά γεωγραφική περιοχή.

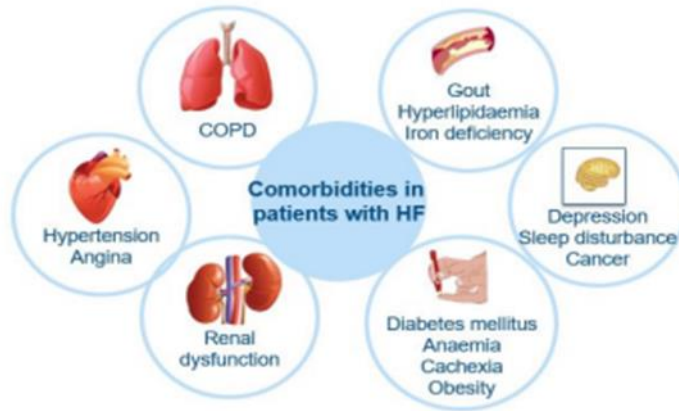
(Από Groenewegen A, et al. *Eur J Heart Fail* 2020; 22:1342–1356)

Ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας από το 2002 έως το 2014, αν και πρακτικά παραμένει σταθερός, σε απόλυτο αριθμό σημείωσε αύξηση της τάξης του 23%, γεγονός που οφείλεται στην αύξηση του πληθυσμού, με κύρια εμφάνιση σε μεγάλες ηλικίες . [7] Η επίπτωση, δηλ. η εμφάνιση νέων περιπτώσεων στον πληθυσμό για το ίδιο χρονικό διάστημα παρουσίασε σταθμισμένο ως προς την ηλικία και το φύλο λόγω αύξησης πληθυσμού αλλά σε ηλικιωμένους παρουσίασε αύξηση τάξεως 12%. [7]

Όσον αφορά στα ποσοστά επιβίωσης, τα πιο πρόσφατα στατιστικά Ευρωπαϊκά δεδομένα δείχνουν πως η πενταετής επιβίωση από κάθε αιτία σε άνδρες με ΚΑ βρίσκεται στο 55,8%, ποσοστό που ομοιάζει με την πενταετή επιβίωση από καρκίνο ουροδόχου κύστεως ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά σε γυναίκες είναι 49,5%, με χειρότερη πρόγνωση από τον καρκίνο μαστού. [8].

Παρόμοια είναι τα δεδομένα που προέρχονται από τα στατιστικά δεδομένα των Ηνωμένων Πολιτειών. Ειδικότερα, τα στοιχεία δείχνουν πως η πενταετής θνητότητα των ασθενών με ΚΑ κυμαίνεται στο ~50%, ενώ αποτελεί το ένα τρίτο όλων των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια .[3] Στους ασθενείς με ΚΑ, οι περισσότεροι θάνατοι οφείλονται σε καρδιαγγειακά αίτια, κυρίως σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο και σε ανεπάρκεια αντλίας, ενώ η θνητότητα είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς με μειωμένο συγκριτικά με το διατηρημένο ΚΕ. [9]

Η πιθανότητα να εμφανιστεί καρδιακή ανεπάρκεια είναι περίπου 1.3% στην ηλικία των 40-59 ετών, και στα δύο φύλα. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι πιο συχνή στους άντρες από την ηλικία των 60-79 ετών, με περίπου διπλάσια εμφάνιση απ' ό τι στις γυναίκες, ενώ από την ηλικία των 80 και άνω και πάνω τα ποσοστά είναι πιο υψηλά στις γυναίκες [10]. Οι αφροαμερικανοί έχουν την υψηλότερη επίπτωση της νόσου (για το 2020-2022 υπολογίζεται περίπου 3.5%), ενώ ακολουθούν οι ισπανόφωνοι, οι καυκάσιοι και οι ασιατικοί πληθυσμοί (με ποσοστά 2.5, 1.5 και 2%) [11]. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λαμβάνουν κατά μέσο όρο 6 διαφορετικά φαρμακευτικά σκευάσματα, ενώ το 78% αυτών περίπου νοσηλεύονται δύο φορές ανά έτος, με συνέπεια οι κρατικοί προϋπολογισμοί επιβαρύνονται με τεράστια κόστη. [11] Πάνω από το 80% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι άνω των 65 ετών και οι περισσότεροι πάσχουν από μία ή και περισσότερες συννοσηρότητες που συμβάλλουν στην εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας και μπορεί να επηρεάσουν την θεραπεία. Οι μη καρδιαγγειακές συννοσηρότητες (**εικόνα 2**) μπορεί να επηρεάσουν την πρόγνωση μέσω κοινών παραγόντων κινδύνου ή μέσω κοινών παθοφυσιολογικών μονοπατιών. Ο αριθμός των μη καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων προβλέπει τις νοσηλείες κάθε αιτίας και ακόμα και τη βραχυπρόθεσμη θνητότητα.[12]



Εικόνα 2. Οι κυριότερες συννοσηρότητες των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.

(Ανατύπωση από: *Comin.C et al. Impact of non-cardiovascular comorbidities on the quality of life of patients with chronic heart failure: a scoping review. Health Qual Life Outcomes (2020)*)

1.3 Ταξινόμηση της νόσου

Η καρδιακή ανεπάρκεια, σύμφωνα με τις νέες κατευθυντήριες οδηγίες (2021) της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας [13], ταξινομείται βάσει κλάσματος εξώθησης (ΚΕ) σε τρεις κατηγορίες, ασθενείς με ελαττωμένο ΚΕ (ίσο ή χαμηλότερο του 40%), ασθενείς με ήπια ελαττωμένο ΚΕ (41-49%) και διατηρημένο ΚΕ (ίσο ή και μεγαλύτερο του 50%) (εικόνα 3). Επίσης γίνεται λόγος και για μια νέα κατηγορία, στην οποία εντάσσονται ασθενείς αρχικά με ελαττωμένο ΚΕ (<40%) το οποίο με τη θεραπεία αυξάνεται κατά 10 μονάδες από την αρχική μέτρηση και σε δεύτερη μέτρηση υπολογίζεται άνω των 40%. Το ισχυρότερο επιχείρημα για την κατάταξη αυτή είναι ότι βάσει ΚΕ, καθορίζεται και η θεραπεία. [14] Ωστόσο είναι κοινό μυστικό ότι οι μετρήσεις του ΚΕ ποικίλουν κατά 7% ενώ μελέτες έδειξαν ότι στο ίδιο εργαστήριο υπάρχουν διαφορές στη μέτρηση του που αγγίζουν το 15%. [15]

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF ≤40%	LVEF 41–49% ^b
	3	–	–
			Objective evidence of cardiac structural and/or functional abnormalities consistent with the presence of LV diastolic dysfunction/raised LV filling pressures, including raised natriuretic peptides ^c

HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LV = left ventricle; LVEF = left ventricular ejection fraction.

^aSigns may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in optimally treated patients.

^bFor the diagnosis of HFmrEF, the presence of other evidence of structural heart disease (e.g. increased left atrial size, LV hypertrophy or echocardiographic measures of impaired LV filling) makes the diagnosis more likely.

^cFor the diagnosis of HFpEF, the greater the number of abnormalities present, the higher the likelihood of HFpEF.

© ESC 2021

Εικόνα 3. Ταξινόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας με βάση το κλάσμα εξώθησης
(Ανατύπωση από: McDonagh TA et al. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599–3726, ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure)

Η καρδιακή ανεπάρκεια ταξινομείται βάσει του συστήματος ταξινόμησης της New York Heart Association (NYHA), σε 4 κατηγορίες σύμφωνα με την λειτουργική ικανότητα των ασθενών [16] (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Ταξινόμηση κατά NYHA της καρδιακής ανεπάρκειας

Κλάση **Συμπτωματολογία του ασθενούς**

I *Χωρίς περιορισμό στη φυσική δραστηριότητα.* Η συνήθης φυσική δραστηριότητα δεν προκαλεί κόπωση, αίσθημα παλμών, δύσπνοια.

II *Ήπιο περιορισμό στη φυσική δραστηριότητα.* Χωρίς συμπτώματα στην ηρεμία. Η συνήθης φυσική δραστηριότητα προκαλεί κόπωση, αίσθημα παλμών, δύσπνοια.

IIa: εμφάνιση δύσπνοιας μετά από τρέξιμο ή ανέβασμα >2 κλιμάκων

IIb: εμφάνιση δύσπνοιας μετά από γρήγορο περπάτημα ή ανέβασμα 2 κλιμάκων

III *Εκσεσημασμένο περιορισμό στη φυσική δραστηριότητα.*

Χωρίς συμπτώματα στην ηρεμία. Μικρότερη από τη συνήθη φυσική δραστηριότητα προκαλεί κόπωση, αίσθημα παλμών, δύσπνοια.

IV *Αδυναμία να εκτελέσουν οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα χωρίς την εμφάνιση συμπτωμάτων.* Συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας ακόμα και στην ηρεμία. Οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα επιδεινώνει περαιτέρω τα συμπτώματα.

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και λειτουργική ταξινόμηση κλάσης I κατά NYHA, δεν αναφέρουν συμπτώματα ή περιορισμό στην συνήθη φυσική δραστηριότητα. Οι κλάσης II κατά NYHA ασθενείς παρουσιάζουν ήπιο περιορισμό στη φυσική τους δραστηριότητα: είναι ασυμπτωματικοί στην ηρεμία, αλλά η συνήθης φυσική δραστηριότητα οδηγεί σε συμπτώματα όπως εύκολη κόπωση, αίσθημα παλμών, δύσπνοια ή στηθάγχη. Συνήθως οι ασθενείς αυτοί ταξινομούνται σε δύο υποκατηγορίες, IIa όπου εμφανίζουν δύσπνοια μετά από τρέξιμο ή ανέβασμα >2 κλιμάκων και στους IIb οι οποίοι εμφανίζουν δύσπνοια μετά από γρήγορο περπάτημα ή ανέβασμα 2 κλιμάκων. Οι ασθενείς κλάσης III κατά NYHA δεν παρουσιάζουν συμπτώματα στην ηρεμία, αλλά εμφανίζουν εκσεσημασμένο περιορισμό στην άσκηση, με τα συμπτώματα να παρουσιάζονται σε μικρότερη από τη συνήθη φυσική δραστηριότητα. Τέλος, οι ασθενείς κλάσης IV κατά NYHA, μπορεί να εμφανίζουν συμπτώματα όπως δύσπνοια και αίσθημα παλμών ακόμα και στην ηρεμία, ενώ αδυνατούν να επιτελέσουν οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα χωρίς την παρουσία συμπτωμάτων.

1.4 Αιτιολογία

Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να οφείλεται σε πολλές διαφορετικές νοσηρότητες. Σε πολλούς ασθενείς μάλιστα, συνυπάρχουν διαφορετικά παθοφυσιολογικά αίτια, τόσο καρδιαγγειακά όσο και μη καρδιαγγειακά, που προδιαθέτουν στην εμφάνιση ΚΑ. Επομένως η προσέγγιση ενός ασθενούς με ΚΑ θα πρέπει πάντα να περιέχει και την υποκείμενη αιτία καθώς αυτή καθορίζει και την κατάλληλη θεραπεία [13]

Από τις πιο συχνές αιτίες ΚΑ αποτελούν η ισχαιμική καρδιακή νόσος, η υπέρταση, οι βαλβιδοπάθειες, οι εμμένουσες αρρυθμίες, οι μυοκαρδιοπάθειες και ο διαβήτης. [11,13, 15]. Λιγότερο συχνά αίτια αποτελούν οι λοιμώξεις (π.χ. ιογενής μυοκαρδίτιδα, HIV, νόσος Chagas) και μεταβολικά αίτια (π.χ. αλκοόλ, κυτταροτοξικά φάρμακα). καθώς και οι συγγενείς καρδιοπάθειες (π.χ. Συγγενής διορθωμένη μετάθεση

μεγάλων αγγείων). Πιο σπάνιες αιτίες είναι η αμυλοείδωση και σαρκοείδωση, με ειδική θεραπευτική αντιμετώπιση, η νόσος Fabry και οι νευρομυοπάθειες.

Ο γενετικός έλεγχος κατέχει σημαντικό ρόλο στη διάκριση μυοκαρδιοπαθειών όπως της υπερτροφικής καρδιομυοπάθειας και αρρυθμογόνου δυσπλασίας της δεξιάς κοιλίας όπου η ορθή διάγνωση θα καθορίσει ενδεχομένως και την θεραπευτική προσέγγιση αυτών των ασθενών.

1.5 Συμπτώματα και σημεία

Τα συμπτώματα και σημεία της καρδιακής ανεπάρκειας είναι το αποτέλεσμα του φαύλου κύκλου που δημιουργείται λόγω της μειωμένης καρδιακής παροχής και της ανεπαρκούς φλεβικής επιστροφής αίματος προς το μυοκάρδιο. Πολλές φορές είναι μη ειδικά και ως εκ τούτου δεν βοηθούν στη διάγνωση της νόσου από άλλες κλινικές καταστάσεις [17-19]. Το λεπτομερές ιστορικό είναι πάντα απαραίτητο και θα βοηθήσει την κλινική διάγνωση.

Κλασσικά συμπτώματα αποτελούν η δύσπνοια, η ορθόπνοια και η παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια που οφείλονται στις αυξημένες πιέσεις στο πνευμονικό τριχοειδικό δίκτυο λόγω αναποτελεσματικής προώθησης του αίματος από την αριστερή κοιλία προς το περιφερικό αγγειακό δίκτυο. Η κόπωση και η μειωμένη ανοχή στην άσκηση επίσης είναι τυπικά συμπτώματα καθώς η καρδιά αδυνατεί ως αντλία να ανταπεξέλθει στις μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού. Ναυτία και μειωμένη όρεξη μπορούν επίσης να εμφανιστούν λόγω της ανακατανομής του αίματος από το πεπτικό σύστημα προς τα περισσότερο «ευγενή» όργανα. Από την εξέταση μπορεί να παρατηρηθούν κατά την επισκόπηση αυξημένες σφαγίτιδες αμφοτερόπλευρα, από την ψηλάφηση ηπατοσφαγιτιδικό σημείο και οιδήματα των κάτω άκρων με εντύπωμα και ασκτική συλλογή λόγω αδυναμίας της δεξιάς κοιλίας να διαχειριστεί τον όγκο του αίματος από την φλεβική συστηματική επιστροφή, ενώ από την ακρόαση μπορεί να διακριθεί τρίτος

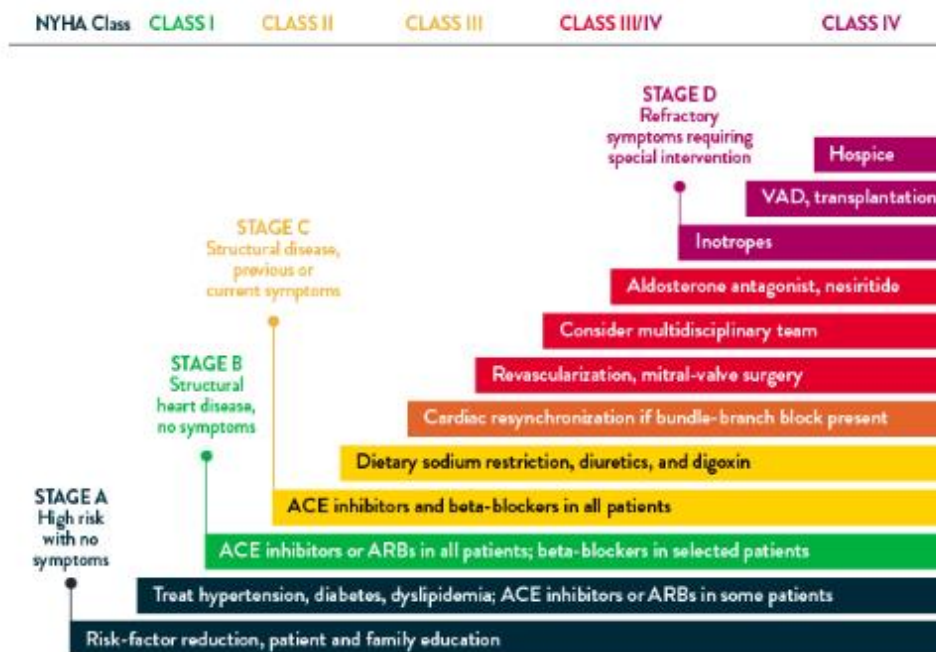
καρδιακός τόνος λόγω αυξημένων πιέσεων πλήρωσης, ειδικό σημείο για ΚΑ. Τέλος, το αίσθημα παλμών και η ταχυκαρδία μπορεί να είναι παρόντα ως αποτέλεσμα της αυξημένης καρδιακής συχνότητας και της διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος λόγω της μειωμένης καρδιακής παροχής.

1.6 Στάδια εξέλιξης νόσου

Οι παράγοντες κινδύνου (υπέρταση, ΣΝ, βαλβιδοπάθεια, παχυσαρκία, κλπ) (*στάδιο Α κατά ΑΗΑ*), ενδέχεται να οδηγήσουν αρχικά στην υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και τη διαστολική δυσλειτουργία με αποτέλεσμα την αναδιαμόρφωση και την εμφάνιση αθηροσκλήρυνσης με προοδευτική πρόκληση μυοκαρδιακής βλάβης και κοιλιακή δυσλειτουργία (μυοκαρδιοπάθεια, OEM, χρόνια ισχαιμία). Αυτά θα οδηγήσουν σε περαιτέρω αναδιαμόρφωση, διάταση της αριστερής κοιλίας και έκπτωση της συσταλτικότητας άρα και της λειτουργίας (*στάδιο Β*) χωρίς να εμφανίζουν συμπτώματα στο στάδιο αυτό οι ασθενείς. Η μειωμένη καρδιακή παροχή λόγω αδυναμίας της καρδιάς ως αντλία να στείλει αίμα στην περιφέρεια στην καρδιακή ανεπάρκεια, οδηγεί σε μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης που είναι το αποτέλεσμα της καρδιακής παροχής και των συνολικών περιφερικών αντιστάσεων, έχοντας ως συνέπεια την υποάρδευση των ιστών και την εμφάνιση των κλασσικών σημείων και συμπτωμάτων ΚΑ. (*στάδιο Γ&Δ*). Σ' αυτά τα στάδια ο θάνατος επέρχεται κυρίως λόγω ανεπάρκειας της αντλίας. Σε οποιοδήποτε στάδιο μπορούν να προκληθούν αρρυθμίες, δυνητικά κακοήθεις που μπορεί να οδηγήσουν ακόμα και σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. (**εικόνα 4**) [20]

Αντιρροπιστικά και προκειμένου να διατηρήσει οριακά φυσιολογική ιστική αιμάτωση και παροχή οξυγόνου στην περιφέρεια, ενεργοποιεί αντιρροπιστικούς μηχανισμούς όπως είναι το νευροορμονικό σύστημα μέσω συμπαθητικής διέγερσης και ενεργοποίησης του νευροορμονικού συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης και αλδοστερόνης (RAAS) . Και ενώ αρχικά αυτοί οι μηχανισμοί είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί, μακροπρόθεσμα

καταναλώνουν ενέργεια, αυξάνουν αντιστάσεις και μπορεί να επιδεινώσουν περαιτέρω τα σημεία, οδηγώντας σε ένα φαύλο κύκλο (vicious spiral) επιδεινώνοντας περαιτέρω την καρδιακή ανεπάρκεια. (21)



Εικόνα 4. Στάδια εξέλιξης της νόσου στην καρδιακή ανεπάρκεια

(Ανατύπωση από: Krum, Abraham. Heart failure Lancet 2009;373:941-55)

1.7 Αντιρροπιστικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

1.7.1 Μηχανισμός Frank-Starling

Ο μηχανισμός Frank-Starling συνιστά έναν ιδιαίτερα αποτελεσματικό αντιρροπιστικό μηχανισμό στα αρχικά στάδια της καρδιακής ανεπάρκειας [22]. Βάσει του μηχανισμού αυτού, ο όγκος παλμού της καρδιάς αυξάνεται ως απάντηση στην αύξηση του όγκου πλήρωσης της κοιλίας με αίμα (αύξηση τελοδιαστολικού όγκου), όταν όλοι οι άλλοι παράγοντες παραμένουν σταθεροί. Δηλαδή, με όσο μεγαλύτερη ποσότητα αίματος

γεμίζει η αριστερή κοιλία της καρδιάς τόσο μεγαλύτερη τάση ασκείται στα τοιχώματα της κοιλίας προκαλώντας μεγαλύτερη διάταση αυτής κατά τη διαστολή και ακολούθως αυξάνεται η δύναμη συστολής του μυοκαρδίου άρα και η παροχή αίματος. Ο μηχανισμός αυτός βεβαίως έχει πεπερασμένο όριο δράσης, πέραν του οποίου οποιαδήποτε περαιτέρω αύξηση του όγκου πλήρωσης δεν έχει καμία επιπλέον επίδραση στον όγκο παλμού του μυοκαρδίου.

1.7.2 Νευροορμονική ενεργοποίηση

Η νευροορμονική ενεργοποίηση είναι σημαντικός αντιρροπιστικός μηχανισμός στα αρχικά στάδια της καρδιακής ανεπάρκειας με στόχο την αύξηση του αγγειοδραστικού όγκου. [23]

Η μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης που παρατηρείται στην καρδιακή ανεπάρκεια γίνεται αντιληπτή από ειδικούς τασεοϋποδοχείς που βρίσκονται στο αορτικό τόξο, στους καρωτιδικούς κόλπους και τις καρδιακές κοιλότητες ενεργοποιούν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα αυξάνοντας την έκκριση ενδογενών κατεχολαμινών (επινεφρίνη- νορεπινεφρίνη) ενώ το παρασυμπαθητικό αποσύρεται [24]. Το συμπαθητικό, ασκώντας θετική χρονότροπη και ινότροπη δράση στην καρδιά (αύξηση της καρδιακής συχνότητας και συσπαστικότητας), και προκαλώντας αγγειοσύσπαση στο περιφερικό αγγειακό σύστημα, αυξάνει τον όγκο παλμού και τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις αντίστοιχα, αυξάνοντας έτσι την μέση αρτηριακή πίεση.

Ταυτόχρονα, στους νεφρούς και συγκεκριμένα στην περιοχή της πυκνής κηλίδας, λόγω της πτώσης πίεσης, γίνεται αντιληπτή η υποάρδευση και ενεργοποιείται το σύστημα ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης με διττό ρόλο· προκαλώντας περιφερική αγγειοσύσπαση μέσω της αγγειοτενσίνης II άρα διατήρηση αιμάτωσης των ζωτικών οργάνων και την έκκριση αλδοστερόνης η οποία κυρίως δημιουργεί αίσθημα δίψας και κατακράτηση νατρίου και ύδατος. [25]. Η ρενίνη που παράγεται στην πυκνή

κηλίδα, επιδρά στο αγγειοτενσινογόνο του ήπατος για την παραγωγή αγγειοτενσίνης I. Η κυκλοφορούσα στο αίμα αγγειοτενσίνη I μετατρέπεται από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) των πνευμόνων, σε αγγειοτενσίνη II η οποία προκαλεί αγγειοσύσπαση με άμεσο τρόπο, ενώ προάγει και την απελευθέρωση αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια. Το τελικό αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του νευροορμονικού αυτού συστήματος είναι η απελευθέρωση νορεπινεφρίνης, η κατακράτηση νατρίου και ύδατος, η έκκριση βαζοπρεσsίνης και η αύξηση της συσπαστικότητας του μυοκαρδίου. Η απελευθέρωση της βαζοπρεσsίνης προάγεται από την αλδοστερόνη και ελέγχεται από αυτή με αρνητικό μηχανισμό ανατροφοδότησης, συντίθεται στο υποθάλαμο του εγκεφάλου και εκκρίνεται από τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης. Όταν η μέση αρτηριακή πίεση ελαττωθεί, όπως συμβαίνει στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, αυτό ανιχνεύεται από ειδικούς κεντρικούς τασεοϋποδοχείς, οι οποίοι ελαττώνουν με τη σειρά τους την ανασταλτική δράση τους προς τον υποθάλαμο, αυξάνοντας έτσι την απελευθέρωση βαζοπρεσsίνης. Η αύξηση της βαζοπρεσsίνης προκαλεί αγγειοσύσπαση καθώς και κατακράτηση ύδατος, που τελικά οδηγούν στην αύξηση της μέση αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [25, 26].

Παρότι σε αρχικά στάδια είναι σημαντικοί οι αντιροπιστικοί αυτοί μηχανισμοί, αν δεν λυθούν γρήγορα και δεν αντιμετωπιστεί το αίτιο που τους ενεργοποίησε, η παράταση της δράσης τους όπως η ταχυκαρδία είναι τοξική και βλαπτική για το μυοκάρδιο ενώ σύντομα θα επέλθει υποάρδευση όλων των οργάνων. [27] Στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, τόσο οι β_1 , όσο και οι β_2 υποδοχείς είναι διαρκώς ενεργοποιημένοι και το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση των α_1 υποδοχέων οδηγεί σε καρδιοτοξικότητα που εκδηλώνεται με μείωση του κλάσματος εξώθησης, αυξημένες ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο και ισχαιμία αυτού, αθηροσκλήρυνση αρρυθμίες και ταχυκαρδία λόγω της διαρκούς ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Μελέτες δείχνουν ότι η αυξημένη καρδιακή

συχνότητα πάνω από 82 σφίξεις/ λεπτό αυξάνει εκθετικά τη θνητότητα στην χρόνια στεφανιαία νόσο και την καρδιακή ανεπάρκεια. [28]

Η κατακράτηση οδηγεί σε ανακατανομή του όγκου, οιδήματα κάτω άκρων, και συμφόρηση (πνευμονικό οίδημα) και περαιτέρω κατανάλωση ενέργειας από θετική χρονοτροπία και ινοτροπία.

1.7.3 Αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας

Η μακροχρόνια αιμοδυναμική καταπόνηση (stress) του μυοκάρδιο από τα ανωτέρω, οδηγούν σε υπερτροφία, ίνωση και τελικά απόπτωση (προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο) και οξειδωτικό στρες σε κυτταρικό επίπεδο επιφέροντας αλλαγές στην αρχιτεκτονική, το σχήμα και τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας. Αυτή η διαδικασία χαρακτηρίζεται ως αναδιαμόρφωση [20, 29]. Κατά τη διαδικασία της αναδιαμόρφωσης, επέρχονται αλλαγές στη μάζα της αριστερής κοιλίας, στη σύσταση των μυοκαρδιακών ινών και τον όγκο αυτής ενώ ολόκληρη η γεωμετρία της αλλάζει λαμβάνοντας πιο σφαιροειδή και ελλειπτική μορφή. Οι γεωμετρικές αυτές αλλαγές αρχικά επιδρούν αντιρροπιστικά καθώς η καρδιά διογκώνεται προκειμένου να αυξήσει τον όγκο της, αλλά τελικά επιφέρει αιμοδυναμικές διαταραχές που προκαλούν ανεπάρκεια αντλίας και εμφάνιση αρρυθμιολογικών συμβαμάτων. [29]

1.7.4 Νατριουρητικά πεπτίδια

Ένα νευρορμονικό σύστημα που αναγνωρίστηκε τα τελευταία χρόνια, ως απάντηση στην υπέρμετρη αντίδραση των άλλων δυο συστημάτων, είναι αυτό των νατριουρητικών πεπτιδίων, με σκοπό την αποβολή περίσσιας νατρίου και ύδατος [30]. Τα νατριουρητικά πεπτίδια ANP και BNP ανευρίσκονται στους κόλπους και τις κοιλίες της καρδιάς αντίστοιχα, και απελευθερώνονται ως απάντηση στην αυξημένη τοιχωματική τάση του μυοκαρδίου. Το CNP ανευρίσκεται κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Οι ανωτέρω

βιοδείκτες είναι αποθηκευμένα σε κοκκία και εκκρίνονται ως απάντηση στην υπερβολική δράση του RAAS και συμπαθητικού λόγω της αυξημένης τοιχωματικής τάσης. Δρουν απευθείας στο αγγειακό σύστημα προκαλώντας αγγειοδιαστολή, απέκκριση άλατος και ύδατος, καθώς και αναστολή της έκκρισης ρενίνης, αλδοστερόνης και βαζοπρεσσίνης. [30,31]

1.7.5 Φλεγμονή

Η καρδιακή ανεπάρκεια, έχει αποδειχτεί ότι αποτελεί ένα φλεγμονώδες σύνδρομο καθώς ενεργοποιούνται μονοπάτια φλεγμονής. Συγκεκριμένα, υπάρχουν αγγειοδραστικές ουσίες που εκκρίνονται από το ενδοθήλιο των μυοκαρδιακών κυττάρων που υφίστανται βλάβη και δρουν τοπικά προάγοντας την αγγειοδιαστολή (οξειδίο του αζώτου, βραδυκινίνη, προστακυκλίνες κ.α.) και αγγειοσύσπαση (ενδοθηλίνη I). Η παραγωγή κυτταροκινών επίσης αυξάνεται στην καρδιακή ανεπάρκεια, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων α , η ιντερλευκίνη 1^α, η ιντερλευκίνη-6 και η ιντερφερόνη- α [32]. Τα μικρά αυτά μόρια επάγουν το οξειδωτικό στρες στα μυοκαρδιακά κύτταρα επιφέροντας βλάβη στους μηχανισμούς χρήσης ενδοκυττάριου ασβεστίου και στην ενδοκυττάρια παραγωγή και χρήση ενέργειας, προκαλώντας αρνητική ινότροπη δράση και μειώνοντας τη συσπαστικότητα, ενώ τα αυξημένα επίπεδα αυτών σχετίζονται με δυσμενέστερα κλινικά αποτελέσματα.

1.8 Εξέλιξη και πρόγνωση της νόσου- προχωρημένη ΚΑ

Αν και η καρδιακή ανεπάρκεια εκδηλώνεται με ένα φάσμα πολλών φαινοτύπων, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί είναι κοινοί και πυροδοτούν ένα φαύλο κύκλο ο οποίος με την πρόοδο της νόσου θα επιφέρει αιμοδυναμικές αλλαγές αυξάνοντας τις τελοδιαστολικές πιέσεις, αρχικά με φυσιολογικές περιφερικές πιέσεις και όγκο παλμού αλλά τελικά θα οδηγήσει στην εγκατάσταση της σοβαρότερης και τελικής μορφής της, αυτήν της

προχωρημένης καρδιακής ανεπάρκειας με σοβαρά διατεταμένη αριστερή κοιλία, αυξημένες πιέσεις πλήρωσεως και μειωμένες συστηματικές πιέσεις και όγκο παλμού.

1.8.1 Ορισμός προχωρημένης ΚΑ

Ο ορισμός της προχωρημένης ΚΑ διαφέρει ανάμεσα στην ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρία, την αμερικάνικη εταιρία καρδιακής ανεπάρκειας και το αμερικάνικο κολλέγιο καρδιολογίας. [33] Ωστόσο, το σημείο τομής αυτών των τριών ορισμών, ορίζει την προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια ως τη μορφή αυτή όπου ο ασθενής εμφανίζει σοβαρά συμπτώματα και κακό λειτουργικό στάτους και επανειλημμένες νοσηλείες παρά τη βέλτιστη θεραπευτική αγωγή. [33]

Σύμφωνα με την ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρία, όλα τα εξής κριτήρια πρέπει να πληρούνται παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή για να οριστεί η προχωρημένη ΚΑ:

1. Σοβαρά ή εμμένοντα συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας (NYHA III ή IV)
2. Σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία που ορίζεται με μειωμένο ΚΕ <30%, μεμονωμένη δεξιά ΚΑ (πχ. ARVC) ή μη εγχειρήσιμη σοβαρή βαλβιδική νόσος ή συγγενείς ανωμαλίες ή εμμένοντα υψηλά επίπεδα ή αυξανόμενα τιμών BNP ή NT-proBNP και στοιχεία σοβαρής διαστολικής δυσλειτουργίας ή δομικές παθήσεις της αριστερής κοιλίας.
3. Επεισόδια πνευμονικής ή συστηματικής συμφόρησης που απαιτούν υψηλές δόσεις ενδοφλέβιων διουρητικών ή επεισόδια χαμηλής παροχής που απαιτούν υποστήριξη με ινότροπα ή αγγειοδραστικά φάρμακα ή κακοήθεις αρρυθμίες, τα οποία χρήζουν επείγουσας επίσκεψης στο νοσοκομείο ή και νοσηλείας μέσα στους τελευταίους 12 μήνες

4. Σοβαρά μειωμένη ικανότητα για άσκηση με χαμηλό σκορ στο 6 MWT ($<300\text{m}$) ή χαμηλό $\text{VO}_{2\text{peak}}$ ($<12\text{-}14\text{ mL/kg/min}$) και εκτιμάται να είναι καρδιακής προέλευσης. [34]

Στα ανωτέρω μπορεί να προστεθούν οι εξω-καρδιακές δυσλειτουργίες οργάνων που όμως οφείλονται στην ΚΑ (καχεξία, ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία) ή τύπου II Πνευμονική Υπέρταση, χωρίς ωστόσο να είναι απαραίτητη η παρουσία τους. [35]

1.8.2 Επιδημιολογία προχωρημένης ΚΑ

Συμφώνα με στοιχεία που δημοσιοποιήθηκαν το 2020, η προχωρημένη ΚΑ ανευρίσκεται στο 0,2% του πληθυσμού ενώ η επίπτωση της αγγίζει το 5% σε νοσηλεύομενους ασθενείς. Το 2019 περισσότεροι από 3000 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με υποβοηθούμενη συσκευή αριστερής κοιλίας. (LVAD). [33]

Συχνά ωστόσο συγχέεται με την οξεία απορρύθμιση της ΚΑ, με συνέπεια η διάγνωση της συχνά να λανθάνει. Η μελέτη ADHERE CM συνέκρινε ασθενείς με οξεία απορρύθμιση και ασθενείς με χρόνια ΚΑ με συμπτώματα στην ηρεμία και επανανοσηλείες παρά την OMT (στάδιο Δ κατά ΑΗΑ) και σύμφωνα με την οποία οι ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ τείνουν να είναι νεότεροι (69.6 αντί 72.8 ετών), άνδρες (65% αντί 49%), με υπερ/δυσλιπιδαιμία (65% αντί 41%) και με στεφανιαία νόσο (73% αντί 57%). [33, 36]

1.8.3 Ταξινόμηση προχωρημένης ΚΑ

Σύμφωνα με την ταξινόμηση ΑΗΑ, η προχωρημένη ΚΑ αποκαλείται ανθεκτική και είναι αυτή η μορφή όπου υπάρχουν συμπτώματα στην ηρεμία ή επανειλημμένες νοσηλείες παρά την OMT (σταδίου Δ) και οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν την χρόνια ινóτροπη υποστήριξη, την μόνιμη ή προσωρινή MCS, την παρηγορητική θεραπεία και την καρδιακή μεταμόσχευση. [37]

Σύμφωνα με την ταξινόμηση INTERMACS, υπάρχουν 7 προφίλ ασθενών με προχωρημένη ΚΑ και την πιθανή αλληλοεπικάλυψη μερικών από αυτά. Κατά φθίνουσα σειρά, το προφίλ 7 σκιαγραφεί τον ασθενή με προχωρημένη ΚΑ NYHA III, το προφίλ 6 τον ασθενή με περιορισμένη ικανότητα στην άσκηση ενώ το προφίλ 5 τον ασθενή με καθόλου ανοχή στην άσκηση. Το προφίλ 4 περιλαμβάνει τον ασθενή που παρουσιάζει συμπτώματα στην ηρεμία και απαιτεί υψηλές δόσεις διουρητικών και το προφίλ 3 ασθενείς αιμοδυναμικά σταθερούς υπό ινότροπα. («εξαρτώμενη σταθερότητα»). Στο προφίλ 2 ανήκουν οι ασθενείς που παρουσιάζουν επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας και ανισορροπία του όγκου των υγρών παρά την χρήση των ινότροπων ή ασθενείς που δεν ανέχονται την θεραπεία με ινότροπα. Τέλος, το προφίλ 1 είναι το καρδιογενές σοκ που χαρακτηρίζεται από υπόταση επικίνδυνη για τη ζωή, παρά την κλιμάκωση των ινοτρόπων και συνοδεύεται από οξέωση και αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος. Στο στάδιο αυτό πρακτικά παρέρχεται ο θάνατος από ανεπάρκεια της αντλίας. [38]

1.9 Θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας

Στα γενικά μέτρα θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνεται τόσο η τροποποίηση του τρόπου ζωής, όσο και η φαρμακευτική θεραπεία. Η σύσταση για αποβολή περιττού βάρους, αποχής από το αλκοόλ, περιορισμό στη λήψη άλατος και ύδατος και διακοπή του καπνίσματος μαζί με άσκηση σε τακτική βάση, είναι ζωτικής σημασίας. Οι φαρμακευτικές θεραπείες περιλαμβάνουν την διόρθωση των παραγόντων κινδύνου όπως υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, του σακχαρώδους διαβήτη και των αρρυθμιών.

Η φαρμακευτική αγωγή της καρδιακής ανεπάρκειας στοχεύει στο να ελαχιστοποιήσει τις δυσμενείς επιπτώσεις που έχει η επί μακρόν ενεργοποίηση των αντιροπιστικών μηχανισμών στην καρδιακή ανεπάρκεια [39,40]. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ) αναστέλλουν τη μετατροπή της

αγγειοτενσίνης I σε αγγειοτενσίνη II, ελαττώνοντας την ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ενδείκνυνται για τους ασθενείς που δεν ανέχονται τους ΑΜΕΑ και δρουν απευθείας στους υποδοχείς της αγγειοτενσίνης που αποτελούν τους τελικούς στόχους του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, ενώ τελευταία οι αναστολείς της νεπριλυσίνης, που επιβραδύνουν την αποδόμηση των νατριουρητικών πεπτιδίων, σε συνδυασμό με βαλσαρτάνη, φαίνεται ότι επιτυγχάνουν αποτελεσματικότερη δράση στον άξονα αυτό. Οι β-αναστολείς είναι ουσίες που ελαττώνουν την καρδιακή συχνότητα προστατεύοντας έτσι το καρδιαγγειακό σύστημα από τις δυσμενείς επιδράσεις της ενεργοποίησης του νευροορμονικού συστήματος, βελτιώνοντας τη καρδιακή συσπαστικότητα. Οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης αναστέλλουν επίσης άμεσα τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, ενώ ινότροποι παράγοντες όπως η μιλρινόνη έχουν άμεση δράση στο μυοκάρδιο ενισχύοντας τη συσπαστικότητά του. Τα διουρητικά ανακουφίζουν τα συμπτώματα από την κατακράτηση υγρών (πνευμονική συμφόρηση, περιφερικά οιδήματα) και βελτιώνουν σημαντικά την αντοχή στην κόπωση.

Οι επεμβατικές θεραπείες της καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν τις συσκευές καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT), την επαναιμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών, τις εμφυτεύσιμες συσκευές υποβοήθησης των κοιλιών (VAD) και την μεταμόσχευση. Η επαναιμάτωση του μυοκαρδίου μπορεί να παρέχει τα καλύτερα αποτελέσματα και να βελτιώσει τη λειτουργικότητα του μυοκαρδίου ενώ οι συσκευές CRT στοχεύουν στην βελτίωση της αποτελεσματικότητας των κοιλιών μέσω της ταυτόχρονης βηματοδότησης αυτών. Τέλος, οι συσκευές VAD αυξάνουν την καρδιακή παροχή στην καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ η μεταμόσχευση καρδιάς αντικαθιστά την ανεπαρκούσα καρδιά με ένα νέο, πλήρως λειτουργικό μυοκάρδιο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

2.1 Ιδανικά χαρακτηριστικά

Κάθε ουσία που μπορεί να μετρηθεί σε ένα βιολογικό σύστημα ονομάζεται βιοδείκτης. Ιδανικά ένας βιοδείκτης χρειάζεται να έχει καλή αρνητική και θετική διαγνωστική προγνωστική αξία αλλά και να παρέχει με την μέτρηση και σύγκριση των τιμών του, σωστή θεραπευτική καθοδήγηση. [41] Θα πρέπει να δίνει περαιτέρω πληροφορίες από την κλινική εξέταση για την ασθένεια και τα αποτελέσματα θα μπορούν να καθοδηγήσουν την λήψη αποφάσεων. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που υποβόσκουν στην καρδιακή ανεπάρκεια, εκφράζονται και δύνανται να μετρηθούν μέσα από μια σειρά βιοδεικτών στο πλάσμα των ασθενών, με σκοπό την γεφύρωση του χάσματος μεταξύ της παθοφυσιολογίας και της κλινικής πράξης. Έχοντας ως παράδειγμα άλλες παθολογικές καταστάσεις στις οποίες οι βιοδείκτες έχουν ενταχθεί στην διάγνωση και την περιγραφή τους, ο απώτερος στόχος στις μελέτες των βιοδεικτών της καρδιακής ανεπάρκειας είναι η αντικειμενικότερη ταξινόμηση, διαστρωμάτωση κινδύνου ακόμα και καθοδήγηση της θεραπείας.

Ως σημαντικότερα χαρακτηριστικά ενός βιοδείκτη στην καρδιακή ανεπάρκεια έχουν οριστεί τα εξής:

- 1) να έχουν ελεγχθεί σε ένα ευρύ φάσμα για τη διάγνωση ασθενών με αυστηρές και ακριβείς στατιστικές μεθόδους,
- 2) να μετρούνται εύκολα, με ταχεία και ακριβή μέθοδο,
- 3) να αποτελεί χαρακτηριστικό προϊόν παθοφυσιολογικού μηχανισμού της καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ η εκτίμηση και αξιολόγηση εξωκαρδιακών βιοδεικτών οφείλει να παρέχει ανεξάρτητες πληροφορίες για την διάγνωση, τη πρόγνωση, την εξέλιξη της νόσου και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας της, και

4) να παρέχει χρήσιμες κλινικές πληροφορίες στους ασθενείς και το περιβάλλον τους για την διάγνωση, τη διαστρωμάτωση κινδύνου και τη διαχείριση των ασθενών. (42)

Γενικά, ο ρόλος των βιοδεικτών είναι σημαντικός καθώς αυξάνει την πιθανότητα για σωστή διάγνωση, με χαρακτηριστικό παράδειγμα τα νατριουρητικά πεπτίδια. [43]

2.2 Βιοδείκτες στην κλινική πράξη

Ειδικότερα όσον αφορά το BNP, τα αυξημένα επίπεδά του θεωρούνται ένα από τα πρώτα σημεία καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ είναι ιδιαίτερα χρήσιμος βιοδείκτης για τη διάγνωση, την παρακολούθηση και την εξέλιξη της νόσου στην κλινική πράξη καθημερινά. Υπάρχει μια γραμμική συσχέτιση μεταξύ BNP και λειτουργικής ταξινόμησης της ΚΑ. Συγκεκριμένα, από τις πιο ήπιες έως και τις πιο βαριές μορφές ΚΑ, η τιμή των BNP αυξάνεται εκθετικά. [44] Αυτό βοηθάει στην αύξηση της κλινικής διακριτότητας και ακριβείας σε συνδυασμό με την κλινική εμπειρία. Λόγω της μικρής ημίσειας ζωής τους, πιο ευρεία χρήση έχουν τα NTproBNP τα οποία έχουν πενταπλάσιο χρόνο ημίσειας ζωής Η ένδειξη των βιοδεικτών αυτών για τη διάγνωση της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας και τη διαφορική διάγνωση της δύσπνοιας που οφείλεται σε απορρυθμισμό ΚΑ είναι Ια. [45] Η αύξηση τους σχετίζεται με την θνητότητα ενώ η μείωση έχει συσχετισθεί με ανταπόκριση σε θεραπείες της ΚΑ. Ωστόσο η καθοδήγηση για την θεραπεία με βάση τα BNP δεν χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη. [46] Τέλος η αύξηση τους έχει παρατηρηθεί και σε άλλες κλινικές οντότητες, όπως στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, τη νεφρική δυσλειτουργία, την κολπική μαρμαρυγή, πνευμονική υπέρταση και σήψη καθώς και στους ηλικιωμένους αυξάνονται λόγω αύξησης της ενδοτοιχωματικής τάσης. [47] Από την άλλη καταστάσεις όπως η παχυσαρκία, περικαρδίτιδα και επιπωματισμό μειώνουν τις συγκεντρώσεις των νατριουρητικών πεπτιδίων. [47,48]

Η τροπονίνη είναι προσυμπτωματικός δείκτης για το ποιος ασθενής θα εμφανίσει συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια και προγνωστικός δείκτης για την ενδονοσοκομειακή θνητότητα. [49] Μελέτες μάλιστα δείχνουν ότι η πιθανότητα για ενδονοσοκομειακή θνητότητα αυξάνεται κατά 25% σε ασθενείς με ΚΑ και αυξημένη τροπονίνη και στους οποίους θα χορηγηθούν ινóτροπα. [50]

Τα τελευταία χρόνια μια σειρά νεότερων βιοδεικτών βρίσκονται υπό μελέτη, με τη χρησιμότητά τους στην κλινική πράξη να παραμένει το μείζον ερευνητικό ερώτημα σε κάθε τέτοια προσπάθεια.

Π.ΣΚΟΠΟΣ

Κλινικοί δείκτες όπως η ανάγκη για ινότροπα, το λειτουργικό στάδιο κατά NYHA, η πτώση του κλάσματος εξώθησης και οι επανανοσηλίες είναι αυτοί που θα παραπέμψουν τον ασθενή με προχωρημένη ΚΑ σε ειδικό ιατρικό κέντρο για κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση, την εκτίμηση για ανάγκη τοποθέτησης LVAD ή και μεταμόσχευση καρδιάς και επομένως και βελτίωση της ποιότητας ζωής και επιβίωσης. Γίνεται αντιληπτή επομένως η σημασία της έγκαιρης και πρώιμης διάγνωσης της προχωρημένης Καρδιακής Ανεπάρκειας με κατάλληλους, πιο αντικειμενικούς και ακριβείς δείκτες με σκοπό την παραπομπή των ασθενών αυτών με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια σε ειδικά κέντρα. Όσον αφορά σε εργαστηριακά ευρήματα που χρησιμοποιούνται σήμερα στην κλινική πράξη, αυτά είναι κυρίως δείκτες νεφρικής λειτουργίας που υποδηλώνουν νεφρική βλάβη και οι υψηλές τιμές NT-proBNP (>1000 pg/ml).

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η συγκέντρωση και παρουσίαση νεότερων και πιο ειδικών βιοδεικτών στην προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια, μέσα από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση μελετών, οι οποίοι συμμετέχουν στην έγκαιρη διάγνωση, την πρόγνωση και λήψη αποφάσεων σχετικά με τη θεραπεία και την πιθανότητα τοποθέτησης LVAD ή και μεταμόσχευσης καρδιάς.

III. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για την εκπόνηση της βιβλιογραφικής ανασκόπησης πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στη βάση δεδομένων MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) της PubMed χρησιμοποιώντας τους όρους: novel, biomarkers, advanced heart failure, LVAD, heart transplantation. Συμπεριελήφθησαν τα άρθρα τα οποία ήταν στην αγγλική γλώσσα. Κατά την βιβλιογραφική αναζήτηση, για τον καθορισμό των όρων ευρετηριασμού εφαρμόστηκε η μεθοδολογία PICOS η οποία περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

P: patient/population/problem (ασθενής/πληθυσμός/πρόβλημα): ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ

I: intervention (παρέμβαση): μέτρηση και ανάλυση βιοδεικτών

C: comparison/control group (συγκριτική ομάδα/ομάδα ελέγχου)

O: outcome (έκβαση): θνητότητα όλων των αιτιών/ επανανοσηλείες λόγω απορρύθμισης ΚΑ

S: study design (είδος μελέτης): κλινικές μελέτες, μελέτες παρατήρησης

Επιπλέον, εκπαιδευτικά συγγράμματα χρησιμοποιήθηκαν ως πηγές πληροφοριών στην παρούσα ανασκόπηση.

IV- ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ- ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κεφάλαιο 3 - ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ

3.1 Γαλεκτίνη-3 (Galectin-3)

Η γαλεκτίνη-3 είναι μία χμιαρική, διαλυτή πρωτεΐνη- λεκτίνη που δεσμεύει β-γαλακτοζιδάση και ανήκει σε οικογένεια πρωτεϊνών ικανών να δεσμεύουν β-γαλακτοζίτες. Έχει χαρακτηριστεί ως ρυθμιστικό μόριο διαφόρων διαδικασιών στη βιολογία του καρκίνου, της φλεγμονής και της ίνωσης. Έχει αναγνωριστεί η συμμετοχή της σε πολλές φλεγμονώδεις παθήσεις πχ. αρθρίτιδες, άσθμα, πνευμονία, αθηροσκλήρυνση και νεφροπάθειες. Στην παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας παίζει σημαντικό ρόλο στο κομμάτι της φλεγμονής και ίνωσης καθώς εκκρίνεται από τα ενεργοποιημένα καρδιακά μακροφάγα στα οποία δεσμεύεται και ενεργοποιεί με τη σειρά της ινοβλάστες για να σχηματίσουν κολλαγόνο και ουλώδη ιστό, οδηγώντας έτσι σε προοδευτική ίνωση του μυοκαρδίου επιφέροντας την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. [51]

Στην προοπτική μελέτη Penn HF, που δημοσιεύτηκε το 2014 συμπεριλήφθηκαν 1385 ασθενείς με χρόνια ΚΑ, εκ των οποίων 1141 έπασχαν από ΚΑ με μειωμένο ΚΕ, 106 με διατηρημένο ΚΕ και 138 με ανάκαμψη του ΚΕ. Από τη μέτρηση γαλεκτίνης-3 στο πλάσμα του αίματος των ασθενών κατά το 1^ο έτος της διεξαγωγής μελέτης, φάνηκε ότι υψηλότερα επίπεδα γαλεκτίνης-3 σχετιζόνταν με αυξημένη πιθανότητα θνητότητας όλων των αιτιών, καρδιακής μεταμόσχευσης ή εμφύτευσης VAD. Αυτό ήταν πιο έκδηλο σε ασθενείς με διατηρημένο ΚΕ.(adjusted hazard ratio 3.30, P<0.01) Στην επανάληψη μέτρησης στα 5 έτη, η γαλεκτίνη-3 ήταν ο πιο ακριβής δείκτης κινδύνου ανάμεσα σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ (ενώ το BNP ήταν σε ασθενείς με ΚΑμΚΕ.) [52]

Οι *Rogier van der Velde* και συν. (2013) δημοσιεύσαν τα αποτελέσματα της μετανάλυσης δυο μεγάλων πολυκεντρικών μελετών, της CORONA και της COACH,

όπου μετρήθηκαν τα επίπεδα γαλεκτίνης σε συνολικά 1653 ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ στην αρχή των μελετών, 3 μήνες μετά στην CORONA και 6 μήνες μετά στην COACH. Όπως φάνηκε, στους ασθενείς στους οποίους αρχικά μετρήθηκαν επίπεδα γαλεκτίνης-3 <17.8 ng/mL και σε δεύτερη μέτρηση ήταν >17.8 ng/ml, σημειώθηκαν σημαντικά δυσμενέστερα αποτελέσματα (θνητότητα και νοσηλείες) συγκριτικά με ασθενείς που τα επίπεδα γαλεκτίνης παρέμειναν < 17.8 ng/ml, και στις δύο μελέτες ($P=0.046$). Αντιστρόφως ασθενείς με υψηλές τιμές γαλεκτίνης που στη συνέχεια μειώθηκαν, είχαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά σε σχέση με ασθενείς που παρέμειναν σταθερά υψηλά τα επίπεδα. ($P=0.032$). Παρατηρήθηκε μάλιστα ότι όταν οι τιμές της γαλεκτίνης αυξηθούν κατά 15% σε 3 μήνες (CORONA) ,είναι σημείο δυσμενούς πρόγνωσης ενώ αν μειωθούν κατά 15% σχετίζονται με βελτίωση της πρόγνωσης των πασχόντων. Αντίστοιχα στην COACH σε όσους σημειώθηκε αύξηση κατά 15%, εμφανίστηκαν χειρότερα αποτελέσματα σχεδόν σε διπλάσια αναλογία σε σχέση με αυτούς που είχαν σταθερά επίπεδα, ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, ΣΔ, ΚΕ, eGFR , NT- pro BNP. Επιπρόσθετα οι ασθενείς με ΚΑ μπορούν να χαρακτηριστούν ως χαμηλού, μέσου και υψηλού κινδύνου με βάση τις τιμές < 17.8 , $17.9-25.9$ και >25.9 ng/ml αντίστοιχα. [53] Ο *M. Feola* και η ομάδα του δημοσίευσαν το 2016 μελέτη για τη γαλεκτίνη-3 ως προγνωστικό δείκτη μόνη ή σε συνδυασμό με BNP, μετρώντας τα επίπεδα σε 67 ηλικιωμένους ασθενείς με χρόνια ΚΑ προ του εξιτηρίου από νοσηλεία λόγω απορρύθμισης ΚΑ και με μέση παρακολούθηση 12 μήνες. Η ανάλυση έδειξε ότι στο 45.7% των ασθενών που εμφάνισαν καταληκτικό σημείο (θάνατο ή επανανοσηλεία) είχαν υψηλά επίπεδα BNP και γαλεκτίνης-3. Σύμφωνα με στατιστική καμπύλη, η τιμή της γαλεκτίνης-3 (>17.6 ng/ml) [54] σε συνδυασμό με τιμή των BNP > 500 pg/mL προ εξιτηρίου σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ είναι ισχυρός δείκτης θνητότητας και επανανοσηλείας.

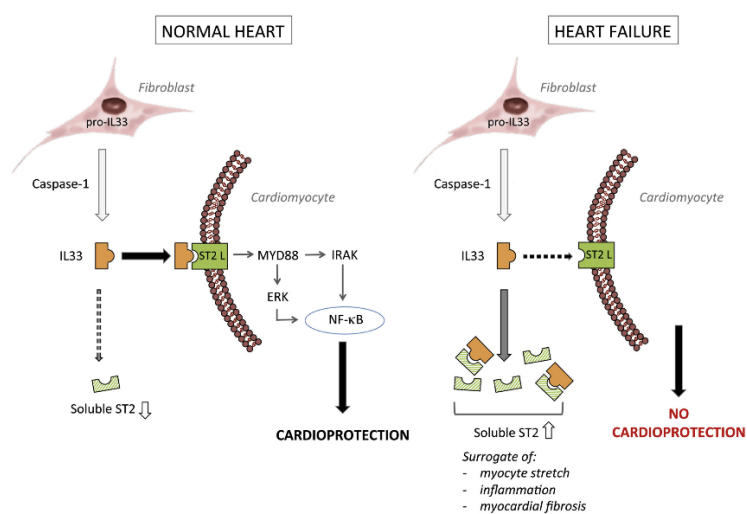
Ο *Lok* και ο *P.Van Der Meer* παρουσίασαν το 2010 τα αποτελέσματα της μετανάλυσης της μελέτης DEAL-HF σε σύνολο 232 δειγμάτων ασθενών, με προφίλ προχωρημένης ΚΑ. Καμία συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε μεταξύ της γαλεκτίνης και του κλάσματος εξώθησης αυτών των ασθενών. Συνολικά απεβίωσαν 98 ασθενείς κατά τη διεξαγωγή της μελέτης, οι οποίοι παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα και στους δύο βιοδείκτες. (για γαλεκτίνη 20.1 ± 8.1 vs. 17.5 ± 7.4 ng/mL, $P = 0.01$) Στη χρόνια ΚΑ ανιχνεύτηκαν αυξημένα επίπεδα γαλεκτίνης-3. Επίσης οι συγκεντρώσεις φάνηκαν να έχουν συμπληρωματική προγνωστική αξία στο NTproBNP όσον αφορά στη θνητότητα. [55]

Ο *G.Erkilet* και οι συν. μελέτησαν το 2013 τα επίπεδα γαλεκτίνης κατά το screening 175 ασθενών με ΚΑ, υποψηφίων για μεταμόσχευση καρδιάς που υποστηρίζονταν από VADs. Τα επίπεδα ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με VAD απ' ότι στην ομάδα ελέγχου αλλά σε ασθενείς προ και 30 μέρες μετά της εμφύτευσης VAD, τα επίπεδα δεν παρουσίασαν διαφορά. Επίσης τα επίπεδα ήταν υψηλότερα σε ασθενείς που απεβίωσαν ενώ έφεραν VAD σε σύγκριση με ασθενείς που κατάφεραν επιτυχώς να υποβληθούν σε μεταμόσχευση καρδιάς μετά την εμφύτευση VAD. ($p = 0.016$) (15.3 ng/ml, 95% CI 13.22 to 17.37; $n = 82$). Η συγκέντρωση στο πλάσμα φάνηκε να είναι μονομεταβλητή αλλά όχι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για θάνατο ασθενών ενόσω έχουν υποβληθεί σε εμφύτευση VAD [56] Σε άλλη μια μελέτη για τις VAD συσκευές που έγινε το 2016 από τον *Coromilas* και συν. , φάνηκε ότι η αύξηση στα επίπεδα της γαλεκτίνης σχετίζεται με τη βαρύτητα της ΚΑ, Μετά την εμφύτευση της LVAD, τα επίπεδα της γαλεκτίνης αρχικά ήταν χαμηλότερα αλλά κατά την αφαίρεση της συσκευής, ήταν υψηλότερα. Επίπεδα γαλεκτίνης-3 >30 ng/ml σχετίζονται με χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης μετά την εμφύτευση LVAD (76.5 % έναντι 95.0 % στα 2 έτη, $p = 0.009$). μετά τη μεταμόσχευση, τα επίπεδα ήταν χαμηλότερα. Αυτή η μελέτη έδειξε συνεπώς ότι

σχετίζεται με τη βαρύτητα και έχει δυναμικές αλλαγές σχετικά με το μηχανικό ξεφόρτωμα και προβλέπει την επιβίωση μετά LVAD. [57]

3.2 ST2

Το προϊόν του γονιδίου ST2 ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων της ιντερλευκίνης-1 και υπάρχει σε δύο μορφές, τη μορφή του διαμεμβρανικού υποδοχέα (ST2L) και τη μορφή του διαλυτού υποδοχέα ως εκκρινόμενη πρωτεΐνη. (sST2). Ο προσδέτης του ST2L είναι η IL-33, η οποία εμπλέκεται στην μείωση της ίνωσης και της υπερτροφίας σε μηχανικά διατεταμένους ιστούς. Ο ST2L επάγει τις επιδράσεις της IL-33 τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*, ενώ η περίσσεια του ST2 προκαλεί μυοκαρδιακή ίνωση, κοιλιακή δυσλειτουργία και ενεργοποίηση του νευροορμονικού άξονα σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ. [58]



Εικόνα 5: Ο ρόλος του ST2 σε ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια
(Ανατύπωση από: *J Card Fail*, 21 (2015), pp. 355-361)

Ο Najar και οι συν. το 2019 δημοσιεύσαν τα αποτελέσματα της μελέτης τους που συμπεριέλαβαν 193 ασθενείς από 3 διαφορετικές μελέτες σειράς, με προφίλ προχωρημένης ΚΑ και χαμηλό ή διατηρημένο ΚΕ. Τα επίπεδα ήταν χαμηλότερα σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ απ ότι σε ασθενείς με ΚΑμΚΕ αλλά και στα δύο υπήρχε θετική

συσχέτιση με τα NTproBNP. Ο sST2 σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ σχετίστηκε με το καταληκτικό σημείο θανάτου ή νοσηλείας λόγω ΚΑ και σε ασθενείς με ΚΑμΚΕ σχετίστηκε με θάνατο, μεταμόσχευση καρδιάς ή εμφύτευση LVAD. Συνεπώς σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ συγκριτικά με ΚΑμΚΕ, τα επίπεδα ήταν χαμηλότερα αλλά δυνητικά πιο ισχυρά σχετιζόμενα με τα αποτελέσματα. [60]

Οι *Bonnie* και *French* ήδη από το 2010 προσπάθησαν να αποδείξουν την προγνωστική αξία του sST2 μέσω μετανάλυσης της πολυκεντρικής προοπτικής μελέτης Penn HF, μετρώντας επίπεδα σε 1141 ασθενείς με χρόνια ΚΑ. Οι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα (sST2>36.6 ng/mL) είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θανάτου ή μεταμόσχευσης καρδιάς σε σχέση με ασθενείς με τα χαμηλότερα επίπεδα (sST2< 22.3 ng/mL), ακόμα και μετά την προσθήκη άλλων μεταβλητών. Από τη μελέτη προέκυψε sST2 ότι σχετίζεται σημαντικά και ανεξάρτητα με τη βαρύτητα της ΚΑ και σε συνδυασμό με τα NTproBNP, προσφέρει βελτίωση κατά 14.9% στην εκτίμηση πρόγνωσης. [61]

Η *E. Weinberg* και οι συν. το 2003 μέτρησαν επίπεδα σε 300 ασθενείς από την μελέτη PRAISE-2 HF με στάτους NHYA III-IV. Ανάμεσα στους ασθενείς αυτούς, οι αλλαγές στα επίπεδα sST2 ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για την υποκείμενη θνητότητα ή μεταμόσχευση καρδιάς. Ακόμα και μετά την προσθήκη των μεταβλητών, η αύξηση των επιπέδων παρέμεινε σημαντική ως δείκτης θνητότητας ή μεταμόσχευσης, ανεξάρτητα από NTproBNP. [62]

Το 2017 η *Vark* και οι συν. είχαν ως σκοπό μέσα από τη μελέτη σειράς TRIUMPH να μελετήσουν την προγνωστική αξία του sST2 σε 496 ασθενείς με οξεία απορρύθμιση της ΚΑ που έχρηζαν νοσηλείας, με πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία την θνητότητα και τις επανανοσηλείες. Η μέση τιμή αναφοράς του sST2 ήταν 71 ng/mL. Στα αποτελέσματα φάνηκε ότι η μέση τιμή σχετιζόταν ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καταληκτικού σημείου και οι επανειλημμένες μετρήσεις στο follow-up

αύξησαν την ακρίβεια της προγνωστικής αξίας ($p = 0.044$) και τα επίπεδα παρέμειναν υψηλά για αρκετές εβδομάδες πριν να επέλθει το καταληκτικό σημείο. Αδυναμία του sST2 να μειωθεί κατά 15% κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ή κατά 25% σε ασθενή που παίρνει εξιτήριο, σε διάστημα δύο εβδομάδων βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένο ρίσκο θανάτου σε 90 ημέρες και επανανοσηλείες. [63] Στη μελέτη PRIDE μελετήθηκαν 593 ασθενείς με δύσπνοια που τους οδήγησε στο ΤΕΠ. Οι ασθενείς που δυσπνοούσαν λόγω απορρυθμίσιας ΚΑ είχαν υψηλότερα επίπεδα sST2 ενώ τιμές στον ορό >20 ng/ml σχετίστηκαν με αυξημένη θνητότητα κατά το πρώτο έτος. [64] Στη μελέτη VAL-HEFT, στην οποία συμμετείχαν 1650 ασθενείς, επιβεβαιώθηκε ότι οι αυξήσεις στις τιμές του ST2 μέσα σε 12 μήνες σχετίζονταν σημαντικά και ανεξάρτητα με τη θνητότητα, χωρίς ωστόσο να μπορεί να διακρίνει την έκβαση των ασθενών και χωρίς να ισχύει το αντίστροφο για τη μείωση των επιπέδων. Επίσης, συγκριτικά με placebo, η βαλσαρτάνη ($p<0.001$) φάνηκε να μειώνει την αυξητική πορεία του ST2. [65]

Πίνακας 2. Βασικά χαρακτηριστικά και κύρια ευρήματα μελετών με αντικείμενο τους βιοδείκτες μυοκαρδιακής ίνωσης

Μελέτη	Σκοπός	Δείγμα	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Van der Velde, Prognostic Value of Changes in Galectin-3 Levels Over Time in Patients With Heart Failure Data From CORONA and COACH (2013) [53]	Προγνωστική αξία γαλεκτίνης-3 θνητότητα όλων των αιτιών και νοσηλείες κατά το follow-up	1653	Οι ασθενείς με αρχικά επίπεδα γαλεκτίνης-3 <17.8 ng/mL και μετά >17.8 ng/mL εμφάνισαν σημαντικά δυσμενέστερα αποτελέσματα σε θνητότητα και νοσηλείες συγκριτικά με ασθενείς που τα επίπεδα γαλεκτίνης παρέμειναν < 17.8 ng/mL, και στις δύο μελέτες	Αύξηση της γαλεκτίνης είτε 15% ή αύξηση >17.8 ng/mL σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση απ'ότι σταθερά ή μειούμενα επίπεδα
French B, Prognostic value of galectin-3 for adverse outcomes in chronic heart failure. J Card Fail. 2016 [52]	Θνητότητα όλων των αιτιών, μεταμόσχευση καρδιάς ή εμφύτευση VAD	5011	Τα μοντέλα αναλογικού κινδύνου συσχέτισαν υψηλότερα επίπεδα γαλεκτίνης με τον αυξημένο κίνδυνο θνητότητας, μεταμόσχευσης καρδιάς ή εμφύτευσης VAD, κυρίως σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ.	Η γαλεκτίνη-3 έχει προγνωστική αξία για μακροπρόθεσμα συμβάντα σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ
Feola M, Testa M, Leto L, Cardone M, Sola M, Rosso GL. Role of galectin-3 and plasma B type-natriuretic peptide in predicting prognosis in discharged chronic heart failure patients. Medicine (Baltimore). 2016 [54]	Προγνωστική αξία μέτρησης γαλεκτίνης-3 κατά το εξιτήριο ασθενών με χρόνια ΚΑ	67	Το 45.7% των ασθενών που εμφάνισαν καταληκτικό σημείο (θάνατο ή επανανοσηλεία) είχαν υψηλά επίπεδα BNP και γαλεκτίνης-3	Η τιμή της γαλεκτίνης-3 (>17.6 ng/ml) σε συνδυασμό με τιμή των BNP> 500 pg/mL προ εξιτηρίου σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ είναι ισχυρός δείκτης θνητότητας και επανανοσηλείας. Συμπληρωματική προγνωστική αξία στο NTproBNP.
Ellie Coromilas Dynamics and prognostic role of galectin-3 in patients with advanced heart failure, during left ventricular assist device support and following heart transplantation (2016) [57]	Χρήση γαλεκτίνης-3 ως δείκτης βαρύτητας ΚΑ, η απάντηση των επιπέδων γαλεκτίνης στην εμφύτευση LVAD ή μεταμόσχευση καρδιάς και η χρήση της ως προγνωστικός δείκτης	118	Τα επίπεδα αυξάνονται με τη βαρύτητα της ΚΑ. Μετά την εμφύτευση LVAD, αρχικά μειώνονται αλλά παραμένουν υψηλά κατά την αφαίρεση της LVAD. Μετά την μεταμόσχευση, τα επίπεδα ήταν χαμηλότερα. Ασθενείς με CAV μετά HTx, εμφάνισαν υψηλά επίπεδα γαλεκτίνης στο πλάσμα.	Είναι δείκτης βαρύτητας της ΚΑ και εμφανίζει δυναμικές αλλαγές. Επίπεδα γαλεκτίνης >30 ng/mL, σχετίζονται με χαμηλότερη επιβίωση μετά της εμφύτευσης LVAD. Σχετίζεται με την ανάπτυξη CAV μετά μεταμόσχευσης.
G Erkilet The biomarker plasma galectin-3 in advanced heart failure and survival with mechanical circulatory support devices (2013) [56]	Η προγνωστική αξία της γαλεκτίνης στο πλαίσιο άλλων πιθανών παραγόντων κινδύνου για θάνατο υπό VAD (DOD)	175	Τα επίπεδα ήταν πιο υψηλά σε ασθενείς με VAD. Τα μοντέλα αναλογικών κινδύνων δεν περιείχαν την γαλεκτίνη.	Τα επίπεδα γαλεκτίνης-3 σχετίζονται με προχωρημένη ΚΑ αλλά δεν παρέχουν επαρκή διάκριση για πρόβλεψη αποτελεσμάτων μετά την εμφύτευση VAD.
Najjar E, Faxen UL, Hage C, Donal E, Daubert JC, Linde C, et al. ST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. 2019 [60]	Συσχέτιση του sST2 με βιοδείκτες και ηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις διαστολικής ή συστολικής λειτουργίας στην ΚΑμΚΕ και ΚΑΔΚΕ	193	Τα επίπεδα ήταν χαμηλότερα σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ απ'ότι σε ασθενείς με ΚΑμΚΕ αλλά και στα δύο υπήρχε θετική συσχέτιση με τα NTproBNP. (HFpEF $r=0.392, p<.001$ and HFrEF $r=0.466, p<.001$). Ο sST2 σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ σχετίστηκε με το καταληκτικό σημείο θανάτου ή νοσηλείας λόγω ΚΑ και σε ασθενείς με ΚΑμΚΕ σχετίστηκε με θάνατο, μεταμόσχευση καρδιάς ή εμφύτευση LVAD. [HR (95% CI) of 6.62 (1.04–42.28), και 3.51 (1.05–11.69) αντίστοιχα].	Τα επίπεδα στην ΚΑΔΚΕ σχετίστηκαν πιο ισχυρά με την έκβαση των ασθενών. Τα χαμηλότερα επίπεδα σε ΚΑΔΚΕ πιθανώς σχετίζονται με μικρότερο βαθμό ίνωσης. Η ισχυρότερη σύνδεση αντανάκλα την προγνωστική αξία της στην ανίχνευση προοδευτικής ίνωσης, με τη δυνατότητα έγκαιρης παρέμβασης.
Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure 2011 [61]	Ο ρόλος του sST2 στις σύγχρονες μεθόδους διαχείρισης στην πρόβλεψη της έκβασης ασθενών με χρόνια ΚΑ	1141	Οι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα (ST2>36.6 ng/mL) είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης δυσχερών αποτελεσμάτων σε σχέση με ασθενείς με τα χαμηλότερα επίπεδα (ST2< 22.3 ng/ml). Ο κίνδυνος παρέμεινε σημαντικός ακόμα και μετά την προσθήκη άλλων μεταβλητών (adjusted hazard ratio, 1.9; 95% CI, 1.3 to 2.9; P=0.002). από τη μελέτη προέκυψε ότι ασθενείς με υψηλά επίπεδα είχαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου ή μεταμόσχευσης καρδιάς	Είναι προγνωστικός δείκτης και σε συνδυασμό με το NTproBNP αυξάνει την προγνωστική αξία στα κλινικά σκορ εκτίμησης κινδύνου.

<p>James L Januzzi Jr Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) (2007) [64]</p>	<p>Η εκτίμηση της αξίας μέτρησης του st2 σε ασθενείς με οξεία δύσπνοια</p>	<p>593</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις ήταν υψηλότερες σε ασθενείς με οξεία ΚΑ συγκριτικά σε ασθενείς με δύσπνοια άλλης αιτιολογίας. Οι συγκεντρώσεις ήταν υψηλότερες σε αποβιώσαντες σε σχέση με τους επιβιώσαντες σε διάστημα ενός έτους. Συγκεντρώσεις > 20 ng/ml που παρέμειναν υψηλές σε διάστημα ενός έτους, συσχετίστηκαν ισχυρά με θνητότητα μέσα σε ένα έτος σε δύσπνοϊκούς ασθενείς με ή χωρίς ΚΑ</p>	<p>Ο ST2 είναι προγνωστικός δείκτης θνητότητας μέσα σε ένα έτος σε δύσπνοϊκούς ασθενείς με ή χωρίς ΚΑ. Σε συνδυασμό με τα NTproBNP ανιχνεύουν τον υψηλότερο κίνδυνο θνητότητας σε ασθενείς με δύσπνοια οφειλόμενη σε οξεία ΚΑ</p>
<p>Laura C.van Vark Prognostic Value of Serial ST2 Measurements in Patients With Acute Heart Failure. (2017) [63]</p>	<p>Μετανάλυση της μελέτης TRIUMPH με σκοπό την περιγραφή της προγνωστικής αξίας της συχνότητας μέτρησης σε ασθενείς με οξεία ΚΑ. Κύριο καταληκτικό σημείο θνητότητα όλων των αιτιών και επανανοσηλείες λόγω ΚΑ.</p>	<p>496</p>	<p>Η μέση τιμή αναφοράς στους ασθενείς με οξεία ΚΑ περί τα 71 ng/ml, σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του καταληκτικού σημείου και μετά την προσαρμογή για κλινικούς παράγοντες και NTproBNP, φάνηκε ότι η μέση τιμή σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καταληκτικού σημείου [HR 1.30 (95% confidence interval: 1.08 to 1.56; p = 0.005)] και οι επανειλημμένες μετρήσεις αύξησαν την ακρίβεια της προγνωστικής αξίας. [HR 1.85 (95% confidence interval: 1.02 to 3.33; p = 0.044)] Αδυναμία του Sst2 να μειωθεί κατά 15% κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ή κατά 25% σε ασθενή που παίρνει εξιτήριο, σε διάστημα δύο εβδομάδων βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένο ρίσκο θανάτου σε 90 ημέρες και επανανοσηλείες</p>	<p>Οι επανειλημμένες μετρήσεις του sST2 είναι ανεξάρτητος, ισχυρός προγνωστικός δείκτης σε ασθενείς με οξεία ΚΑ σε έδαφος χρόνιας ΚΑ, άσχετα από τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις του BNP. Ο sST2 θα μπορούσε να χρησιμοποιήσει στην κλινική πράξη και στην παρακολούθηση της θεραπείας και της ανταπόκρισης του ασθενούς σε αυτή.</p>

Κεφάλαιο 4- Δείκτες μυοκαρδιακής φλεγμονής και οξειδωτικού στρες

4.1 Growth Differentiation Factor -15 (GDF-15)

Ο παράγοντας αυξητικής διαφοροποίησης (GDF-15), μέλος της οικογένειας παραγόντων-β μετασχηματιστικής ανάπτυξης εκκρίνεται από κύτταρα όπως τα λιποκύτταρα και μυοκύτταρα ως απόκριση σε κυτταρική ισχαιμία, μηχανική καταπόνηση (strain) και οξειδωτικό στρες. Αντανακλά αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα και εκφράζεται ελάχιστα σε φυσιολογικές συνθήκες. Είναι ισχυρά συνδεδεμένος με οξεία στεφανιαία σύνδρομα παρέχοντας περαιτέρω πληροφορίες πέρα από τη CRP και την τροπονίνη.[66] Ωστόσο ο ρόλος του στην χρόνια ΚΑ έχει μελετηθεί λιγότερο .

Στην τυχαιοποιημένη μελέτη VALSARTAN-HF μετρήθηκαν τα επίπεδα του GDF-15 στον ορό 1734 ασθενών με προχωρημένη ΚΑ με επαναληπτική μέτρηση στους 12 μήνες (1517 ασθενείς). Στο 85% ανευρέθηκαν υψηλές τιμές >1200 ng/L. Τα υψηλότερα επίπεδα συσχετίστηκαν με σημεία επιδεινωμένης ΚΑ, και βιοδείκτες νευροορμονικής ενεργοποίησης, φλεγμονής, μυοκαρδιακής βλάβης και νεφρικής δυσλειτουργίας. Η μέση τιμή αναφοράς (περίπου 100 ng/L) σχετίστηκε με τα καταληκτικά σημεία της θνητότητας και του πρώτου θανατηφόρου συμβάντος. (P<0.001). Μετά την προσθήκη άλλων μεταβλητών ο GDF παρέμεινε ανεξάρτητα συνδεδεμένος με τη θνητότητα αλλά όχι με την εμφάνιση πρώτου θανατηφόρου συμβάντος. Στην επαναληπτική μέτρηση στους 12 μήνες, η αύξηση των επιπέδων του παράγοντα συνδέθηκε με το ενδεχόμενο θνητότητας και πρώτου θανατηφόρου επεισοδίου, χωρίς να επηρεάζεται από άλλους παράγοντες κινδύνου. Το 2018 δημοσιεύτηκε στο EJHF μετανάλυση της μελέτης PARADIGM, με δείγματα από 1953 ασθενείς στους οποίους ανευρέθηκαν υψηλά επίπεδα GDF-15 τόσο στη ομάδα που έλαβε σακουμιπτριλή- βαλσαρτάνη όσο και στη ομάδα της εναλαπρίλης. (1626 ng/L and 1690 ng/L αντιστοίχως). Παράγοντες όπως ο διαβήτης, η ηλικία, η νεφρική

λειτουργία, η τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας και το λειτουργικό στάδιο κατά NYHA III/IV ήταν οι πιο σημαντικά συνδεδεμένοι δείκτες με τα υψηλά επίπεδα του GDF-15 ($p < 0.001$). Οι αρχικές τιμές του GDF-15 και οι αλλαγές σε ένα μήνα και 8 μήνες μετά, συσχετίστηκαν με θνητότητα και καρδιαγγειακά συμβάντα. Κάθε αύξηση κατά 20% από την αρχική τιμή σχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο θνητότητας ($P < 0.001$) Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως και σε αυτή τη μελέτη τα επίπεδα δεν επηρεάστηκαν από την χορηγούμενη αγωγή.[68]

Στη μετανάλυση της HF-ACTION, η μέση τιμή του GDF-15 στον ορό ήταν 1596 pg/ml, με υψηλότερες τιμές να σημειώνονται σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας και με άλλους δείκτες προχωρημένης ΚΑ, επίσης αυξημένους (υψηλότερα επίπεδα NTproBNP και χαμηλότερο VO_{2peak} στην καρδιοαναπνευστική κόπωση). Και σε αυτή τη μελέτη ο GDF-15 προέβλεψε θνητότητα όλων των αιτιών, ακόμα και μετά την προσθήκη μεταβλητών ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι ο διπλασιασμός στα επίπεδα του παράγοντα σχετίστηκε με μια αύξηση κατά 30% στον κίνδυνο θνητότητας. [69] Στην συγκριτική μελέτη του Lok et al, η μελέτη ασθενών με προχωρημένη ΚΑ διήρκησε με μέσο follow-up 8.4 έτη και συμμετείχαν 209 ασθενείς που ελάμβαναν β αποκλειστές σε ποσοστό 69% και σπιρονολακτόνη στο 36%. Μελετήθηκαν διάφοροι βιοδείκτες (Sst2, hsTrop, hs-CRP, BNP), αναμέσα σε αυτούς και ο GDF-15. Από τη μελέτη προέκυψε ότι ο GDF-15 είχε την πιο ισχυρή προγνωστική αξία σύμφωνα με τα καταληκτικά σημεία σε σύγκριση με τους υπόλοιπους βιοδείκτες. [70]

4.2 hs-CRP

Η CRP είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης που παράγεται στο ήπαρ με κυρίαρχο ρόλο στον καταρράκτη των φλεγμονωδών διεργασιών. Εκκρίνεται από το ήπαρ ως απάντηση στη διέγερση από άλλες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως IL-6, TNF- α . Πολλές φορές σε ασθενείς που προσέρχονται στο τμήμα επειγόντων με απορρύθμιση ΚΑ

παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα CRP τα οποία μπορεί να υποδηλώνουν κάποια λοίμωξη που πιθανώς πυροδότησε και την απορρύθμιση.

Στην προοπτική μελέτη παρατήρησης ATTEND που δημοσιεύτηκε το 2017 στο *European Heart Journal*, συμπεριλήφθηκαν 4777 ασθενείς με οξεία απορρύθμιση σε έδαφος προχωρημένης ΚΑ στους οποίους ελήφθησαν τα επίπεδα CRP κατά την εισαγωγή με σκοπό την ανάδειξη συσχέτισης της CRP και της θνητότητας κατά τη νοσηλεία. Η μέση τιμή ήταν 5.8 mg/L και ανώτατο φυσιολογικό όριο την τιμή 11.8 mg/L. Στο 1/3 των ασθενών ανευρέθηκαν υψηλά επίπεδα. Οι ασθενείς αυτοί ήταν ως επί το πλείστον μεγαλύτερης ηλικίας, κυρίως άνδρες, με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν ότι σε διάστημα 120 ημερών νοσηλείας, οι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα (>11.8 mg/L) είχαν τη χειρότερη πρόγνωση καθώς το 33% αυτών απεβίωσε. Σε αυτές τις τιμές, η CRP φάνηκε να συνδέεται με την υψηλότερη θνητότητα όλων των αιτιών, καρδιακών και μη, σε σύντομο χρονικό διάστημα, ανεξαρτήτως άλλων παραγόντων. (P < 0.001). [71] 258 ασθενείς με χρόνια ΚΑ σε προχωρημένα στάδια ήταν το δείγμα της μελέτης που δημοσιεύτηκε στο *Med Sci Monit* το 2010, με κύριο καταληκτικό σημείο τη θνητότητα από καρδιακά αίτια. Η παρακολούθηση των ασθενών διήρκεσε περίπου 15 μήνες. Σε αυτό το διάστημα κατέληξαν 71 ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως. Στους ασθενείς αυτούς ανευρέθηκαν σημαντικά υψηλά επίπεδα hs-CRP, υψηλά επίπεδα BNP και υψηλή κρεατινίνη. Από την ανάλυση με το μοντέλο αναλογικών κινδύνων, προέκυψε ότι η hs-CRP είναι ένας ισχυρός, ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ. [72]

Μία άλλη μελέτη, αυτή του *Cai* και συν. είχε ως σκοπό την προγνωστική αξία της hs-CRP σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με συσκευές επανασυγχρονισμού. Μελετήθηκαν 232 ασθενείς με μέτρηση της τιμής καθώς και εκτίμηση της κλινικής κατάστασης κατά την έναρξη της μελέτης και 6 μήνες μετά.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ασθενείς με υψηλά επίπεδα $> 3 \text{ mg/L}$ πριν την εμφύτευση του CRT είχαν διπλάσιο κίνδυνο θανάτου ή νοσηλείας λόγω ΚΑ. Κατά τον επανέλεγχο στους 6 μήνες ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με CRT, εμφάνισαν σημαντική μείωση ή διατήρησαν χαμηλά τα επίπεδα της hs-CRP σε σχέση με τους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν. Σε ασθενείς που παρέμειναν υψηλά ή παρουσίασαν αύξηση τα επίπεδα, είχαν αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας ή και θνητότητας ($P < 0.001$).[73]

4.3 Ουρικό Οξύ

Η υπερουριχαιμία στην ΚΑ προκαλείται από αυξημένη παραγωγή προϊόντων ουρίας λόγω της υπερέκφρασης της οξειδάσης της ξανθίνης, πηγή παραγωγής ελευθέρων ριζών που διεγείρουν προφλεγμονώδη μονοπάτια και συμβάλλουν στο οξειδωτικό στρες και την ενδοθηλιακή βλάβη.

Μετανάλυση της μελέτης GISSI-HF προσπάθησε να αναδείξει τη σχέση του ουρικού οξέος στη χρόνια ΚΑ. Ελήφθησαν δείγματα 6683 ασθενείς με χρόνια ΚΑ. Οι ασθενείς με ουρικό οξύ $> 7.2 \text{ mg/dl}$ είχαν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο για εμφάνιση θνητότητας και επανανοσηλείας από απορρύθμιση ΚΑ, σε σχέση με ασθενείς που είχαν χαμηλά επίπεδα ($< 5.7 \text{ mg/dl}$). Επίσης παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος για τιμή $> 7 \text{ mg/dl}$ αυξάνεται γραμμικά. Η σημαντική συσχέτιση του ουρικού οξέος με τα καρδιαγγειακά συμβάντα επέμεινε, ακόμα και μετά την προσθήκη των μεταβλητών στην ανάλυση, αναδεικνύοντας ένα νέο ανεξάρτητο προγνωστικό βιοδείκτη για ασθενείς με χρόνια ΚΑ. [74] Σε παλαιότερη μελέτη του *Anker* και της ομάδας του συμμετείχαν 112 ασθενείς, μέσης ηλικίας 60 ετών, με χρόνια ΚΑ, με σκοπό την προγνωστική αξία του ουρικού οξέος αλλά και την αξία του ως μέσο για σταδιοποίηση της νόσου (MFH). Οι ασθενείς που είχαν $> 9.5 \text{ mg/dl}$ στον ορό, χαμηλό $\text{peakVO}_2 < 14 \text{ ml/kg}$ και χαμηλό ΚΕ, εμφάνισαν

την πτωχότερη επιβίωση σε διάστημα 12 μηνών (31%) συγκριτικά με ασθενείς που είχαν ένα παράγοντα κινδύνου από τους τρεις. ($P < 0.0001$). [75]

Κεφάλαιο 5- Δείκτες ενεργοποίησης νευροορμονικού άξονα

5.1 Κοπεπτίνη (Copeptin)

Η κοπεπτίνη αποτελεί το C- αμινοτελικό άκρο της αργινίνης- βαζοπρεσσίνης , η οποία εκκρίνεται από τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης, ως απάντηση στη μείωση του αγγειοδραστικού όγκου και έχει συσχετισθεί με την πρόγνωση της προχωρημένης ΚΑ. Σε μελέτη με 63 ασθενείς που διεξήχθη στο πανεπιστήμιο Karolinska και δημοσιεύτηκε το 2017, ελέγχθηκαν τα επίπεδα της κοπεπτίνης πριν και μετά την εμφύτευση LVAD ή την καρδιακή μεταμόσχευση, με σκοπό την ανάδειξη επίδρασης των συσκευών υποβοήθησης στο νευροορμονικό άξονα. Από το σύνολο των ασθενών, οι 49 ακολούθησαν ενισχυμένη φαρμακευτική αγωγή, οι 9 έλαβαν συσκευή VAD και οι 5 υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση καρδιάς. Φυσιολογικά όρια ορίστηκαν οι τιμές 1.7-11.25 pmol/L. Ένα χρόνο μετά τη μέτρηση, οι τιμές στους ασθενείς με ΚΑ υπό φαρμακευτική αγωγή ήταν περίπου 28 pmol/L (18-45 pmol/L), μετά την εμφύτευση συσκευής VAD η τιμή ήταν 16 pmol/L (6-27 pmol/L) ενώ σε ασθενείς μετά μεταμόσχευσης καρδιάς η τιμή ήταν 12 pmol/L (5-20 pmol/L) (P<0.001). Από τους 49 ασθενείς υπό αγωγή κατά την 3μήνη παρακολούθηση, εμφάνισαν καρδιαγγειακά συμβάντα, 9 απεβίωσαν (18%). Έτσι επιβεβαιώθηκε ότι η κυκλοφορούσα κοπεπτίνη είναι υψηλή και προγνωστικός δείκτης της επιβίωσης της προχωρημένης ΚΑ. Επιπροσθέτως μάς δόθηκε η πληροφορία ότι η κοπεπτίνη προοδευτικά μειώθηκε μετά την εμφύτευση VAD ή μεταμόσχευση καρδιάς ενώ σχετίστηκε με δείκτες αιμοδυναμικής διαταραχής ή συμφόρησης. [76] Η πολυκεντρική μελέτη MOLITOR περιείχε 164 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν λόγω οξείας απορρυθμισής σε έδαφος χρόνιας ΚΑ, στους οποίους μετρήθηκαν τα επίπεδα βιοδεικτών, αναμέσα τους και της κοπεπτίνης, στην εισαγωγή, 24, 48 και 72 ώρες μετά αυτής ενώ συνεχίστηκε η επανάληψη μέτρησης μετά το εξιτήριο σε διάστημα 90 ημερών. Πρωτεύοντα

καταληκτικά σημεία αποτελούσαν η θνητότητα και οι επανανοσηλείες. Η κοπεπτίνη κατά την εισαγωγή ήταν ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης για την θνητότητα σε διάστημα 90 ημερών ($P < 0.001$), ακολουθούμενη από τα NTproBNP ($P = 0.001$), ενώ και η επανάληψη της μέτρησης της κοπεπτίνης στις 72 ώρες μετά την εισαγωγή φάνηκε να έχει αυξημένη προγνωστική αξία ($P = 0.00001$) [77]

5.2 Αδρενομεδουλίνη (ADM)

Η αδρενομεδουλίνη είναι μία ορμόνη που συντίθεται σε πολλά κύτταρα και ιστούς, κυρίως στον λείο μυϊκό χιτώνα των αγγείων, στο μυελό των επινεφριδίων, σε καρδία, πνεύμονες και νεφρούς, ως απάντηση σε υπερφόρτωση όγκου ή πίεσης. Έχει αγγειοδιασταλτική, νατριουρητική, ινóτροπη και καρδιοπροστατευτική δράση με αποτέλεσμα την πτώση αρτηριακής πίεσης και αυξημένης αγγειακής ροής. Τα επίπεδα της βιολογικά δραστικής της μορφής (bio-ADM) αυξάνουν στην ΚΑ αλλά λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής, ένα τμήμα του πρόδρομου μορίου της – το μέσο τμηματικό pro-ADM – μετράται πιο εύκολα και ελέγχεται ως βιοδείκτης στην κλινική πράξη.

Μελέτη που συμπεριέλαβε 501 με χρόνια ΚΑ, με μέση ηλικία 63 ± 11 ετών, λειτουργικό στάδιο κατά NYHA I,II,III,IV και μέση τιμή επιπέδων NTproBNP 878 pg/mL, είχε ως αντικείμενο την MR-proADM. Από τα αποτελέσματα, φάνηκε ότι τα επίπεδα αύξαναν σε αντιστοιχία με την κατάταξη κατά NYHA ($P < 0.0001$). Σε μέση παρακολούθηση ενός έτους, 70 ασθενείς απεβίωσαν (14%). Η αύξηση της MR-proADM ήταν προγνωστικός δείκτης πτωχής επιβίωσης στους 12 μήνες ($P = 0.002$), ακόμα και μετά την προσαρμογή άλλων μεταβλητών.[78] Σε 246 με οξεία ΚΑ που προσήλθαν σε ΤΕΠ, μετρήθηκαν τα επίπεδα της bio-ADM στην πολυκεντρική προοπτική μελέτη σειράς του *W.Self* και συν, με σκοπό την εκτίμηση της προγνωστικής ικανότητας της bio-ADM για βραχυχρόνια κλινικά αποτελέσματα στην οξεία ΚΑ. Μέσα σε 30 ημέρες νοσηλείας, το

34.6% των ασθενών εμφάνισαν κύρια καταληκτικά σημεία δηλ. θνητότητα όλων των αιτιών, καρδιακή ανακοπή με ανάνηψη, επείγουσα αιμοκάθαρση, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, νοσηλεία > 5 ημέρες και τακτικές επισκέψεις σε ΤΕΠ και επανανοσηλείες. Ασθενείς που έφτασαν νωρίτερα σε αυτά τα σημεία, είχαν υψηλότερες τιμές στο πλάσμα. Επίσης, η προγνωστική αξία δεν μεταβλήθηκε μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση. [79]

Στη μελέτη BIOSTAT-CHF αποτελούμενη από 2179 ασθενείς με οξεία απορρυθμισή ΚΑ, παρατηρήθηκε ότι η bioADM σχετίζεται με τη συμφόρηση. Έτσι σε μετανάλυση της με 1703 ασθενείς προέκυψε ότι αυτοί που είχαν υψηλότερα επίπεδα στο πλάσμα εμφάνιζαν βαρύτερη μορφή ΚΑ με σημεία συμφόρησης. Ανάμεσα σε 20 βιοδείκτες, η bio-ADM αναδείχθηκε ως ο πιο ισχυρός προγνωστικός παράγοντας κλινικής συμφόρησης. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, υψηλότερα επίπεδα σχετιζόνταν με μεγαλύτερη μάζα σώματος, περισσότερα οιδήματα, ορθόπνοια και υγρούς ρόγχους. Η μεγαλύτερη τιμή της bio-ADM ήταν συνδεδεμένη ανεξάρτητα με υψηλό κίνδυνο θνητότητας όλων των αιτιών και νοσηλειών λόγω ΚΑ. (P = 0.002). [80]

Η σημασία μέτρησης της bio-ADM προ του εξιτηρίου πρόσφατα διερευνήθηκε σε μία μετανάλυση της μελέτης PROTECT με δείγμα 1236 ασθενών. Ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα κατά το εξιτήριο, είχαν μεγαλύτερης διάρκειας νοσηλείες, υψηλότερα επίπεδα NPs και πτωχότερη ανταπόκριση στα διουρητικά. (όλα P<0.001). Υψηλότερα επίπεδα σε συνδυασμό με μεγαλύτερη χρήση διουρητικών αγκύλης ήταν ανεξάρτητα συνδεδεμένα με μεγαλύτερο κίνδυνο επανανοσηλειών λόγω απορρυθμισής ΚΑ σε διάστημα 60 ημερών. (P < 0.001). [81]

Πίνακας 3. Βασικά χαρακτηριστικά και κύρια ευρήματα μελετών με αντικείμενο τους βιοδείκτες μυοκαρδιακής φλεγμονής και ενεργοποίησης του νευροορμονικού άξονα

Μελέτη	Σκοπός	Δείγμα	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Inder S Anand 1 Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial (2010) [67]	Προγνωστική αξία του GDF-15 στην ΚΑ-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία θνητότητα και καρδιαγγειακό συμβάν	1734	Υψηλότερα επίπεδα σχετίζονταν με εκδηλώσεις προχωρημένης ΚΑ και με βιοδείκτες νευροορμονικής ενεργοποίησης, μυοκυτταρικής βλάβης και νεφρικής δυσλειτουργίας. Η τιμή αναφοράς 100 ng/L σχετιζόταν με κίνδυνο θνητότητας και καρδιαγγειακού συμβάντος	Ο GDF αντανακλά την ενεργοποίηση των διαφόρων παθοφυσιολογικών μονοπατιών στην ΚΑ και είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας στην ΚΑ
Sharma A, Stevens SR, Lucas J, Fiuzat M, Adams KF, Whellan DJ, et al. Utility of growth differentiation factor-15, a marker of oxidative stress and inflammation, in chronic heart failure: insights from the HF-ACTION study. JACC Heart Fail. (2017) [69]	Η προγνωστική αξία του GDF στα κλινικά αποτελέσματα ασθενών με χρόνια ΚΑμΚΕ. Πρωτεύον καταληκτικό σημείο θνητότητα όλων των αιτιών	910	Η μέση συγκέντρωση στον ορό ήταν 1596 pg/ml. Οι υψηλές τιμές σχετίζονταν με σοβαρότερη μορφή ΚΑ ανεξάρτητα από άλλους δείκτες ΚΑ.	Σε ασθενείς καλά ρυθμισμένους με ΚΑμΚΕ, η θεραπεία με βάση τις τιμές του GDF παρέχει ανεξάρτητη πληροφορία για την πρόγνωση.
Nadia Bouabdallaoui Growth differentiation factor-15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial, (2018) [68]	Η σχέση του GDF με καρδιαγγειακά και μη συμβάντα στη μελέτη PARADIGM-HF	1953	Αύξηση των επιπέδων στον 1 ^ο και 8 ^ο μήνα σχετίστηκε με θνητότητα και καρδιαγγειακά συμβάντα. Κάθε αύξηση κατά 20% από την αρχική τιμή σχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο θνητότητας (P < 0.001).	Σε ασθενείς με ΚΑμΚΕ, ο GDF δεν επηρεάζεται από τη θεραπεία με σακουμπιτριλ/βαλσαρτάνη και συνδέεται ισχυρά με θνητότητα και καρδιαγγειακά συμβάντα, επομένως η υψηλή τιμή του είναι δείκτης πτωχής πρόγνωσης στους ασθενείς αυτούς.
Dirk J Lok Incremental prognostic power of novel biomarkers (growth-differentiation factor-15, high-sensitivity C-reactive protein, galectin-3, and high-sensitivity troponin-T) in patients with advanced chronic heart failure (2013) [70]	Η προγνωστική αξία νέων βιοδεικτών στην προχωρημένη ΚΑ	209	Τα αυξημένα επίπεδα του GDF-15 συνδέθηκαν με θνητότητα. Όλοι οι βιοδείκτες είχαν προσθετική αξία στη χρήση του NTproBNP	Ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες και προσθέτουν αξία στην προγνωστική ικανότητα του NTproBNP.
Yuichiro Minami C-reactive protein level on admission and time to and cause of death in patients hospitalized for acute heart failure (2017) [71]	Σχέση της CRP κατά την εισαγωγή του ασθενούς με το χρόνο και την αιτία θανάτου ασθενών που νοσηλεύτηκαν για οξεία ΚΑ	4777	ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα (>11.8 mg/L) είχαν τη χειρότερη πρόγνωση (το 33% αυτών απεβίωσε). η CRP φάνηκε να συνδέεται με την υψηλότερη θνητότητα όλων των αιτιών, καρδιακών και μη, ανεξαρτήτως άλλων παραγόντων. (P < 0.001. Οι ασθενείς με ενδιάμεσες τιμές είχαν πτωχότερη πρόγνωση από αυτούς με χαμηλά επίπεδα. (HR, 1.44; 95% CI, 1.09–1.89; P = 0.011).	Οι υψηλότερες τιμές CRP σχετίστηκαν με τα πιο υψηλά ποσοστά καρδιαγγειακού και μη θανάτου σε διάστημα 120 ημερών.
Güliz Kozdağ Elevated level of high-sensitivity C-reactive protein is important in determining prognosis in chronic heart failure, (2010) [72]	Σχέση της CRP σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ	258	Κατά το διάστημα παρακολούθησης 14 μηνών, απεβίωσαν 71 ασθενείς με ΚΑμΚΕ, υψηλά επίπεδα BNP,CRP και νεφρική δυσλειτουργία.	Η hs-CRP μπορεί να παρέχει επιπρόσθετη προγνωστική πληροφορία για τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ και να επηρεάσει και τη θεραπεία.

Alessandro Mantovani Prognostic impact of 2elevated serum uric acid levels on long-term outcomes in patients with chronic heart failure: A post-hoc analysis of the GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza Cardiaca-Heart Failure) trial (2010) [74]	Η προγνωστική αξία της υπερουριχαιμίας σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ-κύριο καταληκτικό σημείο ή θνητότητα από όλες τις αιτίες	6683	Ασθενείς με τιμές ουρικού οξέος >7.2 mg/dl διέτρεχαν 1.8 μεγαλύτερο κίνδυνο για θνητότητα όλων των αιτιών και 1.5 μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάντα. Τιμές> 7.2 mg/dl αυξάνουν γραμμικά τον κίνδυνο	Οι υψηλές τιμές του ουρικού οξέος συνδέονται ανεξάρτητα με πτωχή μακροχρόνια επιβίωση και αυξημένο κίνδυνο νοσηλείων σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ
Chi Cai High sensitivity C-reactive protein and cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure, (2014) [73]	Σχέση CRP με την ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας 6 μήνες μετά την εμφύτευση CRT	232	Σε παρακολούθηση 31.5 μηνών, υψηλά επίπεδα hs-CRP προ του CRT σχετίστηκαν με 2.39 φορές κίνδυνο θανάτου ή επανανοσηλείων από ΚΑ.	Η μέτρηση πριν την εμφύτευση και η παρακολούθηση με τακτική επανάληψη μέτρησης μπορεί να χρησιμεύσει ως προγνωστικός δείκτης στη διαστρωμάτωση κινδύνου και στη διαμόρφωση της κατάλληλης αγωγής.
von Haehling S, Filippatos GS, Papassotiriou J et al Midregional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail 12:484–491. (2010) [78]	Διερεύνηση του MR-proADM	501	Τα επίπεδα αύξαναν σε αντιστοιχία με την κατάταξη κατά NYHA (P < 0.0001). σε μέσο follow-up 1 μηνών, 70 ασθενείς απεβίωσαν (14%).	Η αύξηση της MR-proADM ήταν προγνωστικός δείκτης πτωχής επιβίωσης στους 12 μήνες
Stanislava Zabarovskaja Copeptin in Heart Failure, Post-Left Ventricular Assist Device and Post-Heart Transplantation, (2017)[76]	Τα επίπεδα της κοπεπτίνης πριν και μετά την εμφύτευση LVAD ή την καρδιακή μεταμόσχευση ως προγνωστικός δείκτης	63	Ένα χρόνο μετά τη μέτρηση, οι τιμές στους ασθενείς με ΚΑ ήταν περίπου 28 (18-45 pmol/L), μετά την εμφύτευση συσκευής VAD η τιμή ήταν 16 (6-27 pmol/L) ενώ σε ασθενείς μετά μεταμόσχευσης καρδιάς η τιμή ήταν 12 (5-20)pmol/L (P<0.001). Οι 49 ασθενείς κατά την τρίμηνη παρακολούθηση, εμφάνισαν καρδιαγγειακά συμβάντα, 9 εκ των οποίων απεβίωσαν (18%).Από τους 49 ασθενείς υπό αγωγή κατά την 3μήνη παρακολούθηση, εμφάνισαν καρδιαγγειακά συμβάντα, 9 απεβίωσαν (18%).	Η υψηλή κυκλοφορούσα κοπεπτίνη είναι προγνωστικός δείκτης της επιβίωσης της προχωρημένης ΚΑ και σχετίζεται με δείκτες αιμοδυναμικής διαταραχής ή συμφόρησης

Κεφάλαιο 6 - Δείκτες νεφρικής λειτουργίας

6.1 Νεφρική Δυσλειτουργία σε ασθενείς με προχωρημένη Καρδιακή Ανεπάρκεια

Η νεφρική δυσλειτουργία είναι συχνή στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σχετίζεται με προχωρημένη νόσο καθώς και με χειρότερη πρόγνωση των ασθενών. Ασθενείς με οξεία απορρυθμισή ΚΑ συχνά εμφανίζονται με νεφρική δυσλειτουργία στην εισαγωγή και αποδίδεται κατά κύριο λόγο σε αμφίδρομες παθοφυσιολογικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στα δυο όργανα (καρδιονεφρικό σύνδρομο). [82] Η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί επίσης να προκαλέσει επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη νοσηλεία, γεγονός που παρατηρείται στο 21-45% των ασθενών αυτών. Η νεφρική δυσλειτουργία είναι ισχυρός καθοριστικός παράγοντας δυσμενούς έκβασης στους ασθενείς και η εμφάνιση της κατά τη διάρκεια νοσηλείας λόγω απορρυθμισής ΚΑ έχει συσχετισθεί με παράταση της νοσηλείας και αυξημένη θνητότητα και επανανοσηλείες. Η αύξηση της κρεατινίνης του αίματος κατά 0.3 mg/dl ή και περισσότερο χρησιμοποιείται κατά βάση για τη διάγνωση της επιδείνωσης νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς που νοσηλεύονται λόγω οξείας ΚΑ. Το GFR που εκτιμάται με βάση την κρεατινίνη, έχει σημαντικούς περιορισμούς λόγω ανικανότητας της κρεατινίνης να ανιχνεύσει μικρές αλλαγές σε αυτό ενώ το επηρεάζουν εξω-νεφρικοί παράγοντες όπως ηλικία, φυλή, φύλο, μυϊκή μάζα και φαρμακευτική αγωγή.[83] Επομένως οι νεότεροι βιοδείκτες που επηρεάζονται λιγότερο από αυτούς τους παράγοντες και ανιχνεύουν πρώιμα την νεφρική βλάβη, είναι αναγκαίοι για την έγκαιρη διάγνωση και αποφυγή των δυσμενών αποτελεσμάτων της.[84,85]

6.2 Λιποκαλίνη-2 (NGAL)

Η NGAL ή λιποκαλίνη-2 ανήκει σε οικογένεια εξωκυττάρων πρωτεϊνών και είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης, σταθερά συνδεδεμένη με τη ζελατινάση των ουδετερόφιλων, η

οποία εκκρίνεται από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και από τα νεφρικά σωληνάρια ως απόκριση σε κλινικές καταστάσεις όπως μετά από τραυματισμό, καρδιοχειρουργική επέμβαση αλλά και οξεία νεφρική βλάβη. Φυσιολογικά επαναρροφάται πλήρως από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο επομένως η αντίχνευση του στα ούρα γίνεται σε περίπτωση οξείας νεφρικής βλάβης που συμπεριλαμβάνει καταστροφή του εγγύς σωληναρίου ή λόγω αυξημένης ενδογενούς παραγωγής από το άπω εσπειραμένο σωληνάριο και τα αθροιστικά σωληνάρια. Ωστόσο τα επίπεδα του πλάσματος δεν οφείλονται στην παραγωγή του από τους νεφρούς αλλά σε παραγωγή από το ήπαρ και τους πνεύμονες καθώς και από τα ουδετερόφιλα και μακροφάγα σε φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Εμφανίζεται περίπου 2 ώρες μετά την βλάβη και έχει βρεθεί ότι προηγείται της αύξησης της κρεατινίνης περίπου 12 με 24 ώρες, καθιστώντας την ιδανικό δείκτη οξείας νεφρικής βλάβης. Όσον αφορά στην ΚΑ, η φλεγμονώδης διεργασία που λαμβάνει χώρα, ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα και επομένως απελευθερώνεται NGAL ενώ φαίνεται να συμμετέχει και στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας μέσω της αποδόμησης της θεμέλιας ουσίας στο εξωκυττάριο στρώμα.

Σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2013, μελετήθηκαν 121 ασθενείς που προσήλθαν στο ΤΕΠ λόγω οξείας απορρυθμισής ΚΑ. Στους ασθενείς αυτούς έγινε μέτρηση των επιπέδων NGAL το πρώτο πρωί μετά την εισαγωγή, με σκοπό την αναγνώριση των ασθενών αυτών που βρίσκονταν σε κίνδυνο για χειρότερη έκβαση. Η μέση παρακολούθηση διήρκεσε 3 μήνες. Κύρια καταληκτικά σημεία ήταν η θνητότητα όλων των αιτιών και συνδυαστικό καταληκτικό σημείο ορίστηκε το πρώτο συμβάν είτε θανάτου ή νοσηλείας. Οι ασθενείς που εμφάνισαν μεγαλύτερα ποσοστά θνητότητας ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, σακχαροδιαβητικοί, με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 1 ενώ είχαν υψηλά επίπεδα BNP, NGAL και συστατίνης-C. Ακόμα και μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση, τα BNP και η NGAL παρέμειναν ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες για τη θνητότητα και τα συνδυαστικά

καταληκτικά σημεία. Επίσης από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι τιμές > 167.5 ng/ml σχετίζονταν με 2.7 πολλαπλάσιο κίνδυνο για θάνατο και 2.9 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για θνητότητα ή νοσηλεία λόγω ΚΑ. [86]

Σε μετανάλυση της πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης μελέτης COACH που συμμετείχαν νοσοκομεία της Ολλανδίας, μετρήθηκαν επίπεδα της NGAL σε 562 ασθενείς πριν λάβουν εξιτήριο από καρδιολογική κλινική στην οποία είχαν νοσηλευτεί λόγω απορρύθμισης ΚΑ. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η θνητότητα όλων των αιτιών σε διάστημα 36 μηνών. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 71 ± 11 έτη, το λειτουργικό στάτους κατά NYHA ήταν II/III και η μέση τιμή του eGFR ήταν 54 ± 20 mL/min/1.73 m². Η μέση τιμή της NGAL ήταν 85 (60–123) ng/mL και η μέση τιμή cystatin C ήταν 11.2 (7.7–16.2) mg/L. Υψηλότερα επίπεδα NGAL συνδέθηκαν ανεξάρτητα με αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με αλλά και χωρίς νεφρική βλάβη. ($P < 0.001$ και $P = 0.023$ αντίστοιχα). Μετά την προσθήκη του NGAL στην πολυπαραγοντική ανάλυση, το eGFR και η συστατίνη δεν συνδέονταν πλέον με τη θνητότητα.[87]

Μια πολυκεντρική μελέτη με 186 ασθενείς με απορρύθμιση ΚΑ σε έδαφος χρόνιας ΚΑ ήταν η GALLANT, η οποία μελέτησε την NGAL μόνη και σε συνδυασμό με BNP, ως πρώιμο δείκτη πρόγνωσης δυσχερών εκβάσεων. Στις πρώτες 30 ημέρες υπήρχαν 29 ασθενείς που εμφάνισαν καταληκτικά σημεία, δηλ. θνητότητα ή επανανοσηλείες λόγω ΚΑ. Οι ασθενείς αυτοί είχαν υψηλότερα επίπεδα NGAL σε σχέση με εκείνους που δεν εμφάνισαν κάποιο από τα σημεία αυτά. (134 έναντι 84 ng/mL, $P < 0.001$). Σε πολυπαραγοντικές αναλύσεις, η NGAL προέβλεψε καρδιαγγειακά συμβάντα ($P = 0.001$) με μεγαλύτερη ακρίβεια από την κρεατινίνη και το e-GFR. Η μέτρηση της NGAL κατά το εξιτήριο σε συνδυασμό με τα BNP βελτίωσε την κατάταξη κατά 10% σε ασθενείς με συμβάντα και 19.5% σε αυτούς χωρίς συμβάντα. Οι ασθενείς με υψηλά BNP

και NGAL βρίσκονταν σε σημαντικό κίνδυνο ($P= 0.006$) σε σύγκριση με αυτούς που είχαν χαμηλά BNP και υψηλά επίπεδα NGAL. ($P= 0.036$). [88]

Μία άλλη μελέτη προσπάθησε να συσχετίσει την NGAL με την πρόγνωση σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ με βάση την θεραπευτική αντιμετώπιση που θα είχαν. Μελετήθηκαν οι τιμές της NGAL σε 40 ασθενείς με σταθερή ΚΑ, 40 ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ που θα υποβάλλονταν σε εμφύτευση LVAD και σε 40 ασθενείς στους οποίους θα αφαιρούταν η VAD για να προχωρήσουν σε καρδιακή μεταμόσχευση. Οι ασθενείς με χρόνια ΚΑ εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. (114.9 ± 48.3 ng/mL vs 72.0 ± 36.6 ng/mL) Η NGAL αυξήθηκε περαιτέρω σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ που χρειαζόνταν συσκευή υποβοηθούμενης λειτουργίας. (158.7 ± 74.8 ng/mL, $p < 0.001$). Σε ασθενείς που έφεραν ήδη συσκευή VAD, τα επίπεδα σημείωσαν πτώση (127.1 ± 80.4 ng/mL, $p = 0.034$). Τα επίπεδα NGAL ήταν υψηλότερα σε ασθενείς που εμφάνισαν δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια μετά την εμφύτευση LVAD (187.8 ± 66.0) και μη αναστρέψιμη νεφρική δυσλειτουργία (190.0 ± 73.8 ng/ml) χωρίς να αλλάζουν οι τιμές των άλλων νεφρικών δεικτών. [89]

6.3 Συστατίνη C (cystatin-C)

Η συστατίνη είναι ένας ενδογενής κυστεϊνικός αναστολέας της πρωτεάσης που παράγεται από λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα/ μακροφάγα και διηθείται ελεύθερα από τον νεφρώνα, χωρίς να εκκρίνεται ή να επαναρροφάται από τα νεφρικά σωληνάκια.[90] Σχετίζεται με την πρώιμη νεφρική ανεπάρκεια και μπορεί να προβλέψει την νεφρική βλάβη ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία ή την μυϊκή μάζα. Σε ασθενείς με ΚΑ έχει αποδειχτεί ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης θνητότητας από την κρεατινίνη. [91]

Σε μελέτη που διεξήχθη από Έλληνες ιατρούς το 2014, με σκοπό την ανάλυση της προγνωστικής αξίας της συστατίνης και την προσθετική της προγνωστική αξία στα επίπεδα BNP, συμμετείχαν 96 ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύτηκαν λόγω απορρυθμισής ΚΑ

με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία κατά την εισαγωγή. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η θνητότητα από καρδιαγγειακό αίτιο ή η επανανοσηλεία λόγω απορρύθμισης ΚΑ σε διάστημα 60 ημερών από την εισαγωγή. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν είχαν προχωρημένη ΚΑ σταδίου III, IV κατά NYHA, ΚΕ $\leq 35\%$ και κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min στην εισαγωγή. Από τα αποτελέσματα δοσμένα σε καμπύλες ROC, η τιμή που προέβλεπε το κύριο καταληκτικό σημείο για το BNP ήταν 356 pg/ml και για τη συστατίνη ήταν τα 0.4 mg/l. Πιο αναλυτικά, από τους 11 ασθενείς οι οποίοι είχαν επίπεδα > 0.4 mg/l, το 75% εμφάνισε καταληκτικό σημείο στο διάστημα παρακολούθησης των 60 ημερών ενώ από τους ασθενείς που είχαν επίπεδα < 0.4 , μόνο το 36% εμφάνισε αντίστοιχα σημεία. ($p = 0.05$). Στους ασθενείς αυτούς σημειώθηκαν αυξημένα επίπεδα BNP (1148 ± 650) συγκριτικά με τους ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα συστατίνης C. (1130 ± 816). Επίσης αξίζει να σημειωθεί ότι και μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση, η συστατίνη C παρέμεινε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για χρονικό διάστημα 60 ημερών και ασθενείς που παρουσίασαν αύξηση είχαν 45% υψηλότερο κίνδυνο για δυσχερή αποτελέσματα. [92]

Παρόμοια μελέτη προσπάθησε να ερευνήσει την προγνωστική αξία της συστατίνης σε 480 ασθενείς με οξεία απορρύθμιση ΚΑ σε σύγκριση με άλλους δείκτες νεφρικής λειτουργίας και με τα NT-proBNP. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε 4 τεταρτημόρια βάσει των επιπέδων των δεικτών. Κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η θνητότητα όλων των αιτιών στους 12 μήνες, το οποίο εκδηλώθηκε στο 24.5% των ασθενών αυτών. Υψηλά επίπεδα συστατίνης σχετίστηκαν με τον υψηλότερο λόγο κινδύνου (95% CI 2.0–5.3), $P < 0.0001$, ακόμα και σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα κρεατινίνης (40.4% έναντι 12.6 από ότι σε ασθενείς που είχαν φυσιολογικά επίπεδα και των δύο δεικτών. Άξιο αναφοράς είναι το γεγονός ότι στο τεταρτημόριο όπου η συστατίνη και τα NT-proBNP είχαν τις υψηλότερες τιμές, η θνητότητα άγγιξε το 49%

σε αντίθεση με το τεταρτημόριο με τις χαμηλότερες τιμές όπου η θνητότητα σημειώθηκε στο 5% των ασθενών. [93]

Άλλη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2011 από μία γαλλική ομάδα ιατρών προσπάθησε να αναδείξει τη σχέση της συστατίνης και της hs-CRP με την πρόγνωση σε 138 ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ και μειωμένο ΚΕ, με μέσο διάστημα παρακολούθησης τα 2 έτη και με καταληκτικά σημεία τη θνητότητα, την μεταμόσχευση καρδιάς ή επανανοσηλεία λόγω επιδείνωσης ΚΑ. Οι ασθενείς (n=32) που είχαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα των δύο δεικτών εμφάνισαν δυσμενέστερα αποτελέσματα. Δέκα ασθενείς κατέληξαν, από καρδιαγγειακά αίτια, δυο ασθενείς υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση καρδιάς και εννέα έχρηζαν τακτικών νοσηλειών για ενδοφλέβια χορήγηση θεραπείας λόγω απορρύθμισης ΚΑ. Μετά την ανάλυση με την προσθήκη άλλων παραγόντων, η προγνωστική αξία των βιοδεικτών παρέμεινε ανεξάρτητη και ισχυρή. [94]

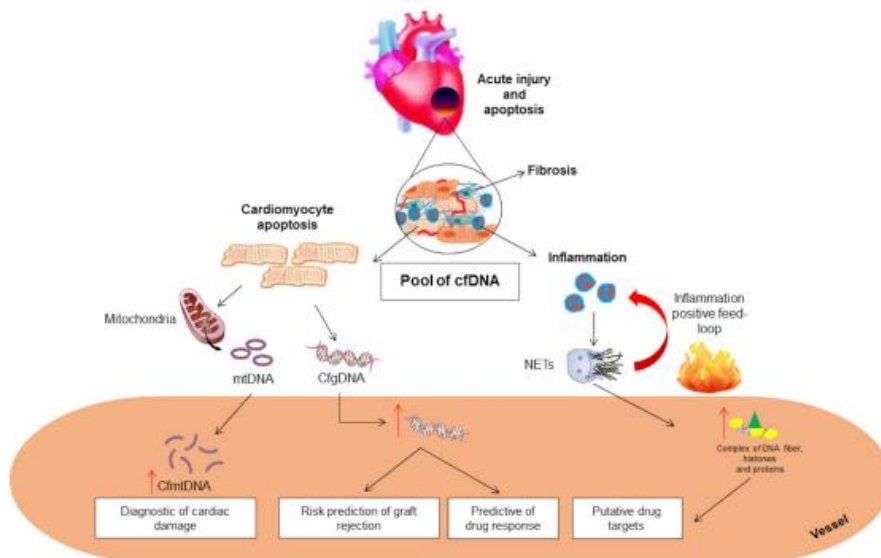
Πίνακας 4. Βασικά χαρακτηριστικά και κύρια ευρήματα μελετών με αντικείμενο τους βιοδείκτες νεφρικής δυσλειτουργίας

Μελέτη	Σκοπός	Δείγμα	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Alvelos M, et al. Prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute heart failure. Int J Cardiol. (2013) [86]	Μελέτη της προγνωστικής αξίας της NGAL σε ασθενείς με οξεία ΚΑ	121	Τιμές > 167.5 ng/ml σχετίζονταν με 2.7 πολλαπλάσιο κίνδυνο για θάνατο και 2.9 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για θνητότητα ή νοσηλεία λόγω ΚΑ	Ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης χειρότερης βραχυχρόνιας έκβασης και πρόγνωσης σε ασθενείς με οξεία απορρύθμιση ΚΑ
van Deursen VM et al. Prognostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for mortality in patients with heart failure. Circ Heart Fail. 2014;7(1):35–42 [87]	Μετανάλυση της πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης μελέτης COACH με σκοπό την προγνωστική αξία της NGAL για θνητότητα σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ	562	Υψηλότερα επίπεδα NGAL συνδέθηκαν ανεξάρτητα με αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με αλλά και χωρίς νεφρική βλάβη. (P<0.001).	Η NGAL πλάσματος προβλέπει τη θνητότητα σε ασθενείς με ΚΑ, με ή χωρίς νεφρική βλάβη και είναι ισχυρός δείκτης θνητότητας από τους άλλους νεφρικούς δείκτες
Alan S. Maisel Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: The NGAL Evaluation Along with B-type NaTriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial (2011) EJHF [88]	Η αξία της NGAL μόνη και σε συνδυασμό με BNP ως πρώτος προγνωστικός δείκτης δυσχερών εκβάσεων	186	Η μέτρηση της NGAL κατά το εξιτήριο σε συνδυασμό με τα BNP βελτίωσε την κατάταξη κατά 10% σε ασθενείς με συμβάντα. Οι ασθενείς με υψηλά BNP και NGAL βρίσκονταν σε σημαντικό κίνδυνο σε σύγκριση με αυτούς που είχαν χαμηλά BNP και υψηλά επίπεδα NGAL. (HR = 9.95, P= 0.036)	Η NGAL πλάσματος αν μετρηθεί στο τέλος της νοσηλείας, είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης για την έκβαση σε 30 ημέρες σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν λόγω ΚΑ.
Katherine B. Pronschinske, MS Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C for the prediction of clinical events in patients with advanced heart failure and after ventricular assist device placement, (2014) Elsevier Volume 33, Issue 12, Pages 1215-1222 [89]	Συσχέτιση NGAL με την πρόγνωση ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ αναλόγως την θεραπευτική αντιμετώπιση	120	Η NGAL αυξήθηκε περαιτέρω σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ που χρειάζονταν συσκευή υποβοηθούμενης λειτουργίας. (158.7 ± 74.8 ng/mL, p < 0.001). Σε ασθενείς που έφεραν ήδη συσκευή VAD, τα επίπεδα σημείωσαν πτώση (127.1 ± 80.4 ng/mL, p = 0.034).	Τα επίπεδα NGAL σχετίζονται με την βαρύτητα της ΚΑ και την αιμοδυναμική βελτίωση μετά την εμφύτευση VAD. Έτσι φαίνεται ότι η NGAL θα μπορεί να χρησιμοποιείται στην εξέταση ρουτίνας για ασθενείς υποψήφιους για εμφύτευση LVAD ως θεραπεία.
Rafouli-Stergiou P et al. Prognostic value of in-hospital change in cystatin C in patients with acutely decompensated heart failure and renal dysfunction. Int J Cardiol. (2015) [92]	Ανάλυση της προγνωστικής αξίας της συστατίνης και την προσθετική της προγνωστική αξία στα επίπεδα BNP σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ (σταδίου III/ IV κατά NYHA)	96	Ασθενείς με επίπεδα > 0.4 mg/l, το 75% εμφάνισε καταληκτικό σημείο στο διάστημα παρακολούθησης των 60 ημερών ενώ από τους ασθενείς που είχαν επίπεδα < 0.4, μόνο το 36% εμφάνισε αντίστοιχα σημεία. (p = 0.05)	Η συστατίνη C είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για χρονικό διάστημα 60 ημερών και ασθενείς που παρουσίασαν αύξηση είχαν 45% υψηλότερο κίνδυνο για δυσχερή αποτελέσματα.
Lassus J, Harjola VP, Sund R, Siirila-Waris K, Melin J, Peuhkurinen K, et al. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP. Eur Heart J. 2007 [93]	Η προγνωστική αξία της συστατίνης σε ασθενείς με οξεία ΚΑ σε σύγκριση με άλλους δείκτες νεφρικής λειτουργίας και με τα NT-proBNP	480	Υψηλά επίπεδα συστατίνης σχετίστηκαν με τον υψηλότερο λόγο κινδύνου (P < 0.0001) ακόμα και σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα κρεατινίνης: 40.4% έναντι 12.6% σε ασθενείς που είχαν φυσιολογικά επίπεδα και των δύο δεικτών.	Η συστατίνη είναι ισχυρός και ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας σε ασθενείς με οξεία ΚΑ σε έδαφος χρόνιας, ακόμα και σε αυτούς με φυσιολογικές τιμές κρεατινίνης, ενώ βελτιώνει σημαντικά την διαστρωμάτωση κινδύνου όταν συνδυάζεται με τα NT-proBNP
Gao C, Zhong L, Gao Y, Li X, Zhang M, Wei S. Cystatin C levels are associated with the prognosis of systolic heart failure patients. (2011) [94]	Η σχέση της συστατίνης και της hs-CRP με την πρόγνωση σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ και μειωμένο ΚΕ	138	Οι ασθενείς (n=32) που είχαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα των δύο δεικτών εμφάνισαν δυσμενέστερα αποτελέσματα	Μετά την ανάλυση με την προσθήκη άλλων παραγόντων, η προγνωστική αξία των βιοδεικτών παρέμεινε ανεξάρτητη και ισχυρή, επισημαίνοντας ότι η συστατίνη μπορεί να προβλέψει την έκβαση σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ

Κεφάλαιο 7- Μοριακοί Βιοδείκτες

7.1 Κυκλοφορούντα cell-free DNA(cfDNA)

Η ενεργοποίηση των διαφόρων παθοφυσιολογικών μονοπατιών στην καρδιακή ανεπάρκεια πυροδοτείται από ένα σύμπλεγμα γονιδίων τα οποία είναι υπεύθυνα για την απόπτωση, τη φλεγμονή και την ίωση επιφέροντας την αποσταθεροποίηση της καρδιακής μορφολογίας και λειτουργίας. Στην καρδιακή ανεπάρκεια επικρατεί ο κυτταρικός θάνατος τόσο των μυοκαρδιακών όσο και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα κυκλοφορούντα cfDNA προέρχονται κυρίως από την οξεία βλάβη των κυττάρων ή από αποπτωτικά κύτταρα και ουσιαστικά συμμετέχουν σε φλεγμονώδεις αντιδράσεις (εικόνα 6). [95] Φυσιολογικά είναι πιθανόν να ανευρεθούν μικρές συγκεντρώσεις του cfDNA (2.5-27.0 ng/ml) στο πλάσμα, πριν γίνει η κάθαρση του στο ήπαρ, σε υγιή άτομα. Αντιθέτως, αυξημένες τιμές στο πλάσμα έχουν συσχετισθεί με κυτταρική βλάβη σε ασθενείς με ΚΑ. Επομένως το cfDNA εγείρει το ενδιαφέρον τόσο ως βιοδείκτης κυτταρικής βλάβης και θανάτου σε μοριακό επίπεδο αλλά και ως θεραπευτικός στόχος στην προχωρημένη ΚΑ.



Εικόνα 6. Ο παθοφυσιολογικός ρόλος των cfDNA στην προχωρημένη ΚΑ

(Ανατύπωση από : Gogiraju R, Bochenek ML, Schäfer K. Angiogenic endothelial cell signaling in cardiac hypertrophy and heart failure. *Front Cardiovasc Med* 2019;6:20)

Μία μελέτη που σχεδίασαν Έλληνες ιατροί, οι *Zaravinos A, Tzoras S* και *Apostolakis* είχε ως αντικείμενο τη συσχέτιση του cfDNA με την ΚΑ και την επίδραση της βελτίωσης της μυοκαρδιακής λειτουργίας στα επίπεδα του. Πιο συγκεκριμένα, μετρήθηκαν επίπεδα του cfDNA με τη μέθοδο real time PCR σε 20 υγιείς και 19 ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ με μειωμένο ΚΕ πριν τη χορήγηση ενδοφλέβιας λεβοσιμεντάνης και 12 ώρες μετά την ολοκλήρωση αυτής. Παράλληλα μετρήθηκαν ηχοκαρδιογραφικοί και βιοχημικοί δείκτες λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας. Πριν την έγχυση, υψηλότερα επίπεδα του cfDNA παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ ενώ φάνηκε να υπάρχει γραμμική συσχέτιση μεταξύ των ηχοκαρδιογραφικών δεικτών και συγκεκριμένα του MPI (myocardial performance index) με τα επίπεδα του cfDNA. Αντιθέτως δεν φάνηκε καμία συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα των cfDNA και BNP. Δώδεκα ώρες μετά την έγχυση παρατηρήθηκε σημαντική πτώση των επιπέδων του cfDNA ($P = 0.028$) σε 15 από 19 ασθενείς, ενώ στους 12 εξ αυτών σημειώθηκε μείωση άνω των 50% ενώ υπήρξε συσχέτιση με τη βελτίωση στους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες, γεγονός που δείχνει ότι το cfDNA είναι δείκτης μυοκαρδιακής λειτουργικότητας. [96]

Το 2020 οι *Krychtiuk KA* και συν. προσπάθησαν να συγκρίνουν τα κυκλοφορούντα επίπεδα του cfDNA σε 90 ασθενείς με σοβαρή οξεία καρδιακή ανεπάρκεια που νοσηλεύτηκαν σε μονάδα εντατικής νοσηλείας και σε 109 ασθενείς με χρόνια σταθερή ΚΑ. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 64 έτη και η μέση τιμή των επιπέδων NTproBNP ήταν 4986 pg/ml. Από τα αποτελέσματα, τα υψηλότερα επίπεδα cfDNA ανευρέθηκαν σε ασθενείς που απεβίωσαν μέσα σε διάστημα 30 ημερών μετά την νοσηλεία στην καρδιολογική μονάδα ενώ οι ασθενείς που βρίσκονταν στο τεταρτημόριο με τα πιο υψηλά επίπεδα διέτρεχαν 3.4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για θνητότητα, ανεξάρτητα από τα επίπεδα NTproBNP. ($P=0.002$). Επίσης οι ασθενείς αυτοί σε

σύγκριση με τους ασθενείς με χρόνια ΚΑ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ($P < 0.005$). [97]

Άξια αναφοράς είναι η χρήση του cfDNA στον έλεγχο ασθενών που είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση καρδιάς και πιο συγκεκριμένα του cfDNA που προέρχεται από κύτταρα της καρδιάς του δωρητή (donor derived aka dd-cfDNA). Ο *de Vlamicnk* και συν. διεξήγαγαν μια προοπτική μελέτη σειράς ερευνώντας την ικανότητα του dd-cfDNA να ανιχνεύσει την αλλογενή απόρριψη μεταμόσχευσης καρδιάς. Αυτή η μελέτη συμπεριέλαβε 65 ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση καρδιάς. Στα αποτελέσματα φάνηκε ότι σε ασθενείς χωρίς απόρριψη, την πρώτη μέρα μετά τη μεταμόσχευση τα επίπεδα του dd-cfDNA ήταν υψηλά αλλά σταδιακά μειώθηκαν σε φυσιολογικές τιμές μέσα σε μια εβδομάδα και παρέμειναν σταθερά τον πρώτο χρόνο. Από την άλλη, σε ασθενείς με οξεία κυτταρική απόρριψη ή απόρριψη λόγω αντισωμάτων, τα επίπεδα παρέμειναν υψηλά για μεγάλο χρονικό διάστημα και από τις καμπύλες τιμών, η τιμή 0.83 ορίστηκε ως η τιμή αναφοράς για τη διάγνωση της οξείας απόρριψης μετά μεταμόσχευσης καρδιάς, με ποσοστό ευαισθησίας 58% και ειδικότητας 93% για ανίχνευση μέτριας-σοβαρής απόρριψης ($>2R/3A$ σύμφωνα με τα κριτήρια ISHLT), χωρίς ωστόσο να μπορεί να διακρίνει το είδος της απόρριψης. [98]

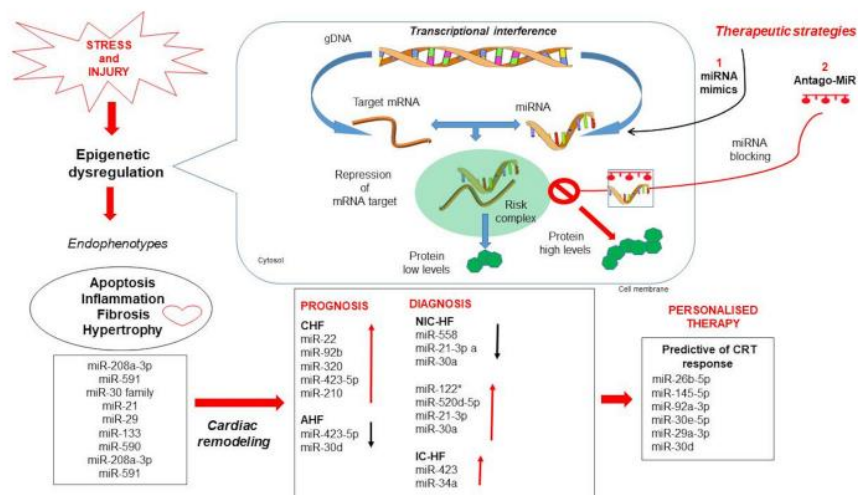
Παρόμοια μελέτη του *Khush* και της ομάδας του έδειξε ότι τα επίπεδα του dd-cfDNA διέφεραν σημαντικά μεταξύ ασθενών με ή χωρίς οξεία απόρριψη του μοσχεύματος καθώς ο μέσος όρος των τιμών του dd-cfDNA σε ασθενείς με οξεία απόρριψη ήταν σημαντικά υψηλότερος από τα επίπεδα των ασθενών χωρίς απόρριψη που σταδιακά μειώθηκαν. [99] Επίσης μια πολυκεντρική μελέτη το 2020 που χρησιμοποίησε το τεστ απόρριψης βασισμένο σε DNA, περιείχε 241 ασθενείς από 7 κέντρα μεταμόσχευσης καρδιάς και ανέλυσε 624 δείγματα από ενδομυοκαρδιακές βιοψίες. Η μελέτη αυτή απέδειξε ότι τα χαμηλά επίπεδα του dd-cfDNA έχουν υψηλή

αρνητική προγνωστική αξία για οξεία απόρριψη μוסχεύματος, τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά. [100]

7.2 microRNAs (miRNAs)

Τα microRNAs είναι μια κατηγορία εξελικτικά συντηρημένων, μικρών, μη κωδικοποιών RNAs με μήκος από 20 έως 25 νουκλεοτίδια και ο ρόλος τους είναι η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης στις περισσότερες κυτταρικές διεργασίες όπως διαφοροποίηση, απόπτωση και κυτταρικό θάνατο.[101] Έχει αναγνωριστεί η ικανότητα τους να καθορίζουν την καρδιακή αναδιαμόρφωση μέσω της ρύθμισης του μεγέθους και σχήματος του μυοκαρδιακού κυττάρου καθώς και ρύθμισης του δυναμικού ενεργείας και μιτοχονδριακής λειτουργίας.

Η ένταξη των miRNA στην κλινική πράξη μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση και τη διαστρωμάτωση κινδύνου του ασθενούς με καρδιακή ανεπάρκεια. Τα miRNA μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως θεραπευτικοί στόχοι χορηγώντας ολιγονουκλεοτιδικούς αναστολείς (anti-miRs) και μιμητές miRNA. Αναλυτικά, τα anti-miRs έχουν σχεδιαστεί για να στοχεύουν άμεσα συγκεκριμένο miRNA που σχετίζεται με ασθένεια με αποτέλεσμα την θετική ανατροφοδότηση στη ρύθμιση της πρωτεϊνικής έκφρασης. Προσλαμβάνονται αποτελεσματικά από διάφορους ιστούς μετά από συστηματική χορήγηση και είναι καλά ανεκτά χωρίς τοξικότητα. Αντίθετα, οι μιμητές των miRNA μπορούν να ενισχύσουν την κατασταλτική λειτουργία των miRNA στους στόχους τους οδηγώντας σε μείωση της πρωτεΐνης (**εικόνα 7**)[102] υποδηλώνοντας μια χρήσιμη στρατηγική για την αναστολή της εξέλιξης της νόσου. Με αναλύσεις που βασίζονται σε υγρά, διάφορα παθολογικά προφίλ έκφρασης miRNA έχουν συσχετιστεί με την έναρξη της καρδιακής ανεπάρκειας και την απόρριψη αλλομοσχεύματος, γεγονός που υποδηλώνει ότι είναι χρήσιμοι διαγνωστικοί και προγνωστικοί βιοδείκτες.[103,104]



Εικόνα 7. Βασικοί μηχανισμοί και ο ρόλος των mi-RNAs στην προχωρημένη ΚΑ

(Ανατύπωση από: De Rosa S et al. Transcoronary concentration gradients of circulating microRNAs in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1000–10.)

Σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2014 μετρήθηκαν τα επίπεδα 180 miRNAs με q RT-PCR σε 30 ασθενείς με σταθερή χρόνια ΚΑ και σε 30 υγιείς. Από τα αποτελέσματα αναδείχθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της θετικής ανατροφοδότησης της ρύθμισης miR-423-5p, miR-320a, miR-22 και miR-92b και των αυξημένων επιπέδων νατριουρητικών πεπτιδίων που ανευρέθηκαν στους 30 ασθενείς με χρόνια συστολική ΚΑ έναντι των μαρτύρων, υποδηλώνοντας την προστιθέμενη προγνωστική αξία των μορίων αυτών στη διάγνωση και διαστρωμάτωση κινδύνου. [105]

Η Seronde και συν. διεξήγαγαν μία μελέτη σειράς μελέτησε 294 ασθενείς με οξεία δύσπνοια, 236 εκ των οποίων είχαν απορρυθμιση ΚΑ και 44 ασθενείς με χρόνια ΚΑ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα επίπεδα των miR-126 miR-423-5p στο πλάσμα των ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ήταν χαμηλότερα σε σχέση με ασθενείς που είχαν δύσπνοια οφειλόμενη σε μη καρδιακά αίτια. ($p < 0.001$). Επίσης τα επίπεδα του miR-423-5p ήταν χαμηλότερα σε ασθενείς που επανανοσηλεύτηκαν απ ότι σε ασθενείς που δεν νοσηλεύτηκαν. ($p =$

0.0001) Τέλος, οι ασθενείς με τα χαμηλότερα επίπεδα του συγκεκριμένου μορίου βρίσκονταν σε μεγαλύτερο κίνδυνο θνητότητας ($p = 0.02$). Επομένως τα χαμηλά επίπεδα του miR-423-5p σχετίζονται με πτωχότερη πρόγνωση στην οξεία ΚΑ.[106]

Μια άλλη προοπτική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2017 περιείχε ένα σύνολο 96 ασθενών με οξεία απορρυθμισμένη ΚΑ οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για 1 έτος. Σε αυτούς μελετήθηκαν τα επίπεδα του miR-30d και καταληκτικό σημείο ήταν η θνητότητα όλων των αιτιών. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι τα επίπεδα ήταν σαφώς χαμηλότερα σε ασθενείς που απεβίωσαν μέσα σε ένα έτος σε σχέση με αυτούς που επέζησαν, αναδεικνύοντας ότι τα χαμηλά επίπεδα miR-30d ορού μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικός βιοδείκτης θνητότητας από όλες τις αιτίες μέσα σε ένα έτος σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. [107]

Επιπλέον, μελέτη προσπάθησε να δείξει τυχόν ρόλο του miR-210 που αυξάνεται σε συνθήκες υποξίας σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ (κατηγορία NYHA III και IV). αρχικά είχαν γίνει πειραματικές μετρήσεις σε πειραματόζωα με ΚΑ, όπου απαντήθηκαν υψηλά επίπεδα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Στη συνέχεια σε 39 ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ ανευρέθηκαν αυξημένα επίπεδα του miR-210 στο πλάσμα και συγκεκριμένα σε μονοπύρηνια κύτταρα που απομονώθηκαν στο πλάσμα αυτών. σε σχέση με τα μη (τάξη NYHA II) και μάρτυρες. Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα miR-210 συσχετίστηκαν με τις συγκεντρώσεις BNP στο πλάσμα στην επακόλουθη επίσκεψη στο νοσοκομείο 3 μήνες αργότερα, αποδεικνύοντας τον χρήσιμο ρόλο στην πρόβλεψη κακής πρόγνωσης των ασθενών με σοβαρή ΚΑ. [108]

Για πρώτη φορά, ορισμένοι συγγραφείς ερεύνησαν τον πιθανό διαγνωστικό ρόλο των miRNAs τόσο στο πλάσμα όσο και σε ορισμένα περιφερικά αιμοσφαίρια για τη διάκριση της μη ισχαιμικής ΚΑμΚΕ (n=53) έναντι υγιών μαρτύρων (n=39). Αποτελέσματα από αυτή τη μελέτη ανέδειξε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της μείωσης της ρύθμισης miR-558 και ανοδική ρύθμιση των miR-122* και miR-520d-5p σε ασθενείς με

ΚΑμΚΕ υποδηλώνοντας τη χρησιμότητά τους στη διάκριση της καρδιακής ανεπάρκειας όταν χρησιμοποιούνται ως μεμονωμένοι δείκτες. [109] Αξιοσημείωτα, δύο ανεξάρτητες μελέτες εντόπισαν μια ομάδα miRNAs ικανών να διακρίνουν το την ΚΑμΚΕ από ασθενείς με ΚΑδΚΕ.[110,111] Πιο συγκεκριμένα, σε μια μεγάλη μελέτη σειράς που διεξήχθη (n=176), οι *Wong et al* παρατήρησαν ότι η αυξημένη έκφραση των miR 125a-5p, miR-550a-5p, miR-638 καθώς και μείωση του miR-190a μπορεί να διακρίνει την ΚΑμΚΕ από τους ασθενείς με ΚΑδΚΕ με μεγάλη διακριτική δύναμη από αυτή που υποδηλώνει το NT-proBNP , δείχνοντας υπεροχή των πρώτων στη διαφορική διάγνωση. [110]

Σε μια πιο μεγάλη ομάδα που μελετήθηκε (n=225) από τους Watson CJ et.al, αναφέρθηκε ότι η διαγνωστική αξία του BNP θα μπορούσε να βελτιωθεί συνδυάζοντας τα εξής miRNAs: miR-328, miR-30c, miR-221 και miR-375. Αναλυτικά, το miR-328 εμφάνισε υπερέκφραση ενώ τα miR-375, miR-221 και miR-30c ήταν πιο μειωμένα σε ΚΑμΚΕ σε σχέση με ΚΑδΚΕ. [111]

Επιπλέον, οι *Sucharov et al* [112] απέδειξαν ότι μειωμένη ρύθμιση των miR-208a-3p, miR-591, miR-208a-3p, miR 208b-3p, miR-21-5p και 199a-5p, καθώς και ανοδική ρύθμιση του miR-1-3p σε βιοπτικούς ιστούς που απομονώθηκαν από ασθενείς DCM και IDC, μπορεί να είναι προγνωστική για ευνοϊκή ανάστροφη αναδιαμόρφωση ως απόκριση σε θεραπεία με β-αναστολείς στους 3 ή 12 μήνες σε σχέση με τους μη ανταποκρινόμενους. [113,114]

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι *Marfella et al* [115] βρήκαν υψηλότερα επίπεδα miR-26b-5p, miR-145-5p, miR-92a-3p, miR-30e-5p και miR 29a-3p σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν σε θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού με CRT σε σχέση με μη ανταποκριθέντες, προτείνοντας τους ως χρήσιμους προγνωστικούς βιοδείκτες. Επιπλέον, οι *Melman et al* έδειξαν αυξημένα επίπεδα του miR-30d σε δείγμα πλάσματος του στεφανιαίου κόλπου του, καθιστώντας το πιθανό βιοδείκτη χρήσιμο να

διακρίνει τους ασθενείς που θα ανταποκριθούν έναντι των ασθενών που δεν ανταποκρίνονται στη CRT εμφύτευση βηματοδότη, λόγω του λειτουργικού ρόλου στην προσαρμοστική υπερτροφία. [116]

Πίνακας 5. Παραδείγματα κλινικών μελετών για cfDNA και miRNAs στην προχωρημένη ΚΑ

cfDNA [96]	19 ασθενείς με ισχαιμική ΚΑ πριν και 12 ώρες μετά την ενδοφλέβια λήψη λεβοσιμεντάνης	πλάσμα	qPCR	cfDNA ήταν σημαντικά μειωμένο σε ασθενείς που είχαν λάβει λεβοσιμεντάνη IV
Μιτοχondριακό DNA (mtDNA) [97]	90 ασθενείς με οξεία ΚΑ vs 109 ασθενείς με σταθερή χρόνια ΚΑ	πλάσμα	qPCR	Υψηλότερα επίπεδα mtDNA σχετίστηκαν με θνητότητα σε ασθενείς με σοβαρή, οξεία ΚΑ
miRNAs [105]	30 ασθενείς σταθεροί με χρόνια ΚΑ vs 30 υγιών (ομάδα ελέγχου)	πλάσμα	qPCR	Υψηλότερα επίπεδα του miR-423-5p , miR-320a , miR-22 miR-92b μπορεί να είναι διαγνωστικοί βιοδείκτες χρόνιας ΚΑ
miRNAs [106]	236 ασθενείς με οξεία ΚΑ και 58 ασθενείς χωρίς οξεία ΚΑ vs 44 ασθενών με σταθερή, χρόνια ΚΑ	πλάσμα	qPCR	Χαμηλά επίπεδα ως τιμή αναφοράς miR-423-5p σχετίστηκαν με πτωχή πρόγνωση σε οξεία ΚΑ
miRNAs [107]	96 ασθενείς με οξεία ΚΑ και παρακολούθηση για 1 έτος	ορός	qPCR	Χαμηλότερα επίπεδα miR-30d ήταν ισχυρός προγνωστικός δείκτης θνητότητας σε ασθενείς με οξεία ΚΑ
miRNAs [108]	13 ασθενείς με συμφορητική ΚΑ έναντι 6 υγιών	Κυκλοφορούντα μονοπύρηνια κύτταρα	qPCR	Τα επίπεδα του MiR-210 εμφάνισαν υπερέκφραση σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ(NYHA III,IV) σε σύγκριση με ασθενείς σταδίου II κατά NYHA
miRNAs [109]	53 ασθενείς με μη ισχαιμική ΚΑμΚΕ έναντι 39 υγιών (ομάδα ελέγχου)	ερυθροκύτταρα	Geniom Biochip miRNA Homo sapiens array, Agilent miRNA microarray	Μειωμένη έκφραση του miR-558 και υπερέκφραση του miR-122 miR-520d-5p μπορεί να διακρίνει ασθενείς με ΚΑμΚΕ
miRNAs [110]	39 ασθενείς με ΚΑμΚΕ και 19 ασθενείς με ΚΑδΚΕ έναντι 28 υγιών ατόμων	πλάσμα	miRCURY LNA microRNA Arrays	Υπερέκφραση του miR-125a-5p , miR-550a-5p , miR-638 και υποέκφραση του miR-190a μπορεί να διακρίνει ασθενείς με ΚΑμΚΕ από ασθενείς με ΚΑδΚΕ
miRNAs [111]	90 ασθενείς με ΚΑμΚΕ και 90 ασθενείς με ΚΑδΚΕ έναντι 90 υγιών ατόμων	πλάσμα	Taqman miRNA arrays	Η διαφορετική έκφραση του miR-328 , miR-30c , miR-221 , miR-375 μπορεί να διακρίνει ασθενείς με ΚΑμΚΕ από ασθενείς με ΚΑδΚΕ
miRNAs [112]	23 ασθενείς με μη ισχαιμική ΚΑ και 41 ασθενείς με ισχαιμική ΚΑ έναντι 11 υγιών ατόμων	πλάσμα	qPCR	Η υπερέκφραση των ζευγών mi-423/miR-34a και miR-21-3p/mi3-30a μπορεί να διακρίνει την ισχαιμική ΚΑ από τη μη ισχαιμική
miRNAs [115]	81 ασθενείς με ΚΑ που υπεβλήθησαν σε εμφύτευση CRT σε σύγκριση με 15 υγιείς	πλάσμα	qPCR	Η υπερέκφραση του miR-26b-5p , miR-145-5p , miR-92a-3p , miR-30e-5p , miR-29a-3p σχετίστηκε με ανάστροφη αναδιαμόρφωση σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν σε θεραπεία με CRT.
miRNAs [116]	52 ασθενείς με ΚΑμΚΕ που υπεβλήθησαν σε εμφύτευση CRT έναντι 29 υγιών ατόμων	πλάσμα	qPCR	Η υπερέκφραση του miR-30d σχετίστηκε με αλλαγές στην αρχιτεκτονική της αριστερής κοιλίας μετά την θεραπεία με CRT.

Κεφάλαιο 8 - Πρωτεΐνες υπό μελέτη με ομικές τεχνολογίες (πρωτεομική)

Οι βιοτράπεζες, γνωστές και ως κέντρα βιολογικών πόρων, συλλέγουν, αποθηκεύουν και επεξεργάζονται ανθρώπινα βιολογικά δείγματα, διατηρώντας ταυτόχρονα και τα δεδομένα που συνοδεύουν τα δείγματα αυτά. Με την πρόοδο της τεχνολογίας και της βιοχημείας, με νεότερες, μοριακές πλατφόρμες μπορεί να γίνει ανίχνευση βιοδεικτών που βοηθούν στη διάγνωση και τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε σύνθετα κλινικά σύνδρομα όπως την καρδιακή ανεπάρκεια.

Η αγγειοποιητίνη είναι ένας ενδοθηλιακός παράγοντας που προέρχεται από κύτταρα και ρυθμίζει την διαπερατότητα των αγγείων. Η θρομβοσπονδίνη-2 είναι μια πρωτεΐνη παραγόμενη από ινοβλάστες και εμπλέκεται στη διατήρηση της ακεραιότητας της θεμέλιας ουσίας των μυοκαρδιακών κυττάρων ως απάντηση σε υπερφόρτωση όγκου.[118]

Το 2019 ο *Wells* και η ομάδα του δημοσιεύσαν τα αποτελέσματα μίας μελέτης που με σκοπό την ανακάλυψη βιοδεικτών μέσω αυτοματοποιημένης βιοτράπεζας με πρωτεομική ανάλυση σε δείγματα πλάσματος ασθενών με ή χωρίς ΚΑ. [117] Χρησιμοποιώντας δείγματα από 1315 ασθενείς, εκ των οποίων το 31% είχε ΚΑ, προέκυψαν οι εξής υποψήφιες πρωτεΐνες - βιοδείκτες από μία πλατφόρμα 1.129 πρωτεϊνών: θρομβοσπονδίνη-2, , insulin like growth factor binding protein-6, υποδοχέας IL-17 και αγγειοποιητίνη-2. Τελικά δύο πρωτεΐνες, η αγγειοποιητίνη-2 και η θρομβοσπονδίνη-2 (TSP-2) σχετίσθηκαν με ΚΑ σε 3 διαφορετικές, τυχαιοποιημένες μελέτες σειράς. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη STRATIFY (Improving Heart Failure Risk Stratification in the ED) καταγράφηκαν 852 ασθενείς με δύσπνοια που είχαν επισκεφτεί το ΤΕΠ. Το 48% είχε οξεία ΚΑ. Συγκεντρώσεις της αγγειοποιητίνη και θρομβοσπονδίνης ήταν σημαντικά αυξημένες στους ασθενείς αυτούς. ($p < 0.001$). Ακόμα

και μετά την προσθήκη άλλων παραγόντων, παρέμεναν ανεξάρτητα συνδεδεμένοι με την οξεία ΚΑ. Επίσης βελτίωσαν τη διάκριση των ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, ενισχύοντας την διάγνωση των κλινικών σκορ με ή χωρίς τη χρήση των BNP's ($p = 0.02$ και $p < 0.0001$ αντίστοιχα). Σε ασθενείς με επίπεδα $BNP > 100$ pg/ml, οι οποίοι δεν μπορούσαν να ταξινομηθούν με βάση αυτό, τα επίπεδα των βιοδεικτών αυτών παρείχαν προσθετική διαγνωστική αξία. Σε μία άλλη μελέτη σειράς με δείγμα 768 ατόμων, και οι δύο βιοδείκτες προέβλεψαν την ανάπτυξη ΚΑ σε 185 ασθενείς, με μέσο διάστημα παρακολούθησης τα 20 έτη. Οι τιμές στην αρχική μέτρηση ήταν υψηλότερες σε ασθενείς που εμφάνισαν ΚΑ συγκριτικά με αυτούς που δεν εμφάνισαν. ($p < 0.001$) Σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ που ήταν υποψήφιοι για εμφύτευση LVAD ή μεταμόσχευση καρδιάς μετρήθηκαν τα κυκλοφορούντα επίπεδα της αγγειοποιητίνης και της θρομβοσπονδίνης-2 πριν και μετά. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση των επιπέδων και των δύο βιοδεικτών καθώς και μείωση του NT-proBNP ($p < 0.001$ όλα) μετά μεταμόσχευσης καρδιάς. Το ίδιο παρατηρήθηκε και μετά την εμφύτευση LVAD. Σε άλλη μελέτη που συμπεριέλαβε 101 ασθενείς με ΚΑμΚΕ και σε 17 υγιείς (ομάδα ελέγχου), μετρήθηκε η θρομβοσπονδίνη-2 και καταληκτικό σημείο ήταν η θνητότητα όλων των αιτιών. Τα επίπεδα της βρέθηκαν πολύ υψηλότερα στον ορό των ασθενών με ΚΑμΚΕ απ'ότι στους υγιείς. Επίσης οι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα TSP-2 είχαν προχωρημένη ΚΑ κατά NYHA (III και IV) σε σχέση με την ομάδα ασθενών που είχε συγκριτικά χαμηλότερα επίπεδα (NYHA I και II). (2.26 vs. 1.76, $P = 0.004$). Τα κυκλοφορούντα επίπεδα της TSP-2 ήταν σημαντικά συνδεδεμένα με τα επίπεδα των BNP's στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Τέλος, με την ανάλυση Kaplan-Meier το γκρουπ ασθενών με ΚΑμΚΕ και υψηλή TSP-2 είχε πτωχότερη επιβίωση σε σχέση με το γκρουπ με χαμηλότερα επίπεδα ($P = 0.045$). [119]

V. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η έγκαιρη διάγνωση της προχωρημένης καρδιακής ανεπάρκειας καθώς και η διαστρωμάτωση κινδύνου στους ασθενείς αυτούς είναι ζωτικής σημασίας καθώς θα καθορίσει την θεραπευτική τους πορεία. Σύμφωνα με τα επιδημιολογικά στοιχεία η διάγνωση πολύ συχνά διαφεύγει και η καθυστέρηση της έχει ως αποτέλεσμα την πτωχότερη επιβίωση και ποιότητα ζωής ασθενών με προχωρημένη ΚΑ. [33,36] Τα νατριουρητικά πεπτίδια που χρησιμοποιούνται καθημερινά στην κλινική πράξη για τη διάγνωση της οξείας ΚΑ και τη διαφορική διάγνωση της δύσπνοιας που οφείλεται σε απορρύθμιση [44,45], έχουν γραμμική συσχέτιση με τη λειτουργική ταξινόμηση της ΚΑ. Ωστόσο υπάρχουν πολλές κλινικές οντότητες που επηρεάζουν τα επίπεδα των BNP [47,48] περιορίζοντας την ειδικότητα για ανίχνευση ασθενών με προχωρημένη ΚΑ.

Η γαλεκτίνη-3, βιοδείκτης μυοκαρδιακής ίνωσης φάνηκε να δίνει λύση στο παραπάνω πρόβλημα, μέσα από μια σειρά μελετών [52,53,54] καθώς αυξάνει την διακριτική ικανότητα των BNP καθώς και την προγνωστική τους. Σύμφωνα με στατιστικές καμπύλες, αύξηση της κατά 15% από την αρχική τιμή ή η τιμή της υψηλή (>17.6 ng/ml) [53,54,55] σε συνδυασμό με τιμή των BNP > 500 pg/mL προ εξιτηρίου σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ είναι ισχυρός δείκτης θνητότητας και επανανοσηλείας. Επίσης τα υψηλά επίπεδα της γαλεκτίνης μπορούν να προβλέψουν μεγαλύτερο κίνδυνο θνητότητας σε ασθενείς που φέρουν VAD και είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση καρδιάς. [56,57]. Σε ασθενείς σταδίου III,IV κατά NYHA, ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για θνητότητα και ανάγκη για μεταμόσχευση καρδιάς αποδείχθηκαν μέσα από μία πληθώρα μελετών οι δείκτες μυοκαρδιακής ίνωσης και φλεγμονής και ιδίως ο ST2 [60,62,63], ο GDF-15 [69,70], η hs-CRP [71,72,73] και το ουρικό οξύ [74,75]. Ασθενείς σταδίου III, IV κατά NYHA και με άλλες κλινικές συννοσηρότητες, όταν εμφάνισαν υψηλά επίπεδα των δεικτών αυτών, είτε κατά την εισαγωγή ή κατά το εξιτήριο από νοσηλεία τους, είχαν

αυξημένο κίνδυνο θνητότητας και επανανοσηλειών που κυμαίνονταν από ένα μήνα μέχρι και ένα έτος μετά. [68,71], με τον GDF-15 να είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης για μακροχρόνια θνητότητα[70]. Επιπροσθέτως η παρουσία ενός από τους παραπάνω δείκτες βελτίωσε σημαντικά την διάκριση ασθενών με προχωρημένη ΚΑ.

Δείκτες ενεργοποίησης του νευροορμονικού συστήματος, όπως η κοπεπτίνη και η αδρενομεδουλίνη αποδείχθηκαν εξίσου ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες που προβλέπουν θάνατο ή ανάγκη για μεταμόσχευση καρδιάς ή εμφύτευση LVAD σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ ενώ συσχετίστηκαν με δείκτες αιμοδυναμικής διαταραχής ή συμφόρησης.[76,80] Αυτό υποδηλώνει ότι η βελτίωση στην καρδιακή παροχή μέσω αυτών των θεραπειών, σταδιακά μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ενεργοποίηση του νευροορμονικού άξονα, δηλώνοντας τη θετική επίδραση τους στην προχωρημένη ΚΑ. [76,77]. Επομένως η εκτίμηση των επιπέδων bioADM και της κοπεπτίνης ίσως είναι ένας εύκολα εφαρμόσιμος δείκτης για αναγνώριση ασθενών με υποτροπιάζουσα συμφόρηση και υψηλότερο ρίσκο πρώιμων επανανοσηλειών.[81].

Βιοδείκτες νεφρικής βλάβης παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες που βοηθούν στην λήψη αποφάσεων για ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ αναγνωρίζοντας αυτούς με νεφρική βλάβη. Η νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου κατά τη χρονική περίοδο της εμφύτευσης LVAD σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση, με μία μέση επιβίωση λιγότερη των 3 εβδομάδων[84]. Συνεπώς η χρόνια νεφρική νόσος θεωρείται σχετική αντένδειξη για εμφύτευση LVAD και η χρόνια αιμοκάθαρση θεωρείται απόλυτη αντένδειξη. Η μη αναστρέψιμη νεφρική δυσλειτουργία θα καθορίσει υποψηφίους που θα χρειαστούν μεταμόσχευση καρδιάς και νεφρών.[85] Η ανίχνευση υψηλών επιπέδων NGAL στο πλάσμα είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης χειρότερης βραχυχρόνιας έκβασης και πρόγνωσης σε ασθενείς με οξεία ΚΑ και προβλέπει τη θνητότητα σε 30 ημέρες σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ, με ή χωρίς νεφρική βλάβη ενώ είναι ισχυρός δείκτης θνητότητας από τους άλλους νεφρικούς δείκτες όπως κρεατινίνη και eGFR. [86,87].

Ακόμα τα επίπεδα NGAL σχετίζονται με την βαρύτητα της ΚΑ και την αιμοδυναμική βελτίωση μετά την εμφύτευση VAD. Έτσι φαίνεται ότι η NGAL θα μπορεί να χρησιμοποιείται στην εξέταση ρουτίνας για ασθενείς υποψήφιους για εμφύτευση LVAD ως θεραπεία, καθώς οι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα χρειάζονται υποστήριξη με LVAD.[88,89] Όσον αφορά στη συστατική, διάφορες μελέτες [92,93,94] ανέδειξαν ότι ο συνδυασμός της μαζί με τα BNP στην κλινική πράξη είναι μείζονος σημασίας καθώς διακρίνει τους ασθενείς που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο δυσμενούς έκβασης κατά το εξιτήριο τους από το νοσοκομείο και συνεπώς θα πρέπει να παρακολουθούνται αυστηρά προς αποφυγή ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων. Ακόμα και σε ασθενείς με φυσιολογικές τιμές κρεατινίνης, βελτιώνει σημαντικά την διαστρωμάτωση κινδύνου όταν συνδυάζεται με τα NT-pro BNP. [93,94].

Νεότεροι μοριακοί βιοδείκτες όπως το cfDNA μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο ως διαγνωστικός και προγνωστικός δείκτης [96], ειδικά σε συνδυασμό με τα BNP [97] αλλά και ως θεραπευτικός στόχος στην προχωρημένη ΚΑ. [95]. Ενίοτε τα dd-cfDNA μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σε έλεγχο ασθενών που είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση καρδιάς, ανιχνεύοντας την πιθανότητα οξείας απόρριψης μοσχεύματος, νωρίτερα από την ενδομυοκαρδιακή βιοψία. [98,99,100]. Διάφορα miRNAs βρέθηκαν αυξημένα σε πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια ανάλογα με το κλινικό στάτους τους κατά NYHA. [110,111]. Αντίστροφα, μειωμένη έκφραση ορισμένων miRNAs μπορεί να έχουν προγνωστική αξία για την αναδιαμόρφωση σε ασθενείς που ανταποκρίνονται σε θεραπεία με β-αναστολείς.[112] Η αναγνώριση των μοριακών οδών που οδηγούν στην αναδιαμόρφωση είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη νέων θεραπειών χρήσιμων σε πρώιμα στάδια της καρδιακής ανεπάρκειας με στόχο την καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου, τη αποκατάσταση της δομής και λειτουργίας των μυοκυττάρων και την ανάκαμψη του μυοκαρδίου. Αυτό θα περιόριζε πιθανώς την εξέλιξη της προχωρημένης

ΚΑ ενώ θα συνέβαλλε στη διαστρωμάτωση κινδύνου και την κατάταξη των υποψηφίων για εμφύτευση LVAD ή μεταμόσχευσης καρδιάς.[113,114]

Με την εξέλιξη της βιοτεχνολογίας και έχοντας στη διάθεση τους οι επιστήμονες βιοτράπεζες και την πρωτεομική ανάλυση τους, η αγγειοποιητίνη-2 και η θρομβοσπονδίνη-2 προστέθηκαν στους βιοδείκτες καθώς ανιχνεύθηκαν σε δείγματα ασθενών που έπασχαν από καρδιακή ανεπάρκεια και αποδείχθηκε ότι βελτιώνουν τη διακριτική ικανότητα των BNP για την αναγνώριση των ασθενών με οξεία και χρόνια ΚΑ. Και οι δύο δείκτες σημείωσαν σημαντική μείωση μετά την εμφύτευση LVAD ή μεταμόσχευση καρδιάς. Επομένως θα μπορούσαν να παράσχουν χρήσιμες πληροφορίες για την κατάλληλη στιγμή έναρξης προχωρημένων θεραπειών σε ασθενείς με ΚΑ τελικού σταδίου. [118,119]

VI. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πολυπλοκότητα του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας και η μεγάλη ετερογένεια των σημείων και συμπτωμάτων της καθιστούν δυσχερή τη διάκριση των ασθενών που βρίσκονται στο τελικό στάδιο ΚΑ και χρήζουν προηγμένης θεραπείας και αντιμετώπισης με έναν μόνο βιοδείκτη, όπως τα BNP. Συνεπώς μια ευρύτερη προσέγγιση που συνδυάζει τη διαγνωστική και προγνωστική αξία διαφορετικών βιοδεικτών που έχουν συνεργικό ρόλο μπορεί να καθορίσει έναν πρακτικό, κλινικό αλγόριθμο που θα εφαρμόζεται εύκολα και θα αναγνωρίζει έγκαιρα και με ακρίβεια το παθοφυσιολογικό στάδιο της νόσου παρέχοντας βοήθεια στον κλινικό ιατρό για καλύτερο σχεδιασμό αποτελεσματικών θεραπευτικών σχημάτων και την πρώιμη παραπομπή του ασθενούς με προχωρημένη ΚΑ σε ειδικά κέντρα για περαιτέρω αντιμετώπιση.

Η προγνωστική αξία των δεικτών έχει μελετηθεί εκτενώς εν αντιθέσει με την συμβολή τους σε θεραπεία, για την οποία η βιβλιογραφία παραμένει πτωχή. Ως εκ τούτου, στο μέλλον οι κλινικές δοκιμές θα πρέπει να σχεδιαστούν με πυρήνα τους βιοδείκτες αυτούς που θα μπορούν να ανιχνεύσουν δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες πρώιμα για πληρέστερη και αποτελεσματικότερη θεραπεία. Η προσπάθεια ήδη έχει αρχίσει με την μελέτη των microRNAs οι οποίοι μελετώνται και ως πιθανοί θεραπευτικοί παράγοντες.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bozkurt et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure J Card Fail. 2021 Mar 1:S1071-9164(21)00050-6.
2. Groenewegen A, et al. Epidemiology of heart failure Eur J Heart Fail 2020; 22:1342–1356 doi: 10.1002/ejhf.1858
3. Roger, V.L., et al., Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation, 2011. 123(4): p. e18-e209.
4. Mosterd, A. and A.W. Hoes, Clinical epidemiology of heart failure. Heart, 2007. 93(9): p. 1137-46.
5. Redfield, M.M., et al., Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. Jama, 2003. 289(2): p. 194-202.
6. Heart Failure Policy Network 2020, Heart Failure policy and practice in Europe : Greece. London: HFPN
7. Conrad N, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals Lancet 2018; 391: 572–80 doi: 10.1016/S0140-6736(17)32520-5
8. Mamas M. 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: 1095–1104
9. Maggioni, A.P., et al., EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESCHF Pilot). Eur J Heart Fail, 2013. 15(7): p. 808-17.
10. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) public use data files. Accessed April 1, 2020. <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>
11. Heidenreich P, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association Circ Heart Fail. 2013;6:606-619 doi: 10.1161/HHF.0b013e318291329a.
12. Comín-Colet, et al Impact of non-cardiovascular comorbidities on the quality of life of patients with chronic heart failure: a scoping review. Health Qual Life Outcomes 2020 Oct 7;18(1):329. doi: 10.1186/s12955-020-01566-y.
13. McDonagh TA, Metra M, et al. Eur Heart J 2021; 42: 3599–3726, ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure
14. Bozkurt et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure J Card Fail. 2021 Mar 1:S1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022
15. Javed Butler ¹, Stefan D Anker ^{2,3}, Milton Packer ^{4,5} Redefining Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction JAMA 2019; 322: 1761-2 doi: 10.1001/jama.2019.15600.
16. R. E. Klabunde, “Cardiovascular Physiology Concepts,” 2nd Edition, Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer, Philadelphia, 2012, 243 p.

17. Davie, A.P., et al., Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *Qjm*, 1997. 90(5): p. 335-9.
18. Mant, J., et al., Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess*, 2009. 13(32): p. 1-207, iii.
19. Oudejans, I., et al., Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail*, 2011. 13(5): p. 518-27
20. Krum, Abraham. Heart failure *Lancet* 2009;373:941-55 doi: 10.1016/S0140-6736(09)60236-1.
21. Tang W, Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure *Biomarkers Med* 2009; Braunwald, HF Clin NA 2009
22. Westerhof, N. and M.F. O'Rourke, Haemodynamic basis for the development of left ventricular failure in systolic hypertension and for its logical therapy. *J Hypertens*, 1995. 13(9): p. 943-52
23. Filippatos G, C Leche, R Sunga, A Tsoukas, P Anthopoulos Expression of FAS adjacent to fibrotic foci in the failing human heart is not associated with increased apoptosis, *Am J Physiol* 1999;277:H445-51 doi: 10.1152/ajpheart.1999.277.2.H445.
24. Triposkiadis F, George Karayannis, Grigorios Giamouzis, John Skoularigis, George Louridas, Javed Butler. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications, *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1747-62 doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.015.
25. Lassus et al. *Eur Heart J* 2010;31:2791–98; 6. Metra et al. *Clin Res Cardiol* 2012;101:663–72;
26. McMahon EG. Recent studies with eplerenone, a novel selective aldosterone receptor antagonist *Current Opinion Pharmacol*. 2001;1:190-196. doi: 10.1016/s1471-4892(01)00022-4
27. Jean-Claude Tardif, Heart rate as a treatable cardiovascular risk factor *Br Med Bull* 2009;90:71-84. doi: 10.1093/bmb/ldp016
28. Fox K, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease, *J Am Coll Cardiol* 2007;50:823–30 doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.079
29. Stephen J Greene^{1,2}, Robert J Mentz^{1,2}, G Michael Felker^{1,2} Outpatient Worsening Heart Failure as a Target for Therapy: A Review, *JAMA Cardiol* 2018 Mar 1;3(3):252-259. doi: 10.1001/jamacardio.2017.5250.
30. Levin et al. Natriuretic peptides *N Engl J Med* 1998;339:321–8 doi: 10.1056/NEJM199807303390507.
31. Lumsden et al. C-Type Natriuretic Peptide Improves Left Ventricular Functional Performance at Rest and Restores Normal Exercise Responses after Heart Failure *Curr Pharm Des* 2010;16:4080-8;
32. Chen, D., et al., Cytokines and acute heart failure. *Crit Care Med*, 2008. 36(1 Suppl): p. S9-16.
33. Truby LK, et al. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches *JACC Heart Fail*. 2020;8(7):523-536 doi: 10.1016/j.jchf.2020.01.014.
34. Metra M, et al. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology *Eur J Heart Fail* 2007;9(6–7):684–94 doi: 10.1016/j.ejheart.2007.04.003
35. Crespo-Leiro MG, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1505-1535 doi: 10.1002/ejhf.1236

36. Teuteberg JJ, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2019 Annual Report: The Changing Landscape of Devices and Indications *Ann Thorac Surg* 2020;109(3):649-660 doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.12.005.
37. Yancy CW, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239 doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
38. Stevenson LW, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture *J Heart Lung Transplant* 2009;28:535–541, doi: 10.1016/j.healun.2009.02.015
39. . Lip-Bun Tan, Nigel Lewis, Diane Barker, **Definition, Diagnosis, Epidemiology, Etiology and Pathophysiology of Heart Failure**, ,Pages 1-19 Henein MY. *Heart failure in clinical practice*. London: Springer-Verlag London Limited, 2010
40. Young JB. *Clinical management of heart failure*. 3rd ed. West Islip: Professional Communications, Inc., 2009.
41. Norton C, Georgiopolou VV, Kalogeropoulos AP, et al. Epidemiology and cost of advanced heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;54:78–85.
42. van Kimmenade, R.R. and J.L. Januzzi, Jr., Emerging biomarkers in heart failure. *Clin Chem*, 2012. 58(1): p. 127-38.
43. Tang W, *Biomarkers Med* 2009; Braunwald, HF *Clin NA* 2009
44. Maisel et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure *N Engl J Med* 2002;347(3):161-7 doi: 10.1056/NEJMoa020233.
45. McMurray et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–1847
46. Throughton et al, Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis *Eur Heart J* 2014 Jun 14;35(23):1559-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehu090.
47. Wettersten N. Biomarkers for Heart Failure: An Update for Practitioners of Internal Medicine *Am J Med* 2016;129(6):560- 7. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.01.013
48. Januzzi JL, et al. Prognosis value of central venous oxygen saturation in acute decompensated heart failure *Arch Cardiovasc Dis* 2012;105 (1):5-12 doi: 10.1016/j.acvd.2011.10.005.
49. Eduardo R. Perna, Stella M. Macin, Juan P. Cimbaro Canella, Natalia Augier, et al. Ongoing Myocardial Injury in Stable Severe Heart Failure- Value of Cardiac Troponin T Monitoring for High-Risk Patient Identification Sato. *Circulation*. 2001;103:369 (1):40-50
50. Peacock WF, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure, *N Engl J Med* 2008;358(20):2117-26
51. de Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010; 7:1–8.
52. French B, Wang L, Ky B, Brandimarto J, et al. Prognostic value of galectin-3 for adverse outcomes in chronic heart failure. *J Card Fail*. 2016;22(4):256–62. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.10.022> **Elevated galectin-3 levels were associated with increased risk of all-cause mortality, heart transplantation, or VAD placement among participants enrolled in the Penn heart failure study.**
53. van der Velde AR, Gullestad L, Ueland T, Aukrust P, et al. Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH. *Circ Heart Fail*. 2013;6(2):219–26.

54. Feola M, Testa M, Leto L, Cardone M, et al. Role of galectin-3 and plasma B type-natriuretic peptide in predicting prognosis in discharged chronic heart failure patients. *Medicine (Baltimore)* 2016 Jun;95(26):e4014. doi: 10.1097/MD.0000000000004014.
55. Dirk J. A. Lok, Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study, *Clin Res Cardiol* 2010 May;99(5):323-8. doi: 10.1007/s00392-010-0125
56. G Erkilet, Cenk Özpeker, Dietmar Böthig, Frank Krame T et al. The biomarker plasma galectin-3 in advanced heart failure and survival with mechanical circulatory support devices. *J Heart Lung Transplant* 2013 Feb;32(2):221-30. doi: 10.1016/j.healun.2012.11.011.
57. Ellie Coromilas¹ Dynamics and prognostic role of galectin-3 in patients with advanced heart failure, during left ventricular assist device support and following heart transplantation, *BMC Cardiovasc Disord* 2016 Jun 14;16:138. doi: 10.1186/s12872-016-0298-z.
58. O'Meara E, Prescott MF, Claggett B, Rouleau JL, et al. Independent prognostic value of serum soluble ST2 measurements in patients with heart failure and a reduced ejection fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure). *Circ Heart Fail.* 2018;
59. Antoni Bayes-Genis ¹, James L Januzzi ², Hanna K Gaggin ², Marta de Antonio ³, ST2 pathogenetic profile in ambulatory heart failure patients *J Card Fail*, 21 (2015), pp. 355-361 DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.10.014
60. Najjar E, Faxen UL, Hage C, Donal E, Daubert JC, Linde C, et al. ST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction and with death, heart transplantation, or LVAD implantation in heart failure with reduced ejection fraction. *Scand Cardiovasc J.* 2019;53(1):21–7. <https://doi.org/10.1080/14017431.2019.1583363>
61. Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011;4(2):180–7
62. Weinberg EO, Shimp M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau JL, Lee RT. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation.* 2003;107 (5):721-6. doi: 10.1161/01.cir.0000047274.66749.fe.
63. Laura C.van Vark, Prognostic Value of SPRIerial ST2 Measurements in Patients With Acute Heart Failure, *J Am Coll Cardiol* 2017 Nov 7;70(19):2378-2388. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.026.
64. James L Januzzi Jr, Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department), *J Am Coll Cardiol* 2007 Aug 14;50(7):607-13. doi: 10.1016/j.jacc.2007.05.014.
65. Inder S. Anand, Prognostic Value of Soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial, *Circ Heart Fail* 2014 May;7(3):418-26. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001036.
66. Sharma A, Stevens SR, Lucas J, Fiuzat M, Adams KF, Whellan DJ, et al. Utility of growth differentiation factor-15, a marker of oxidative stress and inflammation, in chronic heart failure: insights from the HF-ACTION study. *JACC Heart Fail.* 2017;5(10):724–34
67. Inder S Anand et al Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial, *Circulation* 2010 Oct 5;122(14):1387-95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.928846.
68. Nadia Bouabdallaoui et al, Growth differentiation factor-15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial, *Eur J Heart Fail* 2018 Dec;20(12):1701-1709. doi: 10.1002/ejhf.1301.
69. Sharma A, Stevens SR, Lucas J, Fiuzat M, Adams KF, Whellan DJ, et al. Utility of Growth Differentiation Factor-15, A Marker of Oxidative Stress and Inflammation, in Chronic Heart Failure: Insights From the HF-ACTION Study (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training [HF-ACTION study. *JACC Heart Fail.* 2017.

70. Dirk J Lok et.al, Incremental prognostic power of novel biomarkers (growth-differentiation factor-15, high-sensitivity C-reactive protein, galectin-3, and high-sensitivity troponin-T) in patients with advanced chronic heart failure, *Am J Cardiol* 2013 Sep 15;112(6):831-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.013. Epub 2013 Jun 29.
71. Yuichiro Minami, C-reactive protein level on admission and time to and cause of death in patients hospitalized for acute heart failure, *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2017 Apr 1;3(2):148-156. doi: 10.1093/ehjqcco/qcw054.
72. Güliz Kozdağ, Elevated level of high-sensitivity C-reactive protein is important in determining prognosis in chronic heart failure, *Med Sci Monit* 2010 Mar;16(3):CR156-161.,
73. Chi Cai, High sensitivity C-reactive protein and cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure, *J Geriatr Cardiol* 2014 Dec;11(4):296-302. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2014.04.004.
74. Alessandro Mantovani, Prognostic impact of elevated serum uric acid levels on long-term outcomes in patients with chronic heart failure: A post-hoc analysis of the GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza Cardiaca Heart Failure) trial, *Metabolism* 2018 Jun;83:205-215. doi: 10.1016/j.metabol.2018.02.007. Epub 2018 Mar 29.
75. Stefan D. Anker, Uric Acid and Survival in Chronic Heart Failure. Validation and Application in Metabolic, Functional, and Hemodynamic Staging. *Circulation* 2003 Apr 22;107(15):1991-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000065637.10517.A0.
76. Stanislava Zabarovskaja, Copeptin in Heart Failure, Post-Left Ventricular Assist Device and Post-Heart Transplantation, *Heart Lung Circ* 2017 Feb;26(2):143-149. doi: 10.1016/j.hlc.2016.05.119. Epub 2016 Jul 14.
77. Hans-Dirk Düngen, Verena Tscholl, Prognostic performance of serial in-hospital measurements of copeptin and multiple novel biomarkers among patients with worsening heart failure: results from the MOLITOR study, *ESC Heart Fail.* 2018 Apr; 5(2): 288–296. Published online 2018 Feb 24. doi: 10.1002/ehf2.12231
78. von Haehling S, Filippatos GS, Papassotiriou J et al (2010) Midregional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 12:484–491.
79. Self WH, Storrow AB, Hartmann O, Barrett TW, Fermann GJ, Maisel AS, Struck J, Bergmann A, Collins SP. Plasma bioactive adrenomedullin as a prognostic biomarker in acute heart failure. *Am J Emerg Med Am J Emerg Med*; 2016
80. Jozine M Ter Maaten, Bio-adrenomedullin as a marker of congestion in patients with new-onset and worsening heart failure, *Eur J Heart Fail* 2019 Jun;21(6):732-743. doi: 10.1002/ejhf.1437. Epub 2019 Mar 6.
81. Pandhi P, Maaten JM Ter, Emmens JE, Struck J, Bergmann A, Cleland JG, Givertz MM, Metra M et.al. Clinical value of pre-discharge bio-adrenomedullin as a marker of residual congestion and high risk of heart failure hospital readmission. *Eur J Heart Fail Eur J Heart Fail*; 2020;22:683–691.
82. Ronco C., Haapio M., House A., Anavekar N., Bellomo R. Cardioresenal syndrome., *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1527-1539
83. Damman K., Navis G., Voors A.A. et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J. Card. Fail.* 2007; 13: 599-608
84. Bansal N, Hailpern SM, Katz R, Hall YN, Kurella Tamura M, Kreuter W, et al. Outcomes associated with left ventricular assist devices among recipients with and without end-stage renal disease. *JAMA Intern Med.* 2018
85. Roehm B, Vest AR, Weiner DE. Left Ventricular assist devices, kidney disease, and dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(2):257– 66.
86. Alvelos M, Lourenco P, Dias C, Amorim M, Rema J, Leite AB, et al. Prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2013;165(1):51–5

87. van Deursen VM, Damman K, Voors AA, van der Wal MH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, et al. Prognostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for mortality in patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2014;7(1):35–42
88. Alan S. Maisel Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: The NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial *Eur J Heart Fail* 2011 Aug;13(8):846-51. doi: 10.1093/eurjhf/hfr087.
89. Katherine B. Pronschinske, MS Elsevier, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C for the prediction of clinical events in patients with advanced heart failure and after ventricular assist device placement, , Volume 33, Issue 12, December 2014, Pages 1215-1222
90. Tang WH, Dupont M, Hernandez AF, Voors AA, Hsu AP, FelkerGM, et al. Comparative assessment of short-term adverse events in acute heart failure with cystatin C and other estimates of renal function: results from the ASCEND-HF trial. *JACC Heart Fail.* 2015;3(1):40–9.
91. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, De Gori C, Del Castillo G, Franci B, et al. comparison of neutrophil gelatinase-associated lipocalin versus B-type natriuretic peptide and cystatin C to predict early acute kidney injury and outcome in patients with acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2015;116(1):104–11
92. Rafouli-Stergiou P, Parissis J, Farmakis D, Bistola V, Nikolaou M, Vasiliadis K, et al. Prognostic value of in-hospital change in cystatin C in patients with acutely decompensated heart failure and renal dysfunction. *Int J Cardiol.* 2015;182:74–6
93. Lassus J, Harjola VP, Sund R, Siirila-Waris K, Melin J, Peuhkurinen K, et al. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NTproBNP. *Eur Heart J.* 2007;28(15):1841–7.
94. Gao C, Zhong L, Gao Y, Li X, Zhang M, Wei S. Cystatin C levels are associated with the prognosis of systolic heart failure patients. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(11):565–71.
95. Gogiraju R, Bochenek ML, Schäfer K. Angiogenic endothelial cell signaling in cardiac hypertrophy and heart failure. *Front Cardiovasc Med* 2019;6:20
96. Zaravinos A, Tzoras S, Apostolakis S, et al. Levosimendan reduces plasma cell-free DNA levels in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:180–7.
97. Krychtiuk KA, Wurm R, Ruhittel S, et al. Release of mitochondrial DNA is associated with mortality in severe acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*
98. Sean Agbor-Enoh 1, Yan Wang 2, Ilker Tunc 3, Moon Kyoo Jang 3, Andrew Davis 3, Iwijn De Vlamincq 4, Donor-derived cell-free DNA predicts allograft failure and mortality after lung transplantation *EBioMedicine* 2019 Feb;40:541-553.
99. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Chambers DC, Yusen RD, et al; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant.* 2017
100. Steven D Zangwill , Steven J Kindel , Shriprasad R Deshpande Schroder, Jacob N , Donor fraction cell-free DNA and rejection in adult and pediatric heart transplantation Marc E Richmond , Epub 2019 Nov 29. *J Heart Lung Transplant*
101. Holoch D, Moazed D. Rna-Mediated epigenetic regulation of gene expression. *Nat Rev Genet* 2015;16:71–84.
102. De Rosa S, Eposito F, Carella C, et al. Transcoronary concentration gradients of circulating microRNAs in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1000–10.
103. Benincasa G, Mansueto G, Napoli C. Fluid-based assays and precision medicine of cardiovascular diseases: the 'hope' for Pandora's box? *J Clin Pathol* 2019;72:785–99

104. Sabia C, Picascia A, Grimaldi V, et al. The epigenetic promise to improve prognosis of heart failure and heart transplantation. *Transplant Rev* 2017;31:249–56.
105. Yaron Goren, Serum levels of microRNAs in patients with heart failure, *Eur J Heart Fail* 2012 Feb;14(2):147-54. doi: 10.1093/eurjhf/hfr155. Epub 2011 Nov 25.
106. Marie-France Seronde, Mélanie Vausort, Circulating microRNAs and Outcome in Patients with Acute Heart Failure, , Published: November 18, 2015
107. Junjie Xiao, Circulating miR-30d Predicts Survival in Patients with Acute Heart Failure , Epub 2017 Feb 16
108. Kosuke Endo, MicroRNA 210 as a Biomarker for Congestive Heart Failure, *Biol Pharm Bull* 2013;36(1):48-54. doi: 10.1248/bpb.b12-00578.
109. Vogel B, Keller A, Frese KS, et al. Multivariate miRNA signatures as biomarkers for non-ischaemic systolic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:2812–23
110. Wong LL, Armugam A, Sepramaniam S, et al. Circulating microRNAs in heart failure with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2015;17:393–404.
111. Watson CJ, Gupta SK, O’Connell E, et al. MicroRNA signatures differentiate preserved from reduced ejection fraction heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015;17:405–15.
112. Sucharov CC, Kao DP, Port JD, et al. Myocardial microRNAs associated with reverse remodeling in human heart failure. *JCI Insight* 2017;2:e89169.
113. Hellawell JL, Margulies KB. Myocardial reverse remodeling. *Cardiovasc Ther* 2012;30:172–81.
114. Drakos SG, Pagani FD, Lundberg MS, et al. Advancing the science of myocardial recovery with mechanical circulatory support: a working group of the National, heart, lung and blood Institute. *J Card Fail* 2017;23:416–21
115. Marfella R, Di Filippo C, Potenza N, et al. Circulating microRNA changes in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy: responders vs. nonresponders. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1277–88.
116. Yonathan F Melman, Circulating MicroRNA-30d Is Associated With Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure and Regulates Cardiomyocyte Apoptosis: A Translational Pilot Study 2015 Jun 23;131(25):2202-2216.
117. Wells QS, Gupta DK, Smith JG, Collins SP, Storrow AB, Ferguson J, et al. Accelerating biomarker discovery through electronic health records, automated biobanking, and proteomics. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(17):2195–205. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.074> **Angiopoietin-2 and thrombospondin-2 provide incremental diagnostic utility to brain natriuretic peptide for acute heart failure and both are appropriately decreased after heart transplantation and LVAD implantation**
118. Schroen B, Heymans S, Sharma U, et al. Thrombospondin-2 is essential for myocardial matrix integrity: increased expression identifies failure-prone cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2004; 95:515–22
119. Shinsuke Hanatani et.al Circulating thrombospondin-2 reflects disease severity and predicts outcome of heart failure with reduced ejection fraction. *Circ J*.2014;78(4):903-10. doi: 10.1253/circj.cj-13-1221. Epub 2014 Feb 6.

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>