



**ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ  
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ  
ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**

**ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

**2024**

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ .....	4
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.....	5
<b>ΟΡΙΣΜΟΣ</b> .....	5
<b>ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ</b> .....	5
<b>ΙΑΤΡΙΚΕΣ, ΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ</b> .....	5
<b>ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ     ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ</b> .....	6
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ .....	8
<b>ΚΩΔΙΚΟΠΟΙΗΣΗ ICD-10 (ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΙΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ)</b> .....	8
<b>ΘΞΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ</b> .....	14
<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ</b> .....	20
<i>ΧΡΟΝΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ</i> .....	30
<i>Συσκευές υπό μελέτη</i> .....	39
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ: ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ</b> .....	56
ΚΩΔΙΚΟΠΟΙΗΣΗ ICD-10 .....	56
<b>ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ</b> .....	56
<b>ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ:</b> .....	57
<b>ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΘΞΕΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ</b> .....	61
<b>ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΘΞΕΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ :</b> .....	64

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

- 1. ΠΑΤΣΟΥΡΑΚΟΣ ΦΩΤΙΟΣ (Συντονιστής)**, Καρδιολόγος, Εκπρόσωπος του Πανελληνίου Ιατρικού Συλλόγου (Π.Ι.Σ.)
- 2. ΚΟΧΙΑΔΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**, Καθηγητής Καρδιολογίας, Διευθυντής της Καρδιολογικής Κλινικής του Πα.Γ.Ν. Ηρακλείου, Πρόεδρος Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας.
- 3. ΚΟΡΩΝΙΩΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**, Καρδιολόγος, Εκπρόσωπος του Πανελληνίου Ιατρικού Συλλόγου (Π.Ι.Σ.).
- 4. ΛΥΜΠΕΡΟΠΟΥΛΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ**, Καθηγητής Παθολογίας, Ε.Κ.Π.Α.
- 5. ΣΚΟΥΜΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**, Καρδιολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ. Α΄ Πανεπιστημιακής Κλινικής Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ».
- 6. ΤΣΙΟΥΦΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ**, Καρδιολόγος, Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α., Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ».
- 7. ΦΙΛΙΠΠΑΤΟΣ ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ**, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ».
- 8. ΧΡΥΣΟΧΟΟΥ ΧΡΙΣΤΙΝΑ**, Καρδιολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Α΄ Πανεπιστημιακή Κλινική Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ».
- 9. ΑΝΔΡΙΚΟΠΟΥΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**, Καρδιολόγος, Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο «ΕΡΡΙΚΟΣ ΝΤΥΝΑΝ».
- 10. ΠΑΡΙΣΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**, Καθηγητής Καρδιολογίας, Β΄ Πανεπιστημιακή Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ».
- 11. ΣΤΕΡΓΙΟΥ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**, Παθολόγος, Καθηγητής Παθολογίας – Αρτηριακής Υπέρτασης Ε.Κ.Π.Α.
- 12. ΣΑΡΑΦΙΔΗΣ ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ**, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας, Νεφρολογική Κλινική, Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ».
- 13. ΒΛΑΧΟΠΟΥΛΟΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ**, Καθηγητής Καρδιολογίας Ε.Κ.Π.Α., Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ».

14. **ΒΟΥΔΡΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ**, Συντονιστής Καρδιολογικού Τομέα, Διευθυντής Καρδιολόγος, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (Ω.Κ.Κ.).

15. **ΕΦΡΑΙΜΙΔΗΣ ΜΙΧΑΛΗΣ**, Συντονιστής Διευθυντής Καρδιολογικού Τομέα & Διευθυντής Τμήματος Ηλεκτροφυσιολογίας και Βηματοδότησης, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο

16. **ΜΠΟΝΙΟΣ ΜΙΧΑΗΛ**, Καρδιολόγος, Επιμελητής Α' Καρδιολογικού Τομέα, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (Ω.Κ.Κ.).

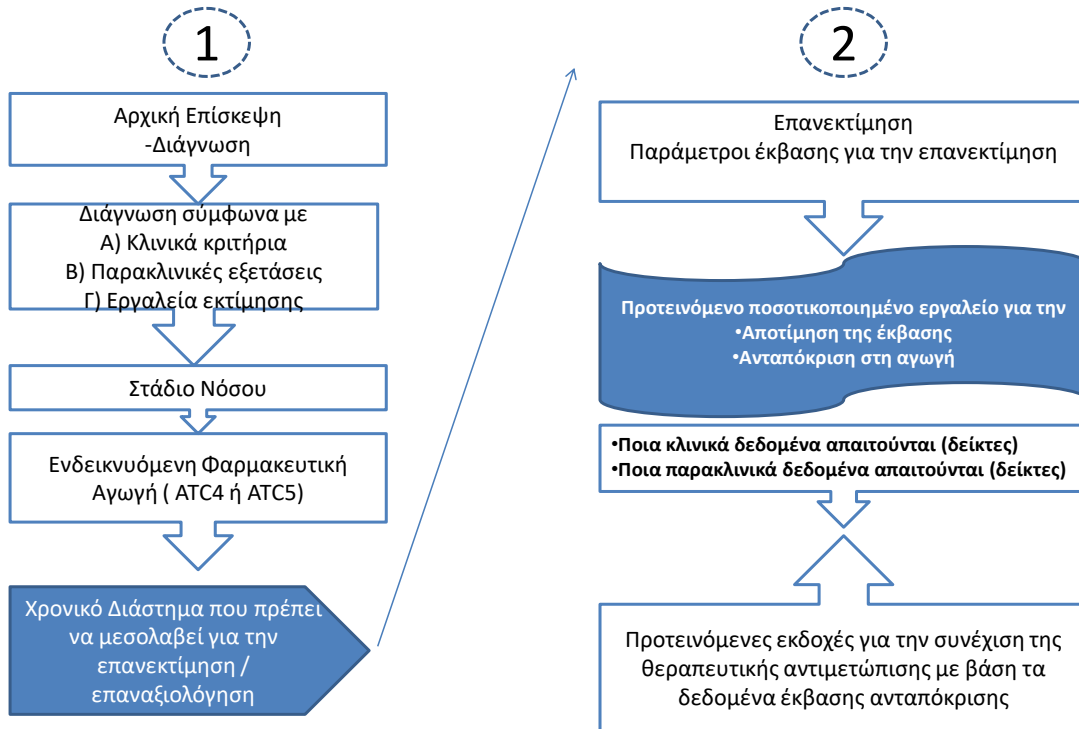
17. **ΜΗΤΡΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ**, Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών του Υπουργείου Υγείας.

18. **ΘΗΡΑΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ**, Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Κ.Υ. Βάρης, Προϊστάμενος Γενικής Διεύθυνσης ΟΔΙΠΥ Α.Ε., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών.

**ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ**  
**ΤΣΑΠΑΡΙΚΟΥ ΔΗΜΗΤΡΑ**

# ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ

## ΠΡΟΤΥΠΟ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ



# ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

## ΟΡΙΣΜΟΣ

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα σύνθετο κλινικό σύνδρομο που μπορεί να είναι απότοκος μορφολογικών ή λειτουργικών διαταραχών της καρδιακής λειτουργίας, οι οποίες επηρεάζουν την συστολική και διαστολική λειτουργία. Αυτό προκαλεί κατακράτηση υγρών που οδηγεί σε εμφάνιση περιφερικού οιδήματος και πνευμονική συμφόρηση. Τα κύρια κλινικά σημεία είναι η δύσπνοια και η κόπωση που περιορίζουν την λειτουργική ικανότητα του ασθενούς και επηρεάζουν σημαντικά τη ποιότητα ζωής των ασθενών.

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί σύνδρομο στο οποίο ο καρδιακός μυς παρά την ικανοποιητική επιστροφή αίματος στην καρδιά, αδυνατεί να εξωθεί προς τους ιστούς ποσότητα αίματος επαρκή για τις μεταβολικές τους ανάγκες ή επιτυγχάνει οριακά το έργο του αυξάνοντας όμως τις πιέσεις πλήρωσης της μίας ή και των δύο κοιλιών.

Στις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας που δημοσιεύτηκαν το 2021, παρουσιάζονται τρεις τύποι καρδιακής ανεπάρκειας: Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια διατηρημένου κλάσματος εξώθησης ( $\geq 50\%$ ), καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης ( $\leq 40\%$ ) και καρδιακή ανεπάρκεια μέτρια επηρεασμένου κλάσματος εξώθησης (40-49%), οι οποίοι και αποτελούν μια "γκρίζα" περιοχή. Παρά την πρόσφατη επαναταξινόμηση με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, οι χορηγούμενες αποδεκτές θεραπείες έχουν αποδείξει μείωση της θνητότητας και της νοσηρότητας μόνο στην κατηγορία ασθενών του μειωμένου κλάσματος εξώθησης.

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα αυξανόμενο πρόβλημα δημόσιας υγείας, καθώς τα δεδομένα δείχνουν ότι περίπου 6εκατ. ασθενείς πάσχουν από τη νόσο στην Ευρώπη, ενώ κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται περίπου 550000 νέες περιπτώσεις. Αποτελεί την κύρια αιτία για 12 με 15 εκατ. ιατρικές επισκέψεις και 6,5 ημέρες νοσηλείας ετησίως. Η ετήσια επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας στο γενικό πληθυσμό είναι 1 έως 5 περιπτώσεις ανά 1000 άτομα, η οποία τετραπλασιάζεται σε ηλικίες άνω των 65 ετών. Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μια αύξηση στον αριθμό των πασχόντων, της γήρανσης του πληθυσμού αλλά και της αυξημένης επιβίωσης ασθενών μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, καθώς η στεφανιαία νόσος αποτελεί και τη κυριότερη αιτία καρδιακής ανεπάρκειας.

## ΙΑΤΡΙΚΕΣ, ΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

**A. Ιατρικές:** Η καρδιαγγειακή νόσος και ο καρκίνος παραμένουν οι δύο σημαντικότερες αιτίες θανάτου στον Δυτικό Κόσμο, με την καρδιαγγειακή νόσο να είναι υπεύθυνη για περισσότερους θανάτους και επανανοσηλείες από τον καρκίνο. Φαίνεται ότι παγκοσμίως 26 εκατομμύρια ενήλικες έχουν διαγνωσθεί με καρδιακή ανεπάρκεια. Η καρδιακή ανεπάρκεια παραμένει η κυριότερη αιτία νοσηλείας στην τρίτη ηλικία, επιβαρύνοντας το σύστημα Υγείας.

**B. Κοινωνικές:** Αν και η καρδιακή ανεπάρκεια είναι συχνότερη σε μεγάλες ηλικίες απαντά συχνά και σε άτομα κοινωνικά και οικονομικά ενεργά. Η μεγάλη αύξηση της νοσηρότητας που προκαλούν τα επεισόδια κλινικής απορρυθμίσσης αλλά και η ανάγκη για συχνή ιατρική παρακολούθηση δημιουργούν ένα επιπρόσθετο κοινωνικό κόστος αυξάνοντας μεταξύ άλλων και την απώλεια σε ημέρες εργασίας. Ακόμα είναι σαφές ότι η καρδιακή ανεπάρκεια επιβαρύνει σημαντικά την ποιότητα ζωής όχι μόνο των ασθενών αλλά και των οικείων τους.

**Γ. Οικονομικές:** Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί το 4% των εισαγωγών στην Ευρώπη και καταλαμβάνει το 1-3% των συνολικών εξόδων για την Υγείας. Το 2010 το συνολικό κόστος της καρδιακής

ανεπάρκειας για τα συστήματα Υγείας ανήλθε στο ποσό των 6.5τρισεκατομμυρίων δολαρίων. Στην Ευρώπη και Βόρεια Αμερική τα 2/3 των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια αναμένεται να επανανοσηλευτούν μέσα στο έτος.

Σε πρόσφατη Ελληνική μελέτη η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 7 ημέρες. Το συνολικό άμεσο κόστος για υπολογίστηκε σε περίπου 3198 ευρώ ανά ασθενή, χωρίς να υπολογιστεί σε αυτό το κόστος από την εμφύτευση συσκευών (βηματοδότης / απινιδωτής). Το μεγαλύτερο ποσοστό του κόστους το καταλαμβάνει τα έξοδα νοσηλείας (79%), ενώ ο εργαστηριακός έλεγχος και η φαρμακευτική αγωγή είναι υπεύθυνοι μόνο για το 17% και 4% του συνολικού κόστους αντίστοιχα.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ

### ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η κλινική προσέγγιση ασθενούς με υποψία καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνει τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού, τη φυσική εξέταση και διενέργεια παρακλινικών εξετάσεων που θα καθορίσουν την διάγνωση και τη βαρύτητα της νόσου. Το ιατρικό ιστορικό είναι από μόνο του ανεπαρκές για τη διάγνωση μπορεί όμως να δώσει πληροφορίες για την αιτία (στεφανιαία νόσος, αρρυθμιστη αρτηριακή πίεση), το συμβάν που οδήγησε σε απορρύθμιση (μη λήψη φαρμακευτική αγωγής ή παρέκκλιση από τη δίαιτα) και τη σοβαρότητα (λειτουργικό στάδιο).

Για την διάγνωση της συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας είναι απαραίτητη η παρουσία χαμηλού κλάσματος εξώθησης και συμπτωμάτων +/- σημείων καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ για την διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο ή μέτρια μειωμένο κλάσμα εξώθησης χρειάζεται η παρουσία συμπτωμάτων/σημείων και αυξημένων επιπέδων νατριουρητικών πεπτιδίων, δομικής καρδιακής νόσου ή διαστολικής δυσλειτουργίας στο Doppler υπερηχοκαρδιογράφημα.

Η διάκριση της καρδιακής ανεπάρκειας με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας διακρίνεται σε μειωμένου κλάσματος (<40%), μέτρια μειωμένου (40-49%) και διατηρημένου κλάσματος εξώθησης (>50%). Για την διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας μειωμένου (HFrEF) αρκεί η παρουσία συμπτωμάτων και σημείων ενδεικτικά της νόσου. Το ίδιο ισχύει και για την καρδιακή ανεπάρκεια μέτρια μειωμένου κλάσματος εξώθησης (HFmrEF), ενώ για την HFpEF απαιτείται και η παρουσία δομικής νόσου.

Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να είναι αποτέλεσμα δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, όπου η απόδοση της δεξιάς κοιλίας διαταράσσεται ως αποτέλεσμα υπερφόρτισης πίεσης ή/και όγκου. Παρότι η κύρια αιτιολογία της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας είναι η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με πρόκληση πνευμονικής υπέρτασης, υπάρχουν και πολλά άλλα αίτια όπως αρρυθμογόνος δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας (ARVC), ανεπάρκεια τριγλώχινας βαλβιδική νόσος, χρόνια θρομβοεμβολική νόσος, νόσος Epstein. Η διάγνωση εδραιώνεται από την ποσοτικοποίηση των μετρήσεων της δεξιάς κοιλίας (διαστάσεων, όγκων και απόδοσης) με το υπερηχοκαρδιογράφημα και την μαγνητική απεικόνιση, όπου θα εκτιμηθούν η μεταβολή της επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας στον καρδιακό κύκλο [fractional area change (FAC)], η κίνηση του τριγλωχινικού δακτυλίου (TAPSE); and η συστολική ταχύτητα του δακτυλίου στο Doppler tissue imaging-όπως και η ακριβής μέτρηση των όγκων της στην μαγνητική απεικόνιση.

Η παρουσία και αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου και των συνοσηροτήτων είναι σημαντική για την σφαιρική αντιμετώπιση του ασθενούς. Έτσι ο ιατρός καλείται να ερευνήσει την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη, δυσλιπιδαιμίας, χρήσης καπνού, παρουσίας βαλβιδικής νόσου, ιστορικού ρευματικού πυρετού, στεφανιαίας νόσου ή περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας, ατομικού ή οικογενειακού ιστορικού μυοπάθειας, συνδρόμου υπνικής άπνοιας, έκθεσης σε καρδιοτοξικές ουσίες, χορήγηση αντινεοπλασματικών ουσιών όπως ανθρακυκλινών ή υψηλών δόσεων κυκλοφωσφαμίδης ή ακτινοθεραπειών μεσοθωρακίου. Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να εμφανιστεί και μετά από χρόνια από τη χημειοθεραπεία ή την ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου. Οι ασθενείς θα πρέπει να ερωτώνται για πιθανή χρήση εθιστικών ουσιών ή έκθεση σε σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, ενώ στο ιστορικό και τη φυσική εξέταση πρέπει να διερευνηθεί η πιθανή παρουσία μη καρδιακών νόσων όπως αγγειίτιδων, θυροειδοπαθειών, αμυλοείδωσης, φαιοχρωμοκυττώματος.

Άλλες αιτίες καρδιακής ανεπάρκειας που χρήζουν διερεύνησης για την λήψη της σωστής θεραπείας είναι:

Στεφανιαία νόσος, αρτηριακή υπέρταση, βαλβιδική νόσος, Μυοκαρδιοπάθειες (περιοριστική, υπερτροφική, Takatsubo, σύνδρομο MINOCA), συγγενείς καρδιοπάθειες, φλεγμονώδεις καταστάσεις (ιογενής μυοκαρδίτιδα, νόσος Chagas, HIV νόσος Lyme), φαρμακευτικής επίδρασης (Anthracyclines Trastuzumab VEGF inhibitors Immune checkpoint inhibitors Proteasome inhibitors RAF+MEK inhibitors), διηθητικές (αμυλοείδωση, σαρκοείδωση, νεοπλασίες), νόσοι συσσώρευσης μυοκαρδίου (Haemochromatosis Fabry disease Glycogen storage diseases), ενδομυοκαρδιακές νόσοι (ακτινοβολία, νυοκαρδιακή ίνωση, καρκινοειδές, ηωσινοφιλία), περικαρδιακή νόσος (διηθητική), νευρομυικές νόσοι (Friedreich's ataxia Muscular dystrophy), μεταβολικά νοσήματα.

Οι εξετάσεις που είναι χρήσιμες στην αρχική προσέγγιση ασθενούς με καρδιακή ανεπάρκεια περιλαμβάνουν:

- Έλεγχος νατριουρητικών πεπτιδίων (BNP ή Nt-proBNP) για την αρχική διάγνωση. Οι εξετάσεις αυτές είναι πολύ αξιόπιστες στον αποκλεισμό της καρδιακής ανεπάρκειας (3 το έτος). Επί θεραπείας με sacubitril/ valsartan να γίνεται το NtproBNP. Στον αριθμό εξετάσεων NPs δεν συμπεριλαμβάνονται οι εξετάσεις που θα γίνουν για διαγνωστικούς λόγους κατά την εισαγωγή σε Νοσηλευτικό ίδρυμα, κατά την παρακολούθηση και το εξιτήριο του ασθενούς.
- Hs-troponin στην αρχική διάγνωση για προγνωστικούς ρόλους και επί κλινικής υποψίας του θεράποντος ιατρού.
- Γενική εξέταση αίματος
- Μέτρηση γλυκόζης ορού,
- INR
- TSH
- ουρία, κρεατινίνη, κάλιο, νάτριο (στην αρχή και μετά από τιτλοποίηση/αλλαγή αγωγής άξονα),
- Τρανσαμινάσεις, γGT, αλκαλική φωσφατάση, χολερυθρίνη, λιπίδια
- Fe, φερριτίνη, σιδηροδεσμευτική ικανότητα ορού, ουρικό οξύ

Η διενέργεια των παραπάνω εξετάσεων αποτελούν ένδειξη I, επίπεδο C, σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες του 2021.

Η μέτρηση των νατριουρητικών πεπτιδίων (BNP ή Nt-proBNP) έχει θέση στην αρχική διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας και στην αναγνώριση της απορρυθμισής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Φαίνεται ότι η χρήση τους έχει θέση στην πρόγνωση και πιθανά στην κατεύθυνση της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής.

Η μέτρηση του NtproBNP έχει λάβει έγκριση αποζημίωσης σε ΦΕΚ (Τεύχος Β' 3588/08.07.2022) με ενδείξεις:

α) Ως βοήθημα στη διάγνωση σε άτομα για τα οποία υπάρχει υποψία ότι πάσχουν από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και στην ανίχνευση ήπιων μορφών καρδιακής δυσλειτουργίας β) Στην εκτίμηση της βαρύτητας της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με διαγνωσμένη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια γ) Στη διαστρωμάτωση του κινδύνου σε ασθενείς που παρουσιάζουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια δ) Στην παρακολούθηση της θεραπείας σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας

Ο υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος έχει σημαντική αξία στη διάγνωση και παρακολούθηση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Η πρώτη εξέταση με την εμφάνιση συμπτωμάτων και σημείων καρδιακής ανεπάρκειας αποσκοπεί στην εκτίμηση του τύπου της καρδιακής ανεπάρκειας (ισχαιμική, διατακτική, περιοριστική) που έχει καθοριστική αξία για την κατάλληλη αντιμετώπιση του ασθενούς (ένδειξη I, επίπεδο C).



Η δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία μπορεί να έχει θέση όπως και το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου για την διάγνωση/αποκλεισμό ύπαρξης μυοκαρδιακής ισχαιμίας/βιωσιμότητας (ένδειξη IIb, Επίπεδο Β).

Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα έχει θέση στην διάγνωση βαλβιδικής νόσου, κυρίως επιπαθήσεων της μιτροειδούς, αορτικής βαλβίδας, οπότε η διενέργεια του συνιστάται επί ενδείξεων.

Ανάλογη σημαντική θέση κατέχει η μαγνητική τομογραφία καρδιάς στην αρχική διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας όταν υπάρχει κλινική υποψία μυοκαρδίτιδας ή διηθητικής νόσου του μυοκαρδίου (ένδειξη I, επίπεδο C). Στην περίπτωση αυτή είναι λογική η επανάληψη της εξέτασης σε εύλογο χρονικό διάστημα πχ 6μηνο για έλεγχο ανταπόκρισης στην χορηγούμενη θεραπεία. Ανάλογα ο ετήσιος έλεγχος μαγνητικού συντονισμού καρδιάς με την χρήση της T2\* ακολουθίας κρίνεται χρήσιμος για την παρακολούθηση των πασχόντων από μείζονα β-θαλασσαιμία.

Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης έχει αναγνωριστεί ως μια αντικειμενική εξέταση εκτίμησης λειτουργικού σταδίου ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, κυρίως επί συνυπάρχουσας αναπνευστικής ανεπάρκειας, για τον έλεγχο της ανταπόκρισης σε ειδική θεραπεία καθώς και στα πλαίσια προμεταμοσχευτικού ελέγχου.

Ο δεξιός καθετηριασμός της καρδιάς συνιστάται στην διάκριση περιοριστικής μυοκαρδιοπαθειας από συμπιεστική περικαρδίτιδα (ένδειξη IIa στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC 2021) και σε επιλεγμένους ασθενείς για την διάγνωση HFpEF (ένδειξη IIβ)

Η ενδομυοκαρδιακή βιοψία έχει ένδειξη IIa όταν κρίνεται απαραίτητη για την διάγνωση ασθeneίας που δύναται να ανευρεθεί στο μυοκαρδιακό δείγμα για την οποία υπάρχει ειδική θεραπεία.

Ο στεφανιογραφικός έλεγχος συστήνεται σε ένδειξη I(B) σε ασθενείς με στηθάγχη παρά την μέγιστη θεραπεία ή με συμπτωματική κοιλιακή αρρυθμογέννεση, και σε ένδειξη IIb(B) σε ασθενείς με εικόνα ισχαιμίας σε αναίμακτη δοκιμασία οι οποίοι είναι και υψηλής πιθανότητας για αθηροσκληρυντική νόσο.

Η αξονική στεφανιογραφία συστήνεται σε ένδειξη IIa (C) σε ασθενείς με έως μετρίου κινδύνου για αθηροσκληρυντική νόσο ή ύποπτη διαγνωστική δοκιμασία ισχαιμίας για τον αποκλεισμό στεφανιαίας νόσου.

Η απλή δοκιμασία κόπωσης συστήνεται σε ένδειξη IIb (C) για διάγνωση ισχαιμίας και αναγνώριση αιτίου δύσπνοιας.

Η μη επεμβατική δοκιμασία (stress MRI, SPECT, PET) για την διάγνωση ισχαιμίας / βιωσιμότητας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο που είναι κατάλληλοι για επαναιμάτωση. (ένδειξη IIb/C)

Στην Εικόνα 2 παρουσιάζεται ο προτεινόμενος θεραπευτικός αλγόριθμος στον ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια στα πρότυπα των κατευθυντήριων Εικόνα 3 οδηγιών της Ευρωπαϊκής και Αμερικανικής Καρδιολογικών Εταιρειών.

Στο σχήμα 1<sup>α</sup> παρουσιάζονται οι προτεινόμενες διαγνωστικές εξετάσεις σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία στις ανανεωμένες οδηγίες του 2021.

## ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

### Κωδικοποίηση ICD-10 (ως προς τις διαγνωστικές εξετάσεις)

α) Καρδιακή ανεπάρκεια (I50), ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας (I50.1), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (I50.0), I50.1, I13.2, I42.0), διατακτική (I42.9) μυοκαρδιοπάθεια μη καθορισμένη (I42.6), αλκοολική μυοκαρδιοπάθεια (I42.8) άλλες μυοκαρδιοπάθειες (I24.8, I42), καρδιακή ανεπάρκεια μετά από εγχείρηση καρδιάς που οφείλεται σε καρδιακή πρόθεση (I97.1)

β) Καρδιακή Ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης: υπερτασική καρδιοπάθεια χωρίς συμφόρηση (I11.9), υπερτασική καρδιοπάθεια με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (I11),

γ) Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια (I51.8, I51.9, I50.9, I43.1, I42.5)

δ) Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (I150.0, J81), άλλες μορφές οξείας ισχαιμικής (I50.9)

1. Για τη **διάγνωση** της καρδιακής ανεπάρκειας επιτρέπεται η συνταγογράφηση και εκτέλεση των

ακόλουθων εργαστηριακών εξετάσεων:

- Έλεγχος νατριουρητικών πεπτιδίων (BNP ή Nt-proBNP) για την αρχική διάγνωση (έως τρεις φορές το χρόνο). Οι εξετάσεις αυτές έχουν καλή ειδικότητα αποκλεισμού καρδιακής αιτιολογίας συμπτωματολογία.

Επίσης:

**Ανά έξι (6) μήνες:**

- Γενική εξέταση αίματος
- Μέτρηση γλυκόζης ορού
- INR
- TSH
- ουρία, κρεατινίνη, κάλιο, νάτριο
- Υπερηχοκαρδιογράφημα καρδιάς
- 24ωρη καταγραφή καρδιακού ρυθμού κατά Holter

**Ανά ένα (1) έτος**

- Τρανσαμινάσεις, γGT, αλκαλική φωσφατάση, χολερυθρίνη
- Fe, φερριτίνη, σιδηροδεσμευτική ικανότητα ορού, ουρικό οξύ, γενική ούρων
- Προσδιορισμός λιποπρωτεΐνης α (LPa)
- Χοληστερόλη (CHL)
- Χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-CHOLESTEROL)
- Χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-CHOLESTEROL)
- Τριγλυκερίδια αίματος
- Hs-troponin στην αρχική διάγνωση για διαστρωμάτωση κινδύνου και στην πορεία επί κλινικής υποψίας του θεράποντος ιατρού.
- Υπερηχογράφημα άνω -κάτω κοιλίας (με αιτιολόγηση)
- Υπερηχογράφημα νεφρών (με αιτιολόγηση)
- 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης (επί αρτηριακής υπέρτασης)
- Διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (με αιτιολόγηση)
- Δοκιμασία κόπωσης τάπητα (ανά διαιτία)
- Ακτινογραφία θώρακος

- Δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία (Stress echo) (1 το έτος στην εκτίμηση βιωσιμότητας- αποκλεισμό ισχαιμίας κατά την διαστρωμάτωση αρρυθμιολογικού κινδύνου)
- Μαγνητική απεικόνιση (MRI) καρδιάς
- Μαγνητική απεικόνιση καρδιάς με την ακολουθία T2\* (σε θαλασσαιμία)
- Εργοσπιρομετρία ή καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης στην διάγνωση

2. Για την **παρακολούθηση** της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία μέσω του θεραπευτικού πρωτοκόλλου συνταγογράφησης επιτρέπεται η συνταγογράφηση και εκτέλεση των ακόλουθων εργαστηριακών εξετάσεων:

Έλεγχος νατριουρητικών πεπτιδίων (BNP ή Nt-proBNP) έως **3 φορές το έτος** για παρακολούθηση στους κωδικούς I50, I50.0, I50.1, I50.9, I11.0, I21, I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.4, I21.9, I22, I22.0, I22.1, I22.8, I22.9, I23, I23.8, I25.5, I42, I42.0. Επι θεραπείας με sacubitril/ valsartan να γίνεται μόνο το NtproBNP.

Επιπλέον:

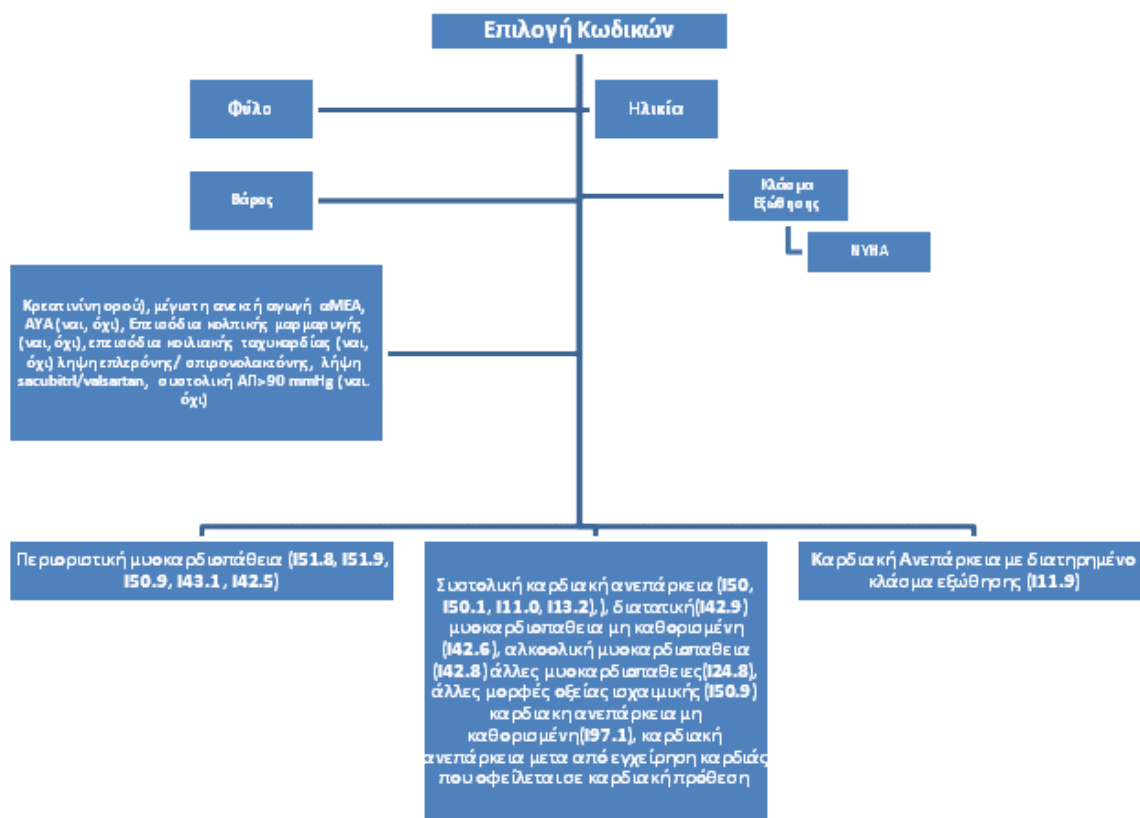
#### **Ανά έξι (6) μήνες:**

- Γενική εξέταση αίματος
- Μέτρηση γλυκόζης ορού
- INR
- TSH (επί λήψης αμιοδαρόνης)
- ουρία, κρεατινίνη, κάλιο, νάτριο
- Προσδιορισμός λιποπρωτεΐνης α (Lpα)
- Χοληστερόλη (CHL)
- Χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-CHOLESTEROL)
- Χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-CHOLESTEROL)
- Τριγλυκερίδια αίματος
- Τρανσαμινάσεις, γGT, αλκαλική φωσφατάση, χολερυθρίνη
- Fe, φερριτίνη, σιδηροδεσμευτική ικανότητα ορού, ουρικό οξύ, Γενική Ούρων
- Ακτινογραφία θώρακος
- Διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα

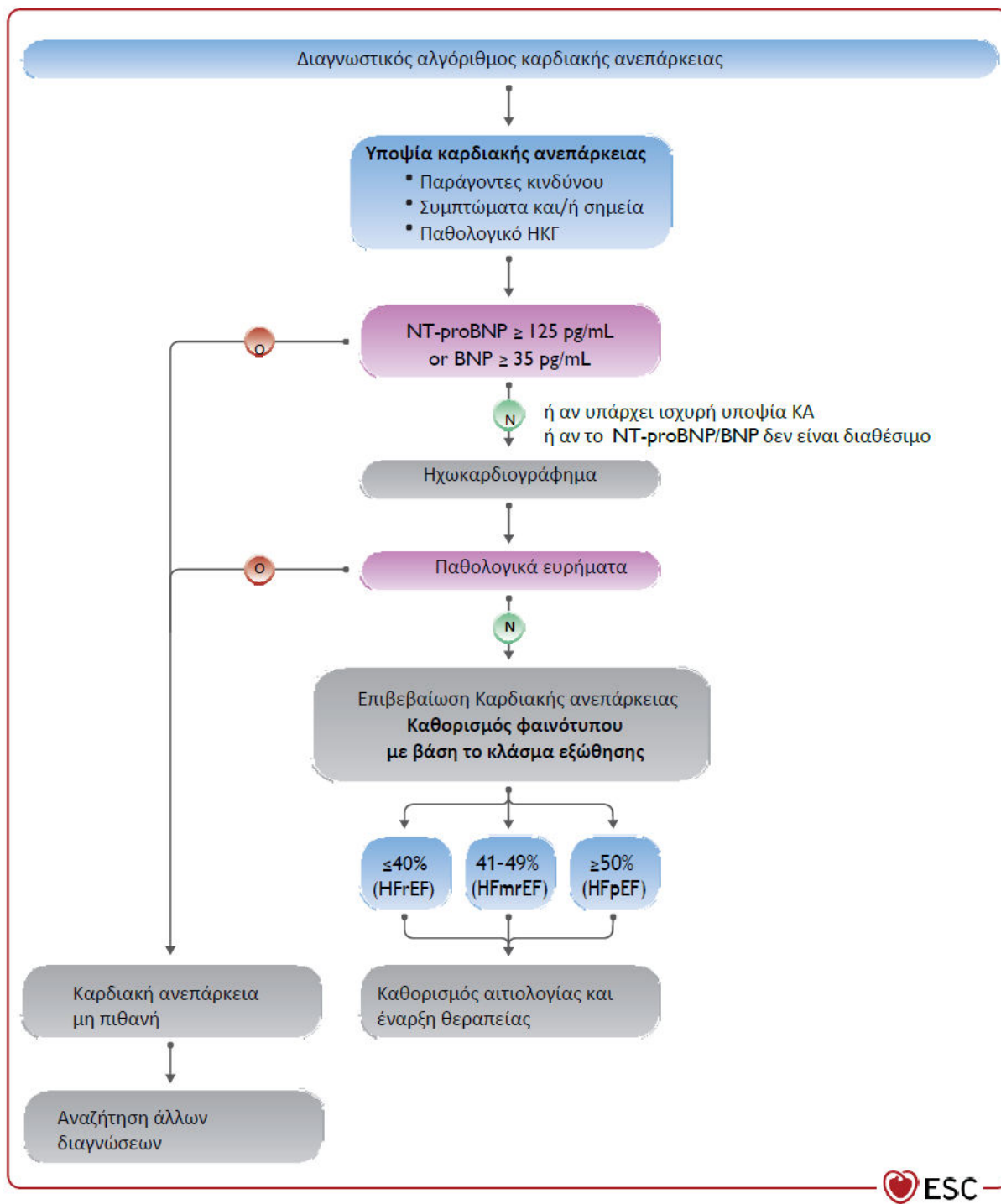
#### **Ανά ένα (1) έτος**

- Δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία (Stress echo) (1 στην εκτίμηση βιωσιμότητας-αποκλεισμό ισχαιμίας, έλεγχο βαλβιδικής νόσου κατά για την διαστρωμάτωση αρρυθμολογικού κινδύνου)
- Μαγνητική απεικόνιση (MRI) καρδιάς ( 1 το έτος, 2 το έτος σε μυοκαρδίτιδα)
- Μαγνητική απεικόνιση καρδιάς με την ακολουθία T2\* (1 το έτος σε θαλασσαιμία)
- Εργοσπιρομετρία ή καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

Η συνταγογράφηση (για τις συγκεκριμένες ICD-10 διαγνώσεις) κατά παρέκκλιση των ανωτέρω ορισθειών χρονικών περιόδων επιτρέπεται, όμως σε αυτή την περίπτωση εκδίδεται παραπεμπτικό με την ένδειξη «Δεν αποζημιώνεται από τον Ε.Ο.Π.Υ.Υ. σε Ιδιώτη Πάροχο», οπότε και θα πρέπει να εκτελεστεί μόνο σε δημόσια δομή.



Εικόνα 2

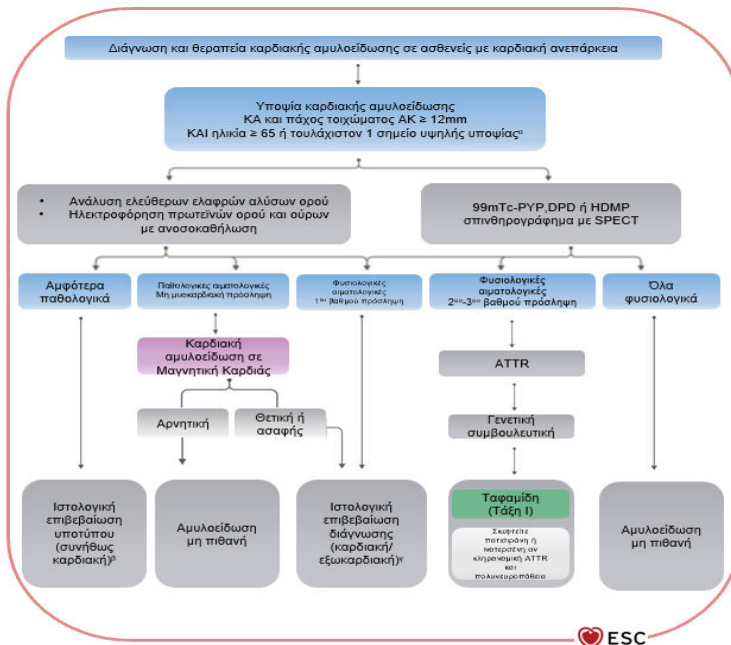


**Εικόνα 3, Διαγνωστικός αλγόριθμος καρδιακής ανεπάρκειας**

### **ΔΙΗΘΗΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΡΔΙΑΣ- ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ**

Από τα διηθητικά νοσήματα της καρδιάς (όπως σαρκοείδωση, νόσος Fabry) που μπορούν να οδηγήσουν σε καρδιακή ανεπάρκεια, τα τελευταία χρόνια σημειώνεται, τόσο παγκοσμίως όσο και στην Ελλάδα, αυξανόμενη αναγνώριση της καρδιακής αμυλοείδωσης από τρανσθυρετίνη που αποτελεί μια νόσο που προσβάλλει πολλαπλά όργανα. Η διάγνωση στα αρχικά στάδια της νόσου και η έγκαιρη έναρξη ειδικής θεραπείας σχετίζεται με σταθεροποίηση των συμπτωμάτων της νόσου, με σημαντική καθυστέρηση στην εξέλιξή της και καλύτερη έκβαση των ασθενών. Ιδιαίτερη βαρύτητα πρέπει να δίνεται στη σημασία της

δύσκολης διαφορικής διάγνωσης από την αμυλοείδωση από ελαφρές αλύσους (AL αμυλοείδωση), μίας άλλης μορφής αμυλοείδωσης που αποτελεί κακοήθες αιματολογικό νόσημα με παρόμοιο κλινικό φαινότυπο. Συνεπώς έχει ιδιαίτερη σημασία να τεθεί έγκαιρα η υποψία της νόσου, η οποία συχνά διαφεύγει λόγω της πολυσυστηματικής προσβολής και της περιορισμένης εμπειρίας των επαγγελματιών υγείας που έρχονται σε πρώτη ιατρική επαφή με αυτούς τους ασθενείς. Ο διαγνωστικός αλγόριθμος της καρδιακής αμυλοείδωσης παρουσιάζει ιδιαιτερότητες καθότι κεντρικό ρόλο στη διερεύνηση κατέχει το σπινθηρογράφημα οστών σε συνδυασμό ιδανικά με τομογραφία φωτονίων (SPECT) με τη χρήση ιχνηθετών τεχνητίου και ο αποκλεισμός της παρουσίας μονοκλωνικής πρωτεΐνης. Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, απαιτείται επεμβατική διάγνωση με τη χρήση βιοψίας ιστού ή ακόμα και βιοψίας μυοκαρδίου. (Εικόνα 4)



KA = καρδιακή ανεπάρκεια; ΑΚ = αριστερή κοιλία; ΑΤΤΡ = transthyretin amyloidosis; DPD = 3,3-diphosphono-1,2-propanoic acid; HDMP = hydroxymethylene diphosphonate; SPECT = single-photon emission computed tomography; 99mTc-PYP = technetium-labelled <sup>99m</sup>Tc-pyrophosphate.

\* Σημεία υψηλής κλινικής υποψίας παρατίθενται στην Εικόνα 2β

<sup>β</sup> Γενικά απαιτείται ενδομυοκαρδιακή βιοψία για ταυτοποίηση

<sup>γ</sup> Απαιτείται βιοψία ιστού καρδιακού ή εξωκαρδιακού

Εικόνα 4 Διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος καρδιακής αμυλοείδωσης

Σχετικά με την καρδιακή ανεπάρκεια λόγω αμυλοείδωσης, χρησιμοποιούνται ειδικές θεραπείες τόσο για την αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη όσο και την AL αμυλοείδωση. Η από του στόματος χορήγηση ταφαμίδης, ενός σταθεροποιητή του τετραμερούς της τρανσθυρετίνης, ενδείκνυται σε ασθενείς με αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη και συμπτωματολογία καρδιακής ανεπάρκειας. Στην AL αμυλοείδωση χορηγείται ειδική χημειοθεραπεία. Αξίζει να σημειωθεί ότι η αντιμετώπιση του συνδρόμου καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με καρδιακή αμυλοείδωση είναι συχνά δύσκολη λόγω κακής ανοχής αυτών των ασθενών στη θεραπεία με αγγειοδιασταλτικά φάρμακα και αναστολείς των βήτα υποδοχέων.

Έχουν αναγνωρισθεί σημεία και συμπτώματα υψηλής υποψίας (“red flags”) για παρουσία καρδιακής αμυλοείδωσης σε ασθενείς με συμπτωματολογία καρδιακής ανεπάρκειας που δεν έχουν καλή ανταπόκριση στην χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή. (Εικόνα 5)



Το σχήμα τροποποιήθηκε από Garcia-Pavia P, et al. Eur J Heart Fail. 2021 Apr;23(4):512-526. doi: 10.1002/ehfj.2140.

Εικόνα 5 Κλινικά και παρακλινικά σημεία που μπορεί να θέσουν υποψία για την παρουσία καρδιακής αμυλοείδωσης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που δεν ανταποκρίνονται στην χορηγούμενη αγωγή.

## ΟΞΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η κατάσταση αυτή περιγράφει την πρωτοεμφανιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια (προσβολή μυοκαρδίτιδας, εκτεταμένο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, κ.α.) ή την απορρύθμιση προηγούμενης σταθεροποιημένης κατάστασης λόγω εμφάνισης αρρυθμιών ή διαταραχών στην ισορροπία προφορτίου-μεταφορτίου.

Οι στόχοι της θεραπείας των ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια αποσκοπούν σε παραμέτρους:

- **Κλινικές**
  - Περιορισμός συμπτωμάτων, κλινικών σημείων, ρύθμιση βάρους σώματος
  - Αύξηση διούρησης και οξυγόνωσης
- **Εργαστηριακές**
  - Μείωση κρεατινίνης, χολερυθρίνης και νατριουρητικών πεπτιδίων
  - Ρύθμιση επιπέδων γλυκόζης

- **Κλινικής Πορείας**
  - Μείωση χρόνου νοσηλείας στην Καρδιολογική Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και γενικά
  - Μείωση επανεισαγωγών
  - Μείωση θνητότητας
- **Ανοχής**
  - Μείωση επιπλοκών και ποσοστού διακοπής θεραπείας
- **Αιμοδυναμικές**
  - Μείωση πίεσης ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών
  - Αύξηση καρδιακής παροχής και όγκου παλμού

Η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από την ταχεία ή προοδευτική εμφάνιση συμπτωμάτων των οποίων η σοβαρότητα αναγκάζει τον ασθενή να αναζητήσει ιατρική βοήθεια. Ο διαγνωστικός έλεγχος ξεκινάει από την πρώτη επαφή με τον ασθενή και συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας του. Το ηχωκαρδιογράφημα, τα νατριουρητικά πεπτίδια κατέχουν κεντρική θέση στην αρχική διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Οι διαγνωστικές εξετάσεις και η ένδειξή τους φαίνονται στον Πίνακα 2.

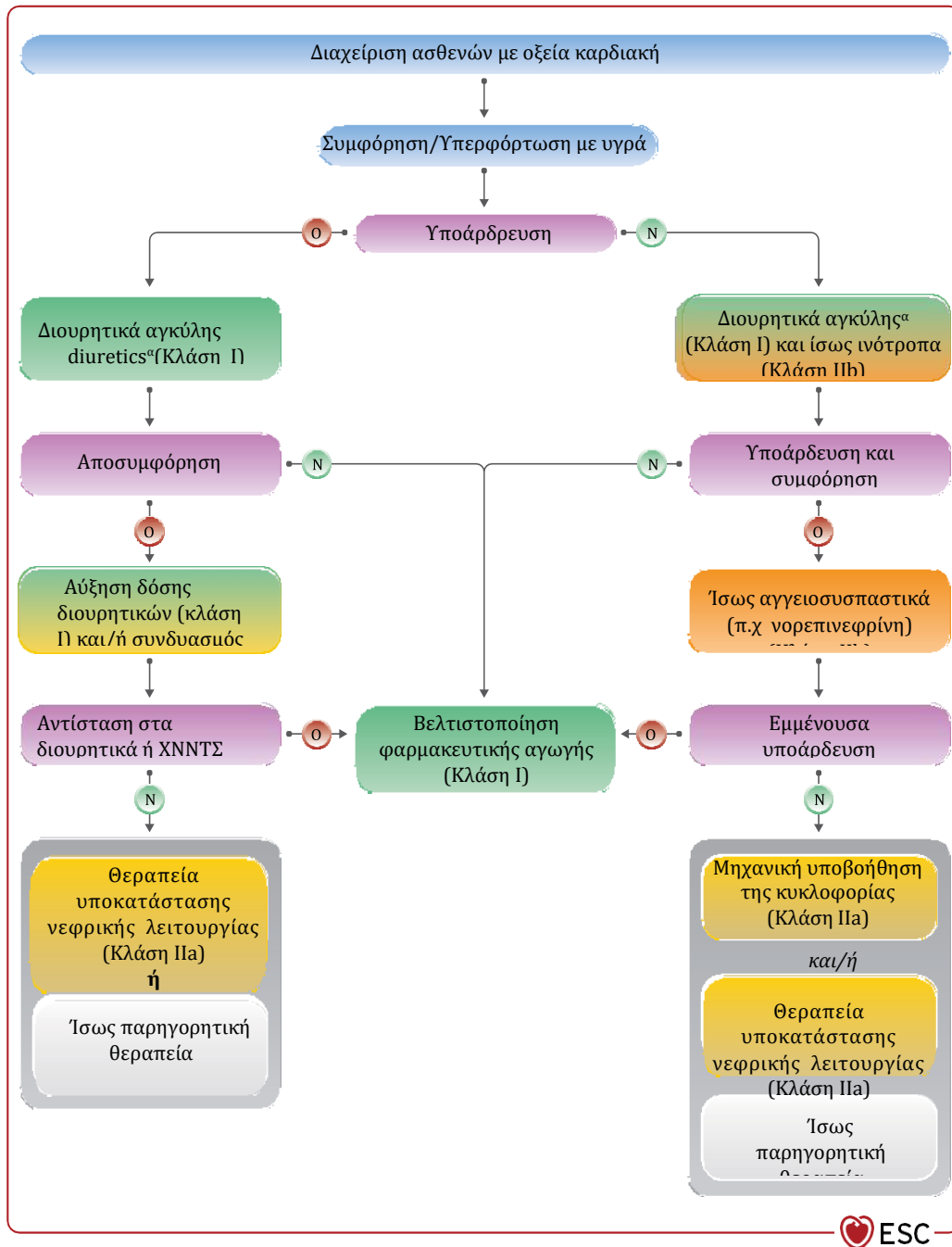
**Πίνακας 2. Διαγνωστικές εξετάσεις σε ασθενή με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια**

Εξέταση	Χρονική στιγμή εκτέλεσης	Ένδειξη
ΗΚΓ	Εισαγωγή, στη διάρκεια της νοσηλείας, πριν την έξοδο από το νοσοκομείο	Συνιστάται
α/α θώρακος	Εισαγωγή, στη διάρκεια της νοσηλείας	Θα πρέπει να πραγματοποιηθεί
Υπερηχοτομογραφία πνεύμονος	Εισαγωγή, στη διάρκεια της νοσηλείας, πριν την έξοδο από το νοσοκομείο	Θα πρέπει να πραγματοποιηθεί
Ηχωκαρδιογράφημα	Εισαγωγή, στη διάρκεια της νοσηλείας, πριν την έξοδο από το νοσοκομείο	Συνιστάται
Νατριουρητικά πεπτίδια	Εισαγωγή, πριν την έξοδο από το νοσοκομείο	Συνιστάται
Ηλεκτρολύτες ορού	Εισαγωγή, στη διάρκεια της νοσηλείας, πριν την έξοδο από το νοσοκομείο	Συστήνεται
Κατάσταση επάρκειας σιδήρου (τρανφερριτίνη, φερριτίνη)	Πριν την έξοδο από το νοσοκομείο	Συνιστάται
TSH	Εισαγωγή	Συνιστάται επί υποψίας υποθυρεοειδισμού
D-dimmers	Εισαγωγή	Συνιστάται επί υποψίας πνευμονικής εμβολής
Προκαλσιτονίνη	Εισαγωγή	Θα μπορούσε να ενδεχομένως να πραγματοποιηθεί επί υποψίας πνευμονίας
Γαλακτικό	Εισαγωγή, στη διάρκεια της νοσηλείας	Συνιστάται επί υποψίας περιφερικής υποαρδρευσης
Οξυμετρία	Εισαγωγή, στη διάρκεια της νοσηλείας	Συνιστάται επί υποψίας αναπνευστικής ανεπάρκειας

Η θεραπεία της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας παρουσιάζεται 6 και στον Πίνακα 3, με βάση το θεραπευτικό αλγόριθμο της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας. Στον συγκεκριμένο αλγόριθμο



επισημαίνεται η σημασία της αναγνώρισης του ασθενούς με υπερφόρτωση όγκου υγρών και / ή υποάρδρευση ιστών λόγω χαμηλής καρδιακής παροχής. Στην περίπτωση της υπερφόρτωσης με υγρά συστήνεται η χορήγηση διουρητικών (ή συνδυασμός) (Class I), ενώ για την περίπτωση που υπάρχει αντίσταση στη χορήγηση διουρητικών συστήνεται θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (Class IIa). Για τη περίπτωση όπου έχουμε ασθενή με υποάρδρευση των ιστών λόγω χαμηλής καρδιακής παροχής συστήνεται η χορήγηση ινοτρόπων φαρμάκων ή/και αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων (class IIb). Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης ενδείκνυται η χρήση προσωρινής μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας (class IIa).



Εικόνα 6: Συστήνονται επαρκείς δόσεις διουρητικών προς άρση της συμφόρησης με στενή παρακολούθηση της διούρησης ανεξάρτητα της βαθμού περιφερικής άρδευσης, ΧΝΝΤΣ: Χρόνια Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου

**Πίνακας 3, Θεραπεία οξείας καρδιακής ανεπάρκειας Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (2021)**

Συστάσεις	Κλάση	Επίπεδο ένδειξης
<b>Χορήγηση οξυγόνου και υποστήριξη αναπνευστικής λειτουργίας</b>		
Χορήγηση οξυγόνου συστήνεται σε ασθενείς με $SpO_2 < 90\%$ ή $PaO_2 < 60$ mmHg προς διόρθωση της υποξαιμίας.	I	C
Η διασωλήνωση συνιστάται για την αντιμετώπιση της προοδευτικά επιδεινούμενης αναπνευστικής ανεπάρκειας η οποία εμμένει παρά τη χορήγηση οξυγόνου ή του μη επεμβατικού αερισμού	I	C
Μη επεμβατικός αερισμός θετικών πιέσεων μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική δυσχέρεια (ρυθμός αναπνοής $> 25$ αναπνοές /min, $SpO_2 < 90\%$ ), άμεσα, με στόχο την μείωση της αναπνευστικής δυσχέρειας και την πιθανότητα μηχανικού αερισμού	IIa	B
<b>Διουρητικά</b>		
Η ενδοφλέβια χορήγηση διουρητικών συνιστάται για όλους τους ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και σημεία/συμπτώματα υπερφόρτωσης με υγρά, με στόχο τη βελτίωση των συμπτωμάτων	I	C
Συνδυασμός διουρητικών αγκύλης με διουρητικά τύπου θειαζίδης θα μπορούσε να χορηγηθεί σε ασθενείς με οίδημα ανθιστάμενο στις αυξανόμενες δόσεις των διουρητικών.	IIa	B
<b>Αγγειοδιασταλτικά</b>		
Σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια με ΣΑΠ $> 110$ mmHg, i.v. χορήγηση αγγειοδιασταλτικών θα μπορούσε ίσως να χορηγηθεί ως αρχική θεραπεία με στόχο τη βελτίωση των συμπτωμάτων και την ελάττωση της συμφόρησης.	IIb	B
<b>Ινóτροποι παράγοντες</b>		
Ινóτροποι παράγοντες θα μπορούσαν ενδεχομένως να χορηγηθούν σε ασθενείς με ΣΑΠ $< 90$ mmHg και ενδείξεις υποάδρευσης που δεν ανταποκρίνονται σε standard θεραπείες συμπεριλαμβανομένης της πρόκλησης χορήγησης υγρών, με στόχο τη βελτίωση της περιφερικής άρδευσης και της διατήρησης της λειτουργίας των τελικών οργάνων.	IIb	C
Η χορήγηση ινοτρόπων παραγόντων δεν συστήνεται σε βάση ρουτίνας για λόγους ασφαλείας, εκτός αν ο ασθενής βρίσκεται σε συμπτωματική υπόταση και έχει στοιχεία υποάδρευσης.	III	C
<b>Αγγειοσυσπαστικά</b>		
Η χορήγηση ενός αγγειοσυσπαστικού παράγοντα, κατά προτίμηση της νορεπινεφρίνης, θα μπορούσε ενδεχομένως να χορηγηθεί σε ασθενείς με καρδιογενή	IIb	B

καταπληξία, με στόχο την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της άρδευσης των ζωτικών οργάνων.		
<b>Άλλα φάρμακα</b>		
Η προφύλαξη από θρομβοεμβολικά επεισόδια (πχ με τη χορήγηση LMWH) συστήνεται σε ασθενείς που δεν βρίσκονται ήδη σε αντιπηκτική αγωγή και χωρίς αντενδείξεις στη χορήγησή τους, με στόχο την ελάττωση του κινδύνου των εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεων και πνευμονικών εμβολών. anticoagulation, to reduce the risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism.	I	A
Δεν συνιστάται η συστηματική χορήγηση οπιοειδών εκτός περιπτώσεων επιλεγμένων ασθενών που εμφανίζουν σοβαρό/μη ελεγχόμενο άλγος και stress.	III	C

### Βραχείας διάρκειας μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας σε ασθενή με καρδιογενή καταπληξία

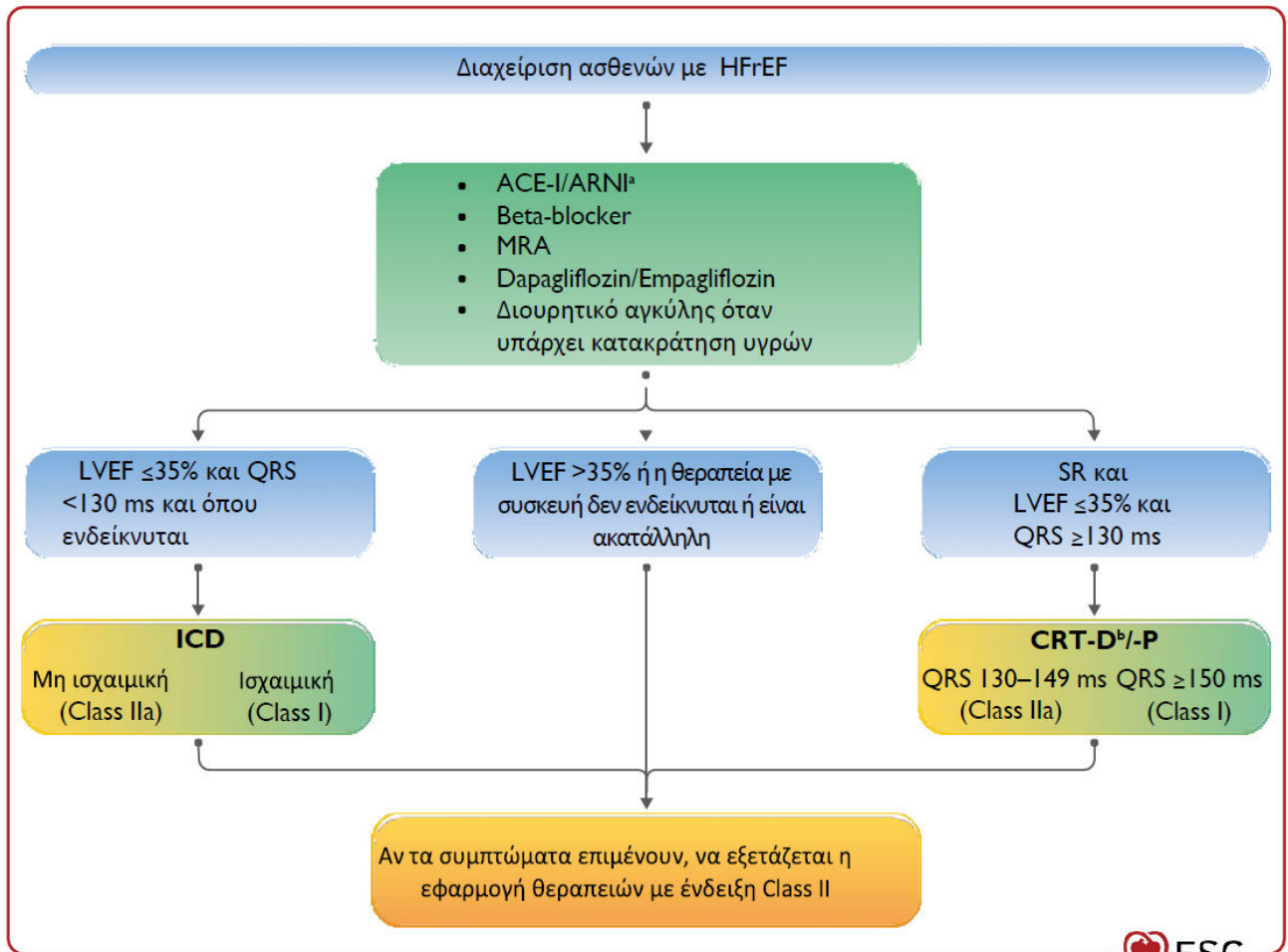
Σε ασθενή που εμφανίζεται με καρδιογενή καταπληξία,, η χρήση της βραχείας διάρκειας μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας παρέχει τη δυνατότητα αύξησης της καρδιακής παροχής και άρδευσης των περιφερικών οργάνων. Η χρήση της προσωρινής μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας σκοπό έχει τη σταθεροποίηση του ασθενούς μέχρι τον απογαλακτισμό του από αυτή, ή την υποστήριξή του μέχρι ο ασθενής μεταμοσχευτεί ή προχωρήσει στην εμφύτευση συσκευής μακράς διάρκειας μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις. Η τοποθέτηση EAA (ενδοαορτικής αντλία αντιώθησης) δεν συνιστάται σε ασθενείς με μετεμφραγματική καρδιογενή καταπληξία. Ωστόσο, θα μπορούσε να εξετάζεται η χρήση EAA σε ασθενείς με καρδιογενή καταπληξία που δεν οφείλεται σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και που είναι ανθεκτική στην φαρμακευτική χορήγηση. Η χρήση ECMO (extracorporeal membrane oxygenator), όπως έδειξαν μελέτες παρατήρησης, έδειξε ευνοϊκά αποτελέσματα σε ασθενείς που εμφανίζονται με καρδιογενή καταπληξία σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου. Η τοποθέτηση ECMO θα μπορούσε να εξεταστεί σε ασθενή κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα και ενδεχομένως άλλες καταστάσεις που προκαλούν καρδιογενή καταπληξία. Στον Πίνακα 4 φαίνονται οι συστάσεις για χρήση της προσωρινής μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας σε ασθενείς με καρδιογενή καταπληξία.

### Πίνακας 4, Συστάσεις για χρήση της προσωρινής μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας σε ασθενείς με καρδιογενή καταπληξία

Συστάσεις	Ένδειξη	Βαθμός τεκμηρίωσης
Θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση βραχείας διάρκειας μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας σε ασθενή σε καρδιογενή καταπληξία σαν γέφυρα για απόφαση/ανάληψη/μεταμόσχευση/μακράς διάρκειας MY της κυκλοφορίας	IIa	C
Θα μπορούσε να εξετάζεται η χρήση EAA σε ασθενή σε καρδιογενή καταπληξία σαν γέφυρα για απόφαση/ανάληψη /μεταμόσχευση /μακράς διάρκειας MY της κυκλοφορίας	IIb	C
Δεν συνιστάται η τοποθέτηση EAA σε ασθενή με μετεμφραγματικής καρδιογενή καταπληξία	III	B

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Η θεραπεία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας παρουσιάζεται στην 7, με βάση το θεραπευτικό αλγόριθμο της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, 2021



Εικόνα 7, Διαχείριση ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Στις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής και Αμερικανικής Εταιρείας Καρδιολογίας, προτείνεται ένας νεότερος απλοποιημένος θεραπευτικός αλγόριθμος για την HFrEF καθώς και τροποποιημένος με βάση τον φαινότυπο της νόσου. Όντως λαμβάνουν ισχυρή σύσταση **τέσσερις φαρμακευτικές κατηγορίες** που είναι αΜΕΑ/ARNI, B-blockers, MRA, SGLT2I χωρίς να διευκρινίζεται ο τρόπος συγχορήγησης και η σειρά έναρξης, ενώ η σειρά παρουσίασης των αγωγών ίσως παραπέμπει και στην χρονολογική επιστημονική τους θέση στην θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Εδώ το ερώτημα τίθεται πως θα τα χειριστεί ο κλινικός ιατρός. Όλα μαζί εξ αρχής, τιτλοποιώντας τα σε μικρές δόσεις ταυτόχρονα, ή ξεκινώντας με κάποια και ανάλογα προσθέτοντας; Σίγουρα, η απάντηση δεν είναι απόλυτη και θα ακολουθήσουν πολλές συζητήσεις με εξατομικευμένες συχνά περιπτώσεις. Οι αναστολείς του νευροορμονικού άξονα αποτελούν εδραιωμένη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας και όλες οι σύγχρονες μελέτες έχουν βασιστεί στην ήδη καθιερωμένη θεραπεία, μελετώντας τα επιπρόσθετα οφέλη της νέας αγωγής. Οπότε αυτή η θεραπεία αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο να ξεκινήσει κανείς στην δόση που είναι αιμοδυναμικά ανεκτή.

Η χρήση του διουρητικού Σημαντικός λόγος γίνεται εδώ για την χρήση του διουρητικού που μπορεί να αποτελεί Class I αλλά η χρήση του πρέπει να είναι λελογισμένη ώστε να ρυθμίζεται η κατακράτηση υγρών αλλά να μην υπερδιουρείται ο ασθενής με σημαντική μείωση του δραστικού κυκλοφορούντα όγκου οπότε και τα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα του νευροορμονικού άξονα δεν είναι πια ανεκτά. Στην κλινική πράξη η

προσθήκη των SGLT2i στην χρόνια αγωγή έχει αποδείξει ασφάλεια και αποτελεσματικότητα με το πλεονέκτημα της μη ανάγκης τιτλοποίησης της δόσης. Η σημασία της έγκαιρης παρέμβασης Αυτό που αξίζει να υπογραμμίσουμε από τις οδηγίες είναι ότι όσο πιο έγκαιρη είναι η χορήγηση των τεσσάρων αυτών φαρμάκων στον ασθενή με νεοδιαγνωσθείσα ή μετά από απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας μειωμένου κλάσματος εξώθησης, τόσο μεγαλύτερο το κλινικό όφελος.

Σημαντικό σημείο των νέων οδηγιών η αλλαγή ένδειξης εμφύτευσης ICD και CRT από Class I σε Class IIa, ανάλογα του φαινότυπου του ασθενούς, λαμβάνοντας υπόψιν τα νεότερα δεδομένα για μειωμένο όφελος της εμφύτευσης ICD σε μορφές διατακτικής μυοκαρδιοπαθειας και, αντίθετα, την καλύτερη ανταπόκριση των διατακτικών ασθενών στον CRT. Η εμφύτευση CRT σε QRS 130-149 λαμβάνει ένδειξη Class IIa από Class I που ήταν ενώ αναβαθμίζεται σε Class IIa από Class IIb η αναβάθμιση από απλό βηματοδότη σε CRT ασθενών με HfrEF και σε σημαντικό ποσοστό βηματοδοεξαρτώμενο ρυθμό.

### Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA)

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA) αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται στις συνιστώμενες δοσολογίες. Οι κυριότερες παρενέργειες από τη χρήση α-MEA είναι βήχας (5-10%), υπόταση, νεφρική ανεπάρκεια (5-15%), υπερκαλιαιμία και αγγειοοίδημα (1%). Οι μεταβολές στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση και αύξηση της κρεατινίνης ορού είναι μικρές σε άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Παρ' όλο που πολλές μελέτες έχουν αποδείξει το αναμφισβήτητο ρόλο των α-MEA στη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια η χορήγηση του δύναται να αυξάνει τις τιμές κρεατινίνης ορού, που όμως δεν διεγείρουν ανησυχία αν η αύξηση είναι δεν υπερβαίνει το 30% της αρχικής τιμής.

Συνιστάται:

- Αναθεώρηση των χορηγούμενων δόσεων σε διουρητικά και άλλα αγγειοδιασταλτικά
- Αποφυγή έντονης διούρησης πριν την έναρξη της αγωγής με α-MEA
- Έναρξη αγωγής το βράδυ, ώστε να αποφευχθεί υποτασικό επεισόδιο με τη κατακεκλιμένη θέση
- Έναρξη με χαμηλή δόση
- Σε περίπτωση επιδείνωσης νεφρικής λειτουργίας ρύθμιση της θεραπείας σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες
- Αποφυγή καλιοσυντηρητικών διουρητικών
- Αποφυγή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων
- Έλεγχος αρτηριακής πίεσης και ηλεκτρολυτών 15 ημέρες, 3 και 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Στην ίδια κατηγορία φαρμάκων αναστολέων του νευροορμονικού άξονα ανήκει η συνδυαστική αγωγή βαλσαρτάνης με sacubitril (αναστολέα της αποδόμησης νατριουρητικών πεπτιδίων και άλλων αγγειοδραστικών ουσιών όπως η βραδυκινίνη. Με τη χορήγηση της συνδυαστικής αυτής θεραπείας σε ασθενείς συστολική καρδιακή ανεπάρκεια (KE<35%, NYHA II-IV) χωρίς σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR>30ml), σε ασθενείς που ήδη ελάμβαναν αγωγή με α-MEA ή ανάλογο αναστολέα υποδοχέα I της αγγειοτενσίνης II, η μελέτη PARADIGM-HF έδειξε μείωση 21% της καρδιαγγειακής θνητότητας και επανανοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια, 21% μείωση επανανοσηλειών, 14% μείωση ολικής θνητότητας. Η χορήγηση τους γίνεται σε ασθενείς που ανέχονται αιμοδυναμικά την λήψη αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου ή ανταγωνιστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε τουλάχιστον 50% της προτεινόμενης δοσολογίας τους, διατηρώντας συστολική αρτηριακή πίεση >90 mmHg.. Η έναρξη αναλόγως της προηγηθείσας φαρμακευτικής αγωγής γίνεται με χαμηλότερη (24/26mg) ή μεσαία δόση (49/51mg) δυο φορές ημερησίως με στόχο την ανώτερη αν είναι δυνατή τιτλοποίηση (103/97mg) και με παρακολούθηση επιπέδων καλίου και κρεατίνης ορού. Στη μετάβαση από τον αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης σε σακουμπιτριλ / βαλσαρτάνη, συνιστάται διακοπή του αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης για 36 ώρες.

Δύο πρόσφατες μελέτες εκτίμησαν την χρήση του ARNI σε νοσηλευόμενους ασθενείς, ακόμα και σε όσους δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με α-MEA (Titration study, PIONEER-HF), όπου έδειξε ότι η πρώιμη έναρξη της αγωγής είναι ασφαλής και μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα (καρδιαγγειακό θάνατο ή νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια) κατά 42% σε σύγκριση με την εναλαπρίλη. Με βάση αυτά τα

αποτελέσματα η έναρξη sacubitril / valsartan σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως αΜΕΑ αλλά έχουν την αιμοδυναμική σταθερότητα και eGFR  $\geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> για να ξεκινήσουν αγωγή, δύναται να προταθεί με ένδειξη IIb, επιπέδου B).

Ο ARNI μπορεί να χορηγηθεί ως πρόσθετη θεραπεία (add on therapy, σε βέλτιστη και σταθερή ( $\geq 4$  εβδομάδες καθιερωμένη θεραπεία υποβάθρου για τη HFref) σταδίου B σε ασθενή υπό μέγιστη ανεκτή αγωγή του άξονα (δηλαδή αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή ανταγωνιστή του υποδοχέα αγγειοτενσίνης) για τουλάχιστον ένα μήνα, εφόσον παραμένει σε κλινικό στάδιο NYHA II ή III με AP $>95$ mmHg, , ΚΕ $<40\%$ , και κάθαρση κρεατινίνης  $>30$ ml/min.

### Ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ ή ARBs)

Παρ ότι θεραπεία εκλογής παραμένει η χορήγηση α-ΜΕΑ, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ), αποτελούν μια καλή εναλλακτική λύση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που δεν ανέχονται τους α-ΜΕΑ λόγω παρενεργειών (βήχας, αγγειοοίδημα). Από την κατηγορία αυτή έχουν μελετηθεί στην καρδιακή ανεπάρκεια η valsartan και η candesartan. Η συγχορήγηση α-ΜΕΑ με ARBs έχει βρεθεί σε δύο μελέτες να προκαλεί μικρή μείωση στη νοσηρότητα και μικρή έως καθόλου μείωση στη θνητότητα, ενώ μπορεί να επιδεινώσει τη νεφρική λειτουργία και δεν συνιστάται. Φαίνεται η θεραπεία με ΑΥΑ μειώνει τις επανεισαγωγές για καρδιακή ανεπάρκεια (Class of recommendation I, level of evidence A) ενώ για την μείωση της θνητότητας λαμβάνει ασθενέστερη ένδειξη (Class of recommendation IIa, level of evidence B). Οι κατευθυντήριες οδηγίες βασίζονται κυρίως στις μελέτες Val-HEFT, CHARM και VALIANT που έδειξαν μείωση των επανεισαγωγών και βελτίωση της ποιότητας ζωής. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης και ανταγωνιστών υποδοχέων αγγειοτενσίνης, καθώς η συγχορήγηση αυξάνει την νοσηρότητα και θνητότητα.

### Ανταγωνιστές αλδοστερόνης

Παρ όλο που η βραχυπρόθεσμη θεραπεία με αΜΕΑ μειώνει και τα επίπεδα αλδοστερόνης, η δράση αυτή δεν παραμένει. Η σπιρονολακτόνη αποτελεί το πιο γνωστό ανταγωνιστή αλδοστερόνης και σε μεγάλη μελέτη όταν προστέθηκε σε χαμηλή δόση 12,5 mg ημερησίως σε συγχορήγηση με α-ΜΕΑ σε ασθενείς NYHA class III-IV , μείωση τη θνητότητα κατά 30%, και τη νοσηρότητα κατά 35% στα 2 χρόνια της παρακολούθησης. Τα συμπληρώματα καλίου είχαν διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενώ υπήρχε συχνή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου ορού και της νεφρικής λειτουργίας. Ο νεότερος ανταγωνιστής αλδοστερόνης, η eplerenone μελετήθηκε σε ασθενείς με ηπιότερη ΚΑ και κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ίσο ή μικρότερο του 40% και έδειξε μείωση της θνητότητας από 13.6% σε 11.8% στο χρόνο παρακολούθησης.

Η finerenone αποτελεί ένα νεότερο φάρμακο αυτής της κατηγορίας με κλινικές μελέτες να διεξάγονται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η μελέτη FIGARO-DKD σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II έδειξε ότι η finerenone ελαττώνει την εμφάνιση νεοδιαγνωσθείσας καρδιακής ανεπάρκειας και μειώνει τις επιπλοκές της , ανεξάρτητα από τον τύπο της (ισχαιμική ή μη).

Η συγχορήγηση τριπλού αποκλεισμού του άξονα ρενίνης - αγγειοτενσίνης δεν συνιστάται.

### β αποκλειστές

Οι β αποκλειστές που έχουν μελετηθεί στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι η bisoprolol, η βραδείας αποδέσμευσης metoprolol (succinate), η carvedilol (αναστολέας α-1, β-1 και β-2) και η νεμπιβολόλη (σε ηλικιωμένο πληθυσμό). Η χορήγησή τους συνιστάται σε όλους τους ασθενείς σταδίων II-IV, που ήδη λαμβάνουν α-ΜΕΑ, ξεκινώντας από χαμηλές δόσεις με σταδιακή αύξηση. Οι αντενδείξεις χορήγησης τους είναι η συμπτωματική βραδυκαρδία/υπόταση και η σοβαρή πνευμονική νόσος. Η έναρξη αγωγής με β-αποκλειστή μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση υγρών, η οποία είναι πιο έκδηλη σε ασθενείς που είχαν ήδη κατακράτηση υγρών προ της θεραπείας. Στην περίπτωση αυτή ο ασθενής χρήζει τακτικής παρακολούθησης με ενίσχυση της διουρητικής αγωγής. Από τους β-αποκλειστές που έχουν κλινική ένδειξη στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι η βισοπρολόλη, η νεμπιβολόλη (όπως έχει μελετηθεί στην μελέτη SENIORS σε ηλικιωμένους ασθενείς  $\geq 70$  ετών με ή χωρίς μειωμένο κλάσμα εξώθησης)"και η σουκινική μετοπρολόλη (Ένδειξη I, επίπεδο B). Η καρβεδιλόλη αποτελεί αναστολέας α-1, β-1 και β-2 υποδοχέων και έχει επίσης

Ένδειξη Ι, επίπεδο. Η χορήγησή τους συνιστάται σε όλους τους ασθενείς σταδίων II-IV, που ήδη λαμβάνουν α-MEA, ξεκινώντας από χαμηλές δόσεις με σταδιακή αύξηση

Για όλα τα φάρμακα του άξονα (αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου, ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης και σακουμπιτρίλη/βαλσαράννη) καθώς και για τους β-αποκλειστές υπάρχουν στοιχεία για τη χορήγησή τους σε επίπεδα κάθαρσης κρεατινίνης  $\geq 25-30\text{ml}$ .

### Αναστολείς της συμμεταφοράς γλυκόζης-νατρίου

Πρόσφατες μελέτες στην καρδιακή ανεπάρκεια μειωμένου και διατηρημένου κλάσματος εξώθησης εδραίωσαν την θέση της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων στην θεραπεία, ανεξαρτήτων της παρουσίας σακχαρώδη διαβήτη. Η μελέτη DAPA-HF, η χορήγηση dapagliflozin σε ασθενείς σε NYHA τάξης II-IV, και LVEF  $\leq 40\%$  παρά την μέγιστη αγωγή, με eGFR  $\geq 30\text{ mL/min/1.73 m}^2$  και αυξημένα επίπεδα NtproBNP, ανέδειξε μείωση κατά 26% της πιθανότητας επιδείνωσης καρδιακής ανεπάρκειας (νοσηλεία ή επίσκεψης που χρειάστηκε ενδοφλέβια αγωγή) ή καρδιαγγειακού θανάτου. Επίσης παρατηρήθηκε μείωση της ολικής θνητότητας και βελτίωση της ποιότητας ζωής. Η επίδραση καταγράφηκε άμεσα σε ασθενείς όλου του εύρους τιμών της HbA1c. Παράλληλα η μελέτη EMPEROR-Reduced έδειξε ότι η empagliflozin μειώνει το συνδυαστικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου και νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια κατά 25% σε ασθενείς με NYHA II-IV συμπτώματα και LVEF  $\leq 40\%$  ακόμα και με eGFR  $>20\text{ mL/min/1.73 m}^2$ . Επίσης παρατηρήθηκε μείωση της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και βελτίωση της ποιότητας ζωής. Παρ' ότι η μελέτη δεν έδειξε σημαντική μείωση στην καρδιαγγειακή θνητότητα, μια πρόσφατη μετανάλυση της DAPA-HF και της EMPEROR-Reduced δεν έδειξε καμμία ετερογένεια όσον αφορά το καταληκτικό σημείο της καρδιαγγειακής θνητότητας, και η κατηγορία αυτών των φαρμάκων πήρε ένδειξη ΙΑ στην HFrEF. Οι ουροποιογεννητικές λοιμώξεις από μύκητα δύναται να αποτελούν περιορισμό στην χρήση των φαρμάκων αυτών.

Λόγω των παραπάνω μελετών και την αποδοχή της θεραπευτικής θέσης στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (2020) και της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (2021), η dapagliflozin και η empagliflozin έχουν εισαχθεί στην Θετική λίστα φαρμάκων του ΕΟΦ στους κωδικούς συνταγογράφησης I50. Η ένδειξη χορήγησης είναι: Ως πρόσθετο (add-on) σε βέλτιστη και σταθερή ( $\geq 4$  εβδομάδες) καθιερωμένη θεραπεία υποβάθρου για τη HFrEF, σύμφωνα με το πρωτόκολλο συνταγογράφησης για τη HFrEF - Κλάσμα εξώθησης LVEF  $\leq 40\%$  - Συμπτωματική HFrEF για  $\geq 2$  μήνες (κλάση NYHA II-III) - Ασθενείς με eGFR  $\geq 30\text{ mL/min/1,73 m}^2$  - Συστολική πίεση αίματος  $\geq 95\text{ mmHg}$ .

Ανάλογα η empagliflozin έχει εισαχθεί στην Θετική λίστα φαρμάκων του ΕΟΦ στους κωδικούς συνταγογράφησης I50. Η ένδειξη χορήγησης τους είναι: Ως πρόσθετο (add-on) σε βέλτιστη και σταθερή ( $\geq 1$  εβδομάδες) καθιερωμένη θεραπεία υποβάθρου για τη HFrEF, σύμφωνα με το πρωτόκολλο συνταγογράφησης για τη HFrEF - Κλάσμα εξώθησης LVEF  $\leq 40\%$  - , συμπτωματική HFrEF (κλάση NYHA II-III) με eGFR  $\geq 20\text{ mL/min/1,73 m}^2$  και Συστολική ΑΠ  $\geq 100\text{ mmHg}$ .

Πρόσφατα η The EMPA-KIDNEY trial, μελέτησε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο με και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη που ήταν σε κίνδυνο για επιδείνωση, αν η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη (10 mg/ημέρα) θα είχε κλινικό όφελος. Παρατηρήθηκε ότι σε ασθενείς με eGFR μεταξύ 20 με 45 ml/minute/ 1.73 m<sup>2</sup>, ή eGFR μεταξύ 45 με 90 ml/minute/ per 1.73 m<sup>2</sup> αλλά με λόγο αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων  $>200$ , η χορήγηση empagliflozin είχε σαν αποτέλεσμα σε χρονικό διάστημα 2 ετών την μείωση της επιδείνωσης της νεφρικής νόσου ή του θανάτου από καρδιαγγειακές αιτίες σε σύγκριση με placebo αγωγή.

Ανάλογα η Dapagliflozin στην μελέτη DAPA-CKD σε πληθυσμό ασθενών με και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, eGFR μεταξύ 25 με 75 ml/minute/ 1.73 m<sup>2</sup>, και λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη στα ούρα UACR 200-5000 mg/g, έδειξε σημαντική μείωση στο ρυθμό επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, σε σύγκριση με την εικονική (placebo) αγωγή. Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά η dapagliflozin έχει πάρει ένδειξη αποζημίωσης για ασθενείς με νεφρική νόσο σταδίου II και περισσότερο (GFR $<60\text{ml/min/1,73 m}^2$ )



Η μελέτη EMPULSE έδειξε άμεσο κλινικό όφελος από την πρώιμη ενδονοσοκομειακή έναρξη χορήγησης empagliflozin μετά την κλινική σταθεροποίηση ασθενούς που νοσηλεύεται για επεισόδιο απορρυθμίσιας καρδιακής ανεπάρκειας. Η μελέτη συμπεριέλαβε και ασθενείς με de novo καρδιακή ανεπάρκεια.

Η **ιβαμπραδίνη** είναι αναστολέας του κύματος If στον φλεβοκόμβο. Στις τελευταίες Ευρωπαϊκές και Αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες συναντάται την σύσταση χορήγησης ιβαμπραδίνης για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας (<70 σφύξεις /λεπτό) σε ασθενείς υπό μέγιστες ανεκτές δόσεις β-αποκλειστών ή αντένδειξη χορήγησής τους, εφ' όσον βρίσκονται σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Η ιβαμπραδίνη ως αναστολέας των If καναλιών του φλεβοκόμβου έχει δείξει από την μελέτη SHIFT μείωση κατά 18% του ολικού καταληκτικού σημείου (θάνατος ή επανανοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια) Ενδειξη IIa, επίπεδο B.

Η ιβαμπραδίνη λόγω μη νεφρικής κάθαρσης δύναται να χορηγηθεί και σε επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Καθώς η ιβαμπραδίνη είναι ασθενής αναστολέας του P3A4 κυτοχρώματος, συνιστάται μεγάλη προσοχή ή και αποφυγή σε συγχορήγηση με βεραπαμίλη, φλουκοναζόλη, μακρολίδες, ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, και χυμό γκρέιπφρουτ.

Ο Πίνακας 5 παρουσιάζει τις συνιστώμενες δοσολογίες έναρξης και στόχου των φαρμάκων όλων των κατηγοριών στην καρδιακή ανεπάρκεια.

**Πίνακας 5: Συνιστώμενες δόσεις έναρξης και στόχου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια**

	Starting dose	Target dose
<b>ACE-I</b>		
Captopril <sup>a</sup>	6.25 mg <i>t.i.d.</i>	50 mg <i>t.i.d.</i>
Enalapril	2.5 mg <i>b.i.d.</i>	10–20 mg <i>b.i.d.</i>
Lisinopril <sup>b</sup>	2.5–5 mg <i>o.d.</i>	20–35 mg <i>o.d.</i>
Ramipril	2.5 mg <i>b.i.d.</i>	5 mg <i>b.i.d.</i>
Trandolapril <sup>a</sup>	0.5 mg <i>o.d.</i>	4 mg <i>o.d.</i>
<b>ARNI</b>		
Sacubitril/valsartan	49/51 mg <i>b.i.d.</i> <sup>c</sup>	97/103 mg <i>b.i.d.</i>
<b>Beta-blockers</b>		
Bisoprolol	1.25 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
Carvedilol	3.125 mg <i>b.i.d.</i>	25 mg <i>b.i.d.</i> <sup>e</sup>
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5–25 mg <i>o.d.</i>	200 mg <i>o.d.</i>
Nebivolol <sup>d</sup>	1.25 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
<b>MRA</b>		
Eplerenone	25 mg <i>o.d.</i>	50 mg <i>o.d.</i>
Spironolactone	25 mg <i>o.d.</i> <sup>f</sup>	50 mg <i>o.d.</i>
<b>SGLT2 inhibitor</b>		
Dapagliflozin	10 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
Empagliflozin	10 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
<b>Other agents</b>		
Candesartan	4 mg <i>o.d.</i>	32 mg <i>o.d.</i>
Losartan	50 mg <i>o.d.</i>	150 mg <i>o.d.</i>
Valsartan	40 mg <i>b.i.d.</i>	160 mg <i>b.i.d.</i>
Ivabradine	5 mg <i>b.i.d.</i>	7.5 mg <i>b.i.d.</i>
Vericiguat	2.5 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
Digoxin	62.5 µg <i>o.d.</i>	250 µg <i>o.d.</i>
Hydralazine/ Isosorbide dinitrate	37.5 mg <i>t.i.d.</i> /20 mg <i>t.i.d.</i>	75 mg <i>t.i.d.</i> /40 mg <i>t.i.d.</i>

## Διουρητικά

Τα διουρητικά αποτελούν χρήσιμα φάρμακα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και συμφόρηση (Ένδειξη Ι, επίπεδο Β). Τα διουρητικά της αγκύλης αυξάνουν την απέκκριση νατρίου μέχρι 20-25%, αυξάνουν την αποβολή νερού και διατηρούν τις θεραπευτικές τους ιδιότητες μέχρι σημαντικού περιορισμού της νεφρικής λειτουργίας. Σε αντίθεση τα θειαζιδικά διουρητικά αυξάνουν την κλασματική απέκκριση νατρίου μόνο κατά 5 με 10%, έχουν την τάση να μειώνουν την κάθαρση νερού και χάνουν την δραστικότητα τους όταν επηρεάζεται η νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 40 ml/min). Η βραχυπρόθεσμη διουρητική θεραπεία οδηγεί σε μείωση της φλεβικής συμφόρησης και σε μεσοπρόθεσμες μελέτες φαίνεται να βελτιώνουν την καρδιακή λειτουργία, ενώ δεν υπάρχουν μελέτες μακροπρόθεσμης επίδρασης στη θνητότητα και νοσηρότητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτό που πρέπει να γνωρίζει ο θεράπων είναι ότι ενώ τα διουρητικά είναι τα μόνα φάρμακα που βελτιώνουν άμεσα τη συμπτωματολογία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και ελέγχουν την κατακράτηση υγρών, δεν έχουν υποστηρικτικά επιστημονικά στοιχεία που να αποδεικνύουν μείωση της νοσηρότητας και κυρίως της θνησιμότητας των ασθενών. Στην συχνή παρενέργεια της υποκαλιαιμίας δύναται να χορηγηθεί εντερικά ή παρεντερικά κάλιο για βραχύ χρονικό διάστημα με παρακολούθηση επιπέδων ηλεκτρολυτών ορού.

Συνοπτικά:

- Τα διουρητικά της αγκύλης αναστέλλουν τον συµµεταφορέα νατρίου/καλίου/χλωρίου στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle.
- Η τορασεμίδη ( ή τορσεμίδη) αποτελεί διουρητικό αγκύλης με μακρύτερο χρόνο ημιζωής απο την φουροσεμίδη . Η δραστικότητα της είναι 1 προς 4 σε σύγκριση με την φουροσεμίδη, ενώ εμφανίζει αντινωτικές ιδιότητες.
- Η βουμετανίδη αποτελεί διουρητικό αγκύλης με αυξηµένη δραστικότητα στα νεφρικά σωληνάρια στην εντερική χορήγησή της, αλλά χρήζει τακτικής παρακολούθησης ηλεκτρολυτών ορού.
- Τα θειαζιδικά διουρητικά αναστέλλουν τον συµµεταφορέα νατρίου/χλωρίου στο άπω εσπειραµένο σωληνάριο
- Τα καλιοσυντηρητικά δρουν είτε αναστέλλοντας την δράση της αλδοστερόνης επί των αθροιστικών σωληναρίων, που διεγείρει την αντλία νατρίου/καλίου (σπιρονολακτόνη - επλερενόνη), είτε άµεσα επί των διαύλων νατρίου στην κορυφαία επιφάνεια των κυττάρων (τριαµτερένη – αµλοριδη)

Ο **Πίνακας 6** παρουσιάζει τις συνιστώµενες δοσολογίες διουρητικής αγωγής στην καρδιακή ανεπάρκεια:

### Πίνακας 6: Τύποι διουρητικών και δοσολογία

Diuretics	Initial dose (mg)	Usual daily dose (mg)		
<b>Loop diuretics<sup>a</sup></b>				
Furosemide	20–40	40–240		
Bumetanide	0.5–1.0	1–5		
Torsemide	5–10	10–20		
<b>Thiazides<sup>b</sup></b>				
Bendroflumethiazide	2.5	2.5–10		
Hydrochlorothiazide	25	12.5–100		
Metolazone	2.5	2.5–10		
Indapamide <sup>c</sup>	2.5	2.5–5		
<b>Potassium-sparing diuretics<sup>d</sup></b>				
	+ACE-I/ ARB	-ACE-I/ ARB	+ACE-I/ ARB	-ACE-I/ ARB
Spironolactone/ eplerenone	12.5–25	50	50	100– 200
Amiloride	2.5	5	5–10	10–20
Triamterene	25	50	100	200

## Δακτυλίτιδα

Η διγοξίνη αναστέλλει την αντλία νατρίου καλίου και έτσι μειώνει την ηλεκτροχημική κλίση του νατρίου που ωθεί τον ανταλλάκτη νατρίου – ασβεστίου να εξαγάγει ασβέστιο από το κύτταρο αλλά δεν έχει μελετηθεί στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Η ντοπαμίνη και η δοβουταμίνη θεωρείται ότι ασκούν την ινότροπο δράση τους μέσω β1-αδρενεργικών υποδοχέων και αύξηση του κυκλικού AMP. Λόγω της μικρής τους επίδρασης στους β2-αδρενεργικούς υποδοχείς (αγγειοδιαστολή) προκαλούν σχετικά μικρή πτώση της πίεσης. Η δακτυλίτιδα αναστέλλει την νάτριο-κάλιο τριφωσφορική αδενοσίνη. Η αναστολή αυτή στα καρδιακά κύτταρα αυξάνει την συσπαστικότητα αλλά σε εξωκαρδιακές θέσεις φαίνεται ότι ενεργοποιεί υποδοχείς που μειώνουν τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ενώ μειώνει την επαναρρόφιση νατρίου στα νεφρικά σωληνάκια, οδηγώντας σε μείωση παραγωγής ρενίνης. Η χρήση της δακτυλίτιδας στη καρδιακή ανεπάρκεια έχει περιοριστεί στη ρύθμιση του καρδιακής συχνότητας σε κολλική μαρμαρυγή αλλά όχι σε αντικατάσταση του β-αποκλειστή όπου έχει αποδεδειγμένη ευεργετική επίδραση στην επιβίωση (ένδειξη IIβ). Ο τοξικός δακτυλιδισμός εμφανίζεται σε επίπεδα δακτυλίτιδας ορού μεγαλύτερα από 2 ng/mL, αλλά μπορεί να συμβεί και σε χαμηλότερα επίπεδα εάν υπάρχει υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία, υποθυρεοειδισμός, χρήση κλαριθρομυκίνης, ερυθρομυκίνης, αμιδαρόνης, ιτρακοναζόλης, κυκλοσπορίνης, βεραπαμίλης ή κινιδίνης. Σήμερα συνιστάται όπου κριθεί απαραίτητο η χορήγηση μικρών δόσεων δακτυλίτιδας της τάξης των 0,125 mg ημερησίως. Επίσης υπάρχουν νεότερα δεδομένα ότι σε επίπεδα δακτυλίτιδας >1.2ng/ml αυξάνει η θνητότητα, ιδιαίτερα σε γυναίκες.

## Νεότερα φάρμακα στην θεραπεία της HFrEF

### Ενεργοποιητές του υποδοχέα της γουανυλικής κυκλάσης (Soluble guanylate cyclase receptor stimulator)

Η μελέτη VICTORIA εκτίμησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του vericiguat, σε ασθενείς με μειωμένο EF και πρόσφατη απορρυθμισμένη καρδιακή ανεπάρκεια. Φάνηκε μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου ή των επανανοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια στους ασθενείς που έλαβαν το vericiguat, παρότι δεν υπήρχε μείωση της ολικής ούτε της καρδιαγγειακής θνητότητας. Η χρήση του vericiguat πήρε ένδειξη IIb

στην θεραπεία της HFrEF., ως επιπρόσθετη αγωγή στην βασική θεραπεία, για την μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής θνητότητας και νοσηλείων για καρδιακή ανεπάρκεια.

Το vericiguat έχει εισαχθεί στην Θετική λίστα φαρμάκων του ΕΟΦ στους κωδικούς συνταγογράφησης I50.12 – Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια με συμπτώματα στην έντονη κόπωση I50.13 – Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια με συμπτώματα στην ήπια κόπωση I50.14 – Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια με συμπτώματα στην ηρεμία. Η ένδειξη χορήγηση τους είναι: Ως πρόσθετο (add-on) σε βέλτιστη και σταθερή ( $\geq 1$  εβδομάδες) καθιερωμένη θεραπεία υποβάθρου για τη HFrEF, σύμφωνα με το πρωτόκολλο συνταγογράφησης για τη HFrEF - Κλάσμα εξώθησης LVEF  $\leq 45\%$  - , συμπτωματική HFrEF (κλάση NYHA II-IV) με  $eGFR \geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> και Συστολική ΑΠ  $\geq 100$  mmHg μετά πρόσφατη νοσηλεία για απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας ή επίσκεψη που χρειάστηκε χορήγηση ενδοφλέβιου διουρητικού το τελευταίο 3μηνο.

Η ένδειξη που έχει εγκριθεί είναι στην θεραπεία της συμπτωματικής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας σε ενήλικες ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης,  $\leq 45\%$ , οι οποίοι είναι σταθεροποιημένοι μετά από ένα πρόσφατο συμβάν μη αντιρρόπησης που απαιτήθηκε IV θεραπεία. Οι δοσολογίες που δύναται να χορηγηθεί αναλόγως αιμοδυναμικής ανταπόκρισης είναι 2.5-5 και 10 mg, ημερησίως.

### Ενεργοποιητές καρδιακής μυοσίνης (Cardiac myosin activator)

Η μελέτη GALACTIC-HF omecamtiv mecarbil, σε ασθενείς με HFrEF τόσο νοσηλευόμενους όσο και σε εξωτερική βάση. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο συμβάματος καρδιακής ανεπάρκειας ή καρδιαγγειακού θανάτου μειώθηκε κατά 8%, χωρίς μείωση στην καρδιαγγειακή θνητότητα.

### Σίδηρος και ερυθροποιητίνη

Όσον αφορά την χορήγηση σιδήρου., δεν υπάρχουν υποστηρικτικές μελέτες για την αύξηση της επιβίωσης, παρά μόνο για την μείωση των επανανοσηλείων και την βελτίωση της ποιότητας ζωής. Έτσι σε ασθενείς σε NYHA II-IV υπό βέλτιστη αγωγή, η παρεντερική έγχυση καρβοξυμαλτόζης σιδήρου λαμβάνει ένδειξη IIb -επίπεδο B, σε τιμές αιμοσφαιρίνης  $< 15$  g/dl, φερριτίνης ορού (διάμεση τιμή τελευταίου τριμήνου)  $< 100$  μg/L Αν η φερριτίνη είναι μεταξύ 100-299 μg/L ζητείται και ο κορεσμός τρανσφερίνης να είναι  $< 20\%$ . Επιτρέπεται η χορήγηση έως 1 gr σιδήρου. Η ασφάλεια της χορήγησης σιδήρου σε ασθενείς με αιμοσφαιρίνη  $> 15$  g/dl είναι άγνωστα. Τα δεδομένα βασίζονται σε δυο μελέτες την FAIR-HF, την CONFIRM-HF και μια μετανάλυση που επιβεβαίωσαν την βελτίωση της ποιότητας ζωής για ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με αναιμία (οριζόμενη ως αιμοσφαιρίνη  $< 12$  g/dl για γυναίκες και  $< 13$  g/dl για άνδρες) η χορήγηση ερυθροποιητίνης δεν απέδειξε κλινικό όφελος, εκτός αν χορηγείται στα πλαίσια θεραπείας τελικού σταδίου νεφρικής νόσου.

### Κολπική μαρμαρυγή και καρδιακή ανεπάρκεια

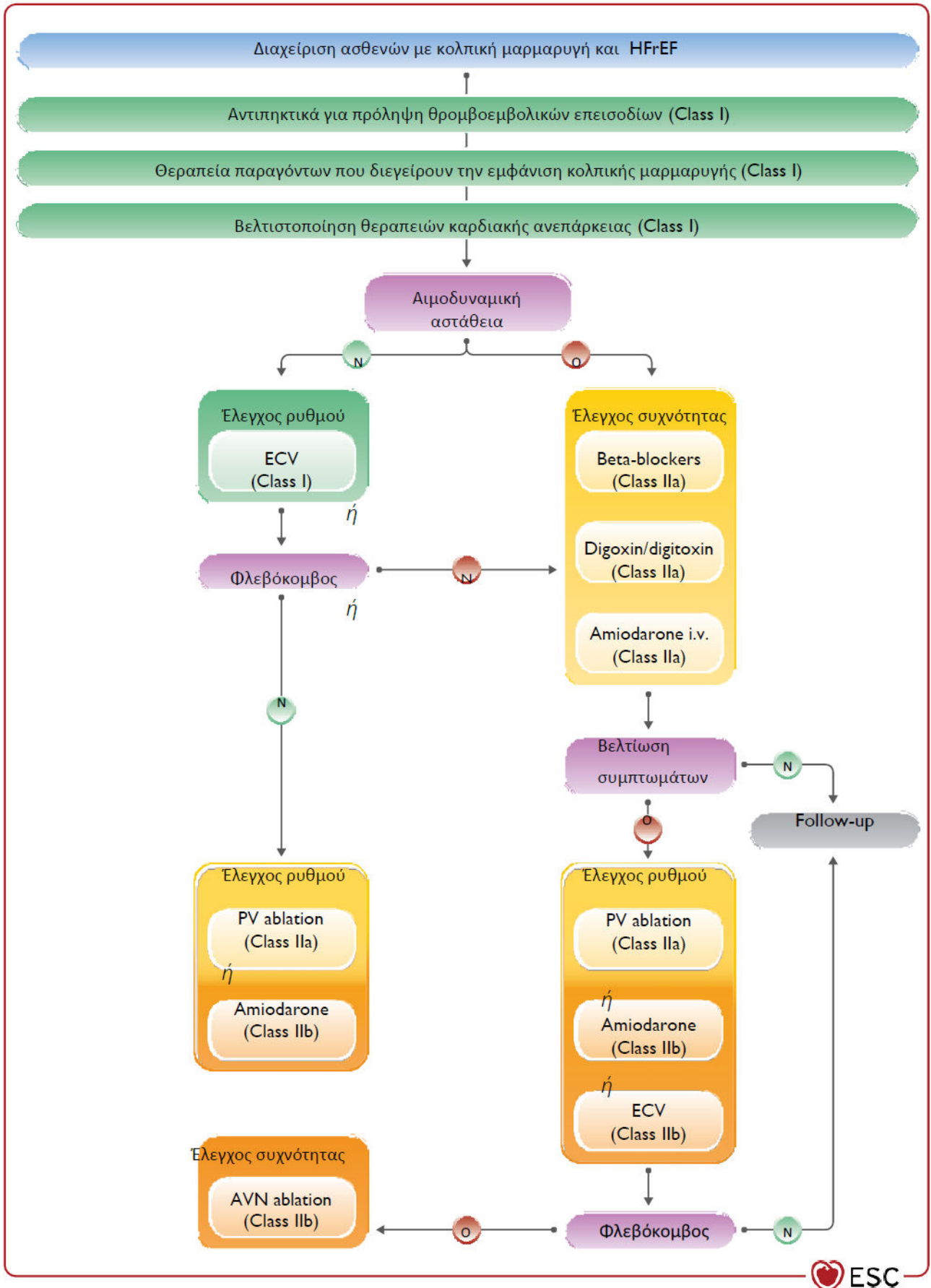
Αποτελεί μια συχνή συνοσηρότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Στο προτεινόμενο θεραπευτικό πρωτόκολλο, η αντιμετώπιση προτείνεται να είναι όπως σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Οι μελέτες των νεότερων αντιπηκτικών από του στόματος (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) συμπεριέλαβαν ένα ικανό ποσοστό ασθενών με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια. Σύμφωνα με τα κριτήρια αποκλεισμού των μελετών αυτών, προτείνεται τα νεότερα αντιπηκτικά (NOACs) να μην χορηγούνται σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από 90000, αιμοσφαιρίνη μικρότερη από 10 g/dl, σημαντική αιμορραγία πεπτικού το τελευταία 12 μηνών, ισχαιμικό επεισόδιο των τελευταίων 7 ημερών, ενεργό ηπατική νόσο, προσθετική βαλβίδα, σημαντική στένωση μιτροειδούς βαλβίδας, κάθαρση κρεατινίνη  $< 40$  ml για την dabigatran, ή  $< 15$  ml για apixaban, rivaroxaban. Η χρήση αντιπηκτικής αγωγής με σύσταση για OAC αποτελεί ένδειξη I σε CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ίσο ή μεγαλύτερο από 2 για άνδρα και 3 για γυναίκα και ένδειξη IIa σε αντίστοιχο score ίσο ή μεγαλύτερο του 1 για άνδρα και 2 για γυναίκα

Η **Εικόνα 8** παρουσιάζει την προτροπή για διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού και ablation στον κατάλληλο ασθενή ή διατήρησης ικανοποιητικής κοιλιακής συχνότητας με αναφορά ακόμα και σε ένδειξη IIb

κατάλυσης κολποκοιλιακού κόμβου (επί μη δυνατότητας άλλης φαρμακευτικού ελέγχου) και εμφύτευσης CRT.

### **Φάρμακα στην αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας**

Η υπερκαλιαιμία συμβαίνει όταν η νεφρική απέκκριση καλίου περιορίζεται από τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης, την νεφρική ροή, την παρουσία νατρίου στο άπω σωληνάριο και την έκφραση του αναστολέα των μυελοκορτικοειδών (MRA). Στην καρδιακή ανεπάρκεια, η αυξημένη αλδοστερόνη προκαλεί αυξημένη απορρόφηση νατρίου στο άπω σωληνάριο που συνοδεύεται από μειωμένη αποβολή καλίου. Οι κύριοι παράγοντες για εμφάνιση υπερκαλιαιμίας είναι η νεφρική ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, η νόσος των επινεφριδίων και η εκσεσημασμένη χρήση φαρμάκων PAA ή/και θειαζιδικών καλιοσυντηρητικών διουρητικών. Ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας υπολογίζεται σε ποσοστά 2-12% . Σε Σουηδική μελέτη αναφέρεται σε ποσοστό 24% με 10% να σημειώνεται ως σοβαρή κυρίως σε περιστατικά HFmEF, HFpEF. Η παρουσία υπερκαλιαιμίας αποτελεί ένα από τα αίτια μη πλήρους τιτλοποίησης της φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με ΚΑ, όπως έχει καταγραφεί στο ESC heart failure long-term registry. Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι οι επείγουσες με γλυκονικό ασβέστιο, ινσουλίνη, β-αγωνιστή, οι ενδιάμεσες με αιμοδιάλυση, διουρητικά αγκύλης, θειαζιδικά διουρητικά και διτανθρακικά επι μεταβολικής αλκάλωσης και οι θεραπείες συντήρησης με οδηγίες διαιτολογικές, μείωση δοσολογίας αΜΕΑ, σπιρονολακτίνης (η φενερενόνη προκαλεί λιγότερη συχνότητα υπερκαλιαιμίας σε σύγκριση με την σπιρονολακτόνη), χορήγηση δεσμευτικών καλίου. Η patiomer αποτελεί μια δεσμευτική ρητίνη που οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει μείωση και σταθεροποίηση των επιπέδων καλίου. Ανάλογα το Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) σε μελέτες φάσης II και III έχει δείξει αποτελεσματικότητα και χωρίς σημεία τοξικότητας λόγω μη γαστρεντερικής απορρόφησης. Τα φάρμακα αυτά συστήνεται να χορηγούνται σε απόσταση 6 ωρών από άλλες χορηγούμενες εντερικές θεραπείες.

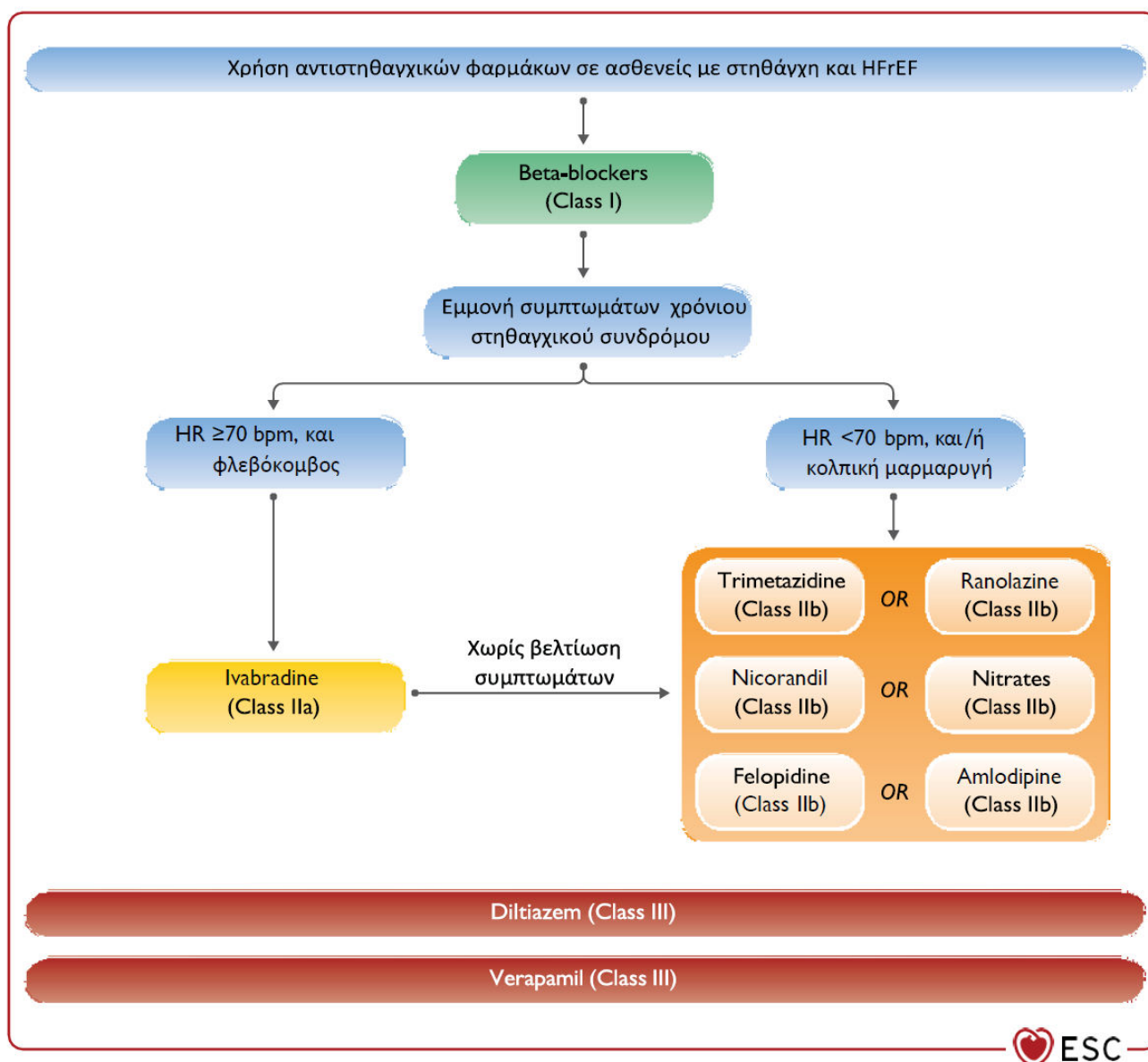


Εικόνα 8, Διαχείριση ασθενών με κοιλική μαρμαρυγή και HFrEF

## ΧΡΟΝΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

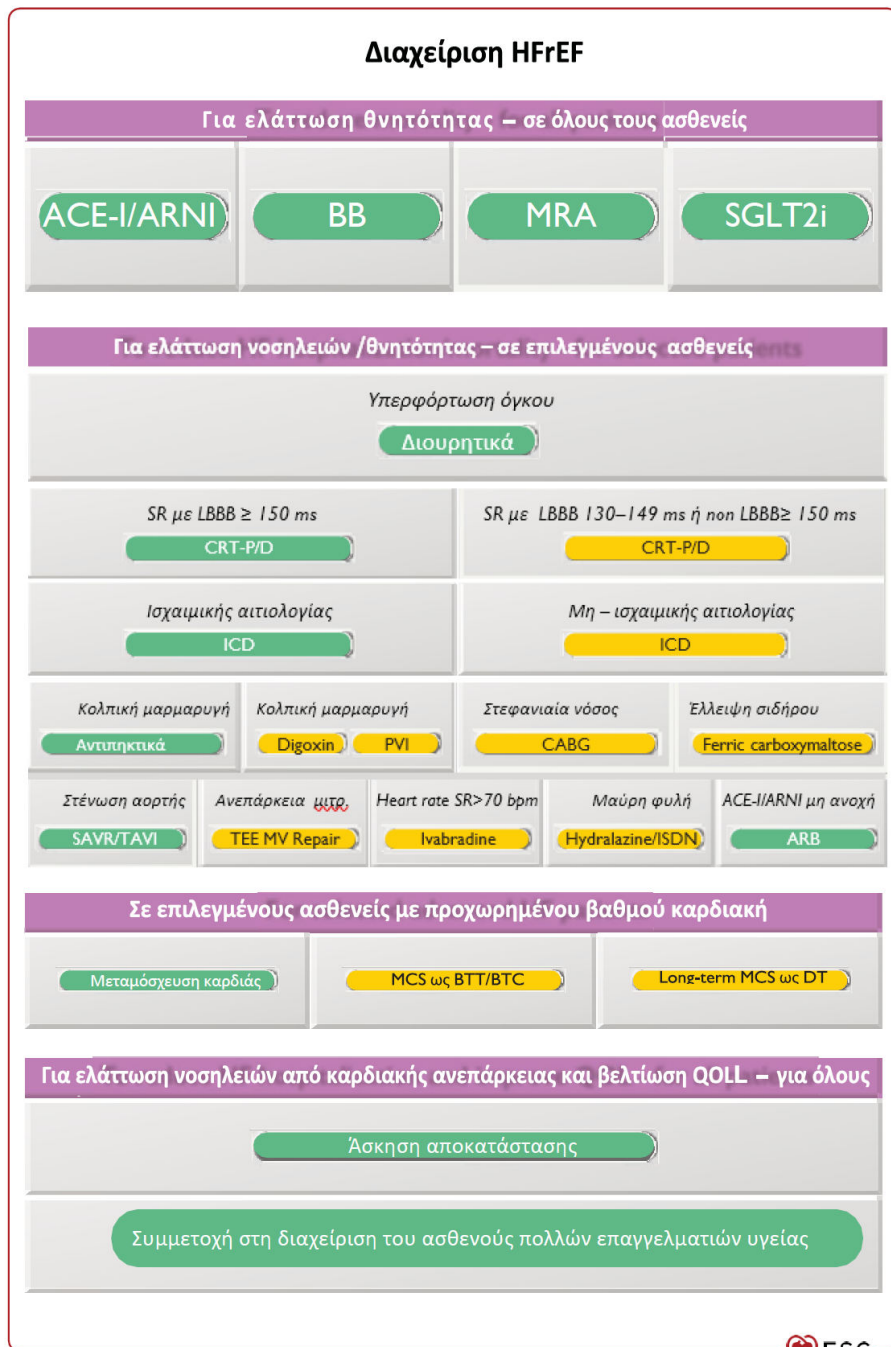
Η στεφανιαία νόσος (CAD) είναι η πιο συχνή αιτία καρδιακής ανεπάρκειας. Η διάγνωση βασίζεται στην σωστή λήψη ιστορικού, φυσική εξέταση, ΗΚΓ και χρήση αναίμακτων τεχνικών ανάδειξης στεφανιαίας νόσου ή άμεσης στεφανιογραφικής απεικόνισης.

Η **Εικόνα 9** αναφέρεται στην χρήση φαρμάκων στα πλαίσια του θεραπευτικού αλγορίθμου ασθενών με στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια. Η διλτιαζέμη και η βεραπαμίλη λόγω της αρνητικής ινότροπης επίδρασης συνιστάται να αποφεύγονται σε ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια.



Εικόνα 9, Χρήση αντιστηθαγικών φαρμάκων σε ασθενείς με στηθάγχη και HFrEF

## Η αναγνώριση καρδιακού φαινοτύπου στην θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας



Εικόνα 10. Στρατηγική φαινοτυπικής αντιμετώπισης καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης ACE-I = αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης; ARB = ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης; ARNI = αναστολέας υποδοχέων αγγειοτενσίνης και νεπριυσίνης ; BB = β-αποκλειστές b.p.m. = καρδιακή συχνότητα; BTC = γέφυρα για επανεκτίμηση για μεταμόσχευση; BTT = γέφυρα για μεταμόσχευση CABG = αορτοστεφανιαία παράκαμψη; CRT-D = συσκευή επανασυγχρονισμού και απινίδωσης ; CRT-P = συσκευή καρδιακού επανασυγχρονισμού-βηματοδότησης; DT = τελική θεραπεία ; HF = καρδιακή ανεπάρκεια; HFrEF = καρδιακή ανεπάρκεια μειωμένου κλάσματος εξώθησης; ICD = εμφυτευμένος απινιδωτής; ISDN = ισοσορβικά νιτρώδη; LBBB = αποκλεισμός αριστερού σκέλους; MCS = μηχανική υποστήριξη κυκλοφορίας; MRA = ανταγωνιστές υποδοχέων μυελοκορτικοειδών ; MV = μιτροειδής βαλβίδα; PVI = απομόνωση πνευμονικών φλεβών ; QOL = ποιότητα ζωής; SAVR = χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας SGLT2i = αναστολείς συµμεταφοράς γλυκόζης νατρίου στους υποδοχείς τύπου 2; SR = φλεβοκομβικός ρυθμός; TAVI = διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας; TEE = διακαθετηριακή από άκρη σε άκρη επιδιόρθωση μιτροειδούς.



**Το πράσινο χρώμα υποδηλώνει τις ενδείξεις τάξης I; Το κίτρινο για τις ενδείξεις τάξης IIa Στην παρούσα εικόνα μόνο οι ενδείξεις τάξης I και IIa εμφανίζονται.**

### **Διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.**

Η διάγνωση της HFpEF παραμένει σύνθετη, με πολλούς διαγνωστικούς αλγόριθμους να έχουν χρησιμοποιηθεί. Ο πιο απλός αλγόριθμος περιλαμβάνει τα ακόλουθα

1. Συμπτώματα και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας
2. LVEF  $\geq 50\%$ .\*
3. Αντικειμενικά στοιχεία δοκιμών ή λειτουργικών σημείων διαστολικής δυσλειτουργίας ή αυξημένων πιέσεων πλήρωσης, απεικονιστικά ή με την χρήση νατριουρητικών πεπτιδίων.

\*ασθενείς με πρόσφατο KE  $\leq 40\%$  που εμφανίζουν βελτίωση σε KE  $> 50\%$  πρέπει να μην διακόπτουν την φαρμακευτική αγωγή.

Υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες όπως μέγεθος αριστερού κόλπου, (LA volume index  $> 32$  mL/m<sup>2</sup>), mitral E velocity  $> 90$  cm/s, septal e' velocity  $< 9$  cm/s, E/e' ratio  $> 9$  έχουν αναγνωρισθεί ως σημεία διαστολικής δυσλειτουργίας.

### **Θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.**

Οι παλαιότερες μελέτες PEP-CHF (perindopril), CHARM-Preserved (candesartan), I-PRESERVE (irbesartan), TOPCAT (spironolactone), DIG-Preserved (digoxin), και PARAGON-HF (sacubitril/valsartan), δεν ανέδειξαν σημαντικό θεραπευτικό όφελος σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Η υποανάλυση της μελέτης PARAGON στις γυναίκες είχε θετικό αποτέλεσμα, ενώ πρόσφατα η μελέτη EMPEROR PRESERVED ανέδειξε σημαντικό θεραπευτικό όφελος στα πρωτογενή καταληκτικά σημεία και στην ποιότητα ζωής από την χορήγηση της empagliflozin. Επίσης μελέτες που στόχευαν στον δρόμο της nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate απέτυχαν να δείξουν όφελος ακόμα και στην ποιότητα ζωής (NEAT-HFpEF, INDIE-HFpEF, VITALITY-HFpEF, και CAPACITY-HFpEF (pralicigat)).

Η θέση των κατευθυντήριων οδηγιών είναι η έγκαιρη αναγνώριση συνοσηροτήτων και ο έλεγχος τους ενώ η χορήγηση θεραπειών που χρησιμοποιούνται και στην HFpEF έχει θέση ανάλογα με την κλινική εικόνα του κάθε ασθενούς, με την sacubitril/valsartan και την spironolactone να προτείνονται από τον Food and Drug Administration (FDA) για ασθενείς με LVEF κάτω του λεγόμενου φυσιολογικού. Στην θεραπεία της διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας ή της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, σύμφωνα με τα δεδομένα των μεγάλων πολυκεντρικών μελετών δεν φαίνεται ότι υπάρχει φαρμακευτική θεραπεία που να αυξάνει την επιβίωση. Δύο μικρές μελέτες (30 ασθενών η καθεμία) έδειξαν ότι η βεραπαμίλη μπορεί να βελτιώνει την ανοχή στην άσκηση και τα συμπτώματα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ σε 3023 ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης η χορήγηση καντεζαρτάνης στην μελέτη CHARM) δεν έδειξε καμία μείωση στα σύνθετα καταληκτικά σημεία του καρδιαγγειακού θανάτου και της επανανοσηλείας από καρδιακή ανεπάρκεια.

Η μελέτη EMPEROR-Preserved συμπεριλαμβάνοντας ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια διατηρημένου και μέτρια επηρεασμένου κλάσματος εξώθησης εκ των οποίων 50% χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, ανέδειξε μείωση του ολικού καταληκτικού σημείου (καρδιαγγειακός θάνατος ή νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια) κατά 21%, μείωση πρώτης και επαναλαμβανόμενης εισαγωγής για καρδιακή ανεπάρκεια και βελτίωση της καμπύλης επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Η μελέτη DELIVER, που ακολούθησε σε πληθυσμό ασθενών διατηρημένου κλάσματος και μέτρια επηρεασμένου εξώθησης ανέδειξε επίσης μείωση του ιδίου καταληκτικού σημείου κατά 23%, βελτίωση της ποιότητας ζωής και μείωση των επανανοσηλειών κατά 23%, με μείωση κατά 18% της πιθανότητας επιδείνωσης καρδιακής ανεπάρκειας. Μετανάλυση των δύο μελετών αναδεικνύει μείωση ολικών νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια κατά 27%, μείωση επειγόντων επισκέψεων κατά 35% και ολικών νοσηλειών κατά 7%, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική επίδραση στον ολικό θάνατο.

Η empagliflozin και η Dapagliflozin έχουν πάρει ένδειξη αποζημίωσης σε ασθενείς με ελαφρώς μειωμένο (LVEF 41–49) ή διατηρημένο (LVEF  $\geq$ 50%) κλάσμα εξώθησης. Δεν απαιτείται πρόσθετο (add-on).

### Αγγειοδιασταλτικά και ινότροπα φάρμακα

Παρά το γεγονός ότι τα αγγειοδιασταλτικά, μειώνοντας το προφορτίο και το μεταφορτίο, αυξάνουν τον όγκο παλμού, μειώνοντας και την νευρορμονική ενεργοποίηση, είναι αμφίβολη η επίδρασή τους στην δύσπνοια και στην πρόγνωση των ασθενών. Η χρήση της νιτρογλυκερίνης και του νιτροπρωσσικού συνιστάται από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία σε ασθενείς με συστολική πίεση μεγαλύτερη των 110mmHg, άνευ αντενδείξεων (σοβαρή στένωση αορτικής και μιτροειδούς για αμφοτέρω και προσοχή στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου για το νιτροπρωσσικό λόγω φαινομένου υποκλοπής– IIa (επίπεδο ένδειξης B) και IIb (επίπεδο ένδειξης B) αντίστοιχα).

Η λεβοσιμενδάνη αποτελεί ένα ινότροπο φάρμακο που αυξάνει την σύνδεση του ασβεστίου με την τροπονίνη C, επιφέρει μείωση μεταφορτίου (αγγειοδιαστολή), αύξηση συσταλτικότητας (ινοτροπία), μειωμένη αρρυθμιογένεση (όχι αύξηση των διαστολικών επιπέδων ασβεστίου), όχι αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου (επίδραση στην πρόσδεση μυοσίνης – ακτίνης δια της δράσης στην τροπονίνη-C, ουδέτερη επίδραση επί της μυοκαρδιακής ενεργητικής απόδοσης, αντιαποπρωτική δράση και μεγάλο χρόνο ημισείας ζωής. Πράγματι, στην μελέτη LIDO, σε ασθενείς με σοβαρή συστολική καρδιακή ανεπάρκεια, φάνηκε να πλεονεκτεί έναντι της δοβουταμίνης, τόσο από πλευράς αιμοδυναμικών αποτελεσμάτων (σχεδόν σε διπλάσιο ποσοστό επίτευξη του στόχου, ήτοι αύξηση της παροχής κατά 30% και μείωση της PCWP κατά 25%) όσο και από πλευράς θνητότητας στους 6 μήνες (26% έναντι 38% στην ομάδα της δοβουταμίνης,  $p=0.029$ ). Εν τούτοις, στην μεγάλη μελέτη SURVIVE σε δείγμα άνω των 1300 ασθενών, φάνηκε ότι μόνο αναφορικά με την μείωση των επιπέδων BNP τις πρώτες πέντε ημέρες θεραπείας ανεδείχθη υπεροχή της λεβοσιμενδάνης έναντι της δοβουταμίνης ( $p<0.001$ ). Η θνητότητα στους 6 μήνες δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων, καίτοι σημειώθηκε μια ελαφρά, μη στατιστικά σημαντική, υπεροχή της λεβοσιμενδάνης σε ασθενείς που ελάμβαναν β-αποκλειστές

### Άλλες θεραπείες

Εναλλακτική θεραπεία σε αντίσταση στην χορηγηθείσα διουρητική αγωγή είναι η υπερδιήθηση (ultrafiltration). Κατά την διαδικασία αυτή το αίμα έρχεται σε επαφή με μια ημιδιαπερατή (μη διαπερατή σε ουσίες υψηλού μοριακού βάρους) μεμβράνη και, με οδηγό πίεση την πίεση του αίματος ή εφαρμοζόμενη εξωγενή πίεση, υγρό και διαλύτες διαβαίνουν την μεμβράνη διατηρώντας τις σχετικές τους συγκεντρώσεις. Κατ' αυτόν τον τρόπο αφαιρείται κυρίως εξωαγγειακός όγκος, ενώ ο ενδαγγειακός διατηρείται σχετικά σταθερός (με ρύθμιση του ρυθμού αφαίρεσης όγκου). Οι μείζονες διαφορές με την αιμοκάθαρση είναι ότι αφ' ενός η κίνηση των μορίων ακολουθεί κλίση πιέσεως και όχι κλίσεις συγκεντρώσεως, επομένως δεν χρειάζεται υγρό αιμοκάθαρσης, αφ' ετέρου το διήθημα εμφανίζει κατά το μάλλον ή ήττον ίδιες συγκεντρώσεις ηλεκτρολυτών με το πλάσμα. Εν τούτοις, η μελέτη UNLOAD δεν ανέδειξε καμία προστατευτική επίδραση της υπερδιήθησης στην νεφρική λειτουργία και επιπλέον δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ του αφαιρεθέντος όγκου και της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες είναι συντηρητικές με την χρήση υπερδιήθησης, η οποία λαμβάνει ένδειξη IIbB στις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής εταιρείας, και ανάλογη τεκμηρίωση έλαβε και στις αντίστοιχες Ευρωπαϊκές του 2021.

Η σερελαξίνη είναι η ανασυνδυασμένη μορφή μίας φυσικώς υπάρχουσας ορμόνης, της ρελαξίνης, η οποία θεωρείται ότι μεσολαβεί στις αιμοδυναμικές μεταβολές της κνήσεως (αύξηση καρδιακής παροχής, αύξηση νεφρικής αιματικής ροής με αύξηση της κάθαρσης της, αυξημένη αρτηριακή διατασιμότητα).

Η νεσιριτίδη είναι ένα ανασυνδυασμένο τύπου B ανθρώπινο νατριουρητικό πεπτίδιο (rhBNP) με κυρίως αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες. Στα πλαίσια της μελέτης VMAC (αγγειοδιασταλτικά στην θεραπεία της οξείας συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας), συνέκριναν την νεσιριτίδη με εικονικό φάρμακο και νιτρογλυκερίνη. Παρ' ό,τι η νεσιριτίδη εμφανίστηκε να υπερέχει του εικονικού φαρμάκου αναφορικά με την πρώιμη βελτίωση της δύσπνοιας, δεν καταγράφηκε παρόμοια διαφορά με την νιτρογλυκερίνη. Η μεγάλη μελέτη ASCEND-HF, κατέδειξε την ασφάλεια της ουσίας (αναφορικά με θνητότητα και επιδείνωση της

νεφρική λειτουργίας), αλλά με έλλειψη ουσιαστικής επίδρασης στη πορεία των ασθενών, ενώ στην μελέτη ROSE-HF συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της χαμηλής δόσης νεσιριτιδης με την χαμηλή δόση ντοπαμίνης και εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας. Και σε αυτή την μελέτη, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (διούρηση – νεφρική λειτουργία, ποσοτικοποιούμενη μέσω της κυστατίνης C) δεν διέφερε μεταξύ των τριών ομάδων ασθενών, ενώ το ίδιο ίσχυσε και για την θνητότητα στις 60 ημέρες και τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αρνητική έκβαση είχε η αναστολή της δράσης της αδενοσίνης στα ενδονεφρικά αντανακλαστικά με την χρήση της ρολοφυλλίνης, ενός εκλεκτικού αναστολέα των υποδοχέων A1 της αδενοσίνης. Παρότι η αρχική μελέτη (PROTECTPilot) ανέφερε θετικές επιδράσεις στην νεφρική λειτουργία και στην έκβαση των ασθενών, η κυρίως μελέτη δεν ανέδειξε ουδεμία διαφορά μεταξύ ρολοφυλλίνης και εικονικού φαρμάκου αναφορικά με την βελτίωση των συμπτωμάτων, την θνητότητα και την επανεισαγωγή.

Γενικώς τα ινóτροπα έχουν εγκαταλειφθεί ως φάρμακα για την χρόνια θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας επί μη ύπαρξης συγκεκριμένων ενδείξεων ή παρηγορητικής φροντίδας (IIB) λόγω της αυξημένης θνητότητας και νοσηρότητας. Αυτό έχει αποδοθεί στην χρονίως αυξημένη συγκέντρωση ενδοκυττάριου ασβεστίου, που μεταβάλλει την γονιδιακή έκφραση (μέσω CaM κινασών), προδιαθέτει σε αποπτωτικό θάνατο (ενεργοποίηση καλπαΐνης), πυροδοτεί όψιμες μετεκπολώσεις και δυνητικά αρρυθμίες. Στην δε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια έχουν θέση ως βραχυπρόθεσμα μέτρα για την σταθεροποίηση του ασθενούς (IIBB και IC για ασθενείς με υπόταση και σε καταπληξία αντίστοιχα στις αμερικανικές οδηγίες) και αυτό γιατί, πέραν των μακροπρόθεσμων συνεπειών, προκαλούν και άμεση απόπτωση του μυοκαρδίου (ιδιαίτερα η δοβουταμίνη), μέσω αύξησης της κατανάλωσης οξυγόνου.

Η χρήση των ωμέγα 3 λιπαρών οξέων (n-3 PUFA) φαίνεται να μειώνει την θνητότητα και καρδιαγγειακή νοσηρότητα σε ασθενείς που λαμβάνουν αΜΕΑ, β αποκλειστές και αναστολείς των μυελοκορτικοειδών. Τα δεδομένα προέρχονται κυρίως από την μελέτη GISSI-HFPUFA όπου 6975 ασθενείς με NYHA class II-IV συμπτώματα και ΚΕ ≤40% τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο (placebo) ή 1 g ημερησίως n-3 PUFA στην ήδη υπάρχουσα αγωγή, η οποία όμως υπολειπόταν σε στατίνη. Η μέση παρακολούθηση των 3.9 ετών έδειξε 10% μείωση της θνητότητας και 7% μείωση των ολικών καρδιαγγειακών νοσηλειών, αλλά καμία στατιστική σημαντική μείωση των επανεισαγωγών για καρδιακή ανεπάρκεια. Τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν από την άλλη μελέτη OMEGA που ακολούθησε η οποία ανέδειξε ουδέτερο ρόλο από την χρήση των n-3 PUFA ( Ενδειξη IIB, επίπεδο B).

Όσον αφορά τη χρήση στατίνης στην καρδιακή ανεπάρκεια, η μελέτη Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) και η μελέτη GISSI-HF συνέκριναν τη ροσουβαστατίνη με την εικονική θεραπεία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και η χορήγηση του φαρμάκου δεν ανέδειξε μείωση της καρδιαγγειακής και ολικής θνητότητας.

Η χρήση των αντιπηκτικών (κουμαρινικών και νεότερων αναστολέων θρομβίνης και παράγοντα Χα) τόσο σε συστολική καρδιακή ανεπάρκεια όσο και σε διατηρημένο κλάσμα εξώθησης δεν φαίνεται να έχει ένδειξη πέρα από την παρουσία κολπικής μαρμαρυγής, καθώς δεν μειώνει την θνητότητα ή νοσηρότητα σε σύγκριση με ασπιρίνη ή εικονική θεραπεία. Νεότερες μελέτες στην καρδιακή ανεπάρκεια με φλεβοκομβικό ρυθμό έχουν δείξει ασφάλεια με χορήγηση μικρών δόσεων των νεότερων αντιπηκτικών μη βιταμίνης Κ εξαρτώμενων, (NOAC) σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, οπότε αναμένονται αποτελέσματα μεγαλύτερων μελετών για να ταυτοποιηθεί ο υποπληθυσμός των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που θα ευνοούνται από την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Τα νεότερα αντιπηκτικά έχουν ένδειξη χρήσης στην καρδιακή ανεπάρκεια IIA, σε επίπεδο B.

Η θεραπεία της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας παρουσιάζεται στον Πίνακα 7, με βάση το θεραπευτικό αλγόριθμο της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας.

**Πίνακας 7: Θεραπεία της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας**

Συστάσεις	Κλάση	Επίπεδο ένδειξης
<b>Χορήγηση οξυγόνου και υποστήριξη αναπνευστικής λειτουργίας</b>		
Χορήγηση οξυγόνου συστήνεται σε ασθενείς με $SpO_2 < 90\%$ ή $PaO_2 < 60$ mmHg προς διόρθωση της υποξαιμίας.	I	C
Η διασωλήνωση συνιστάται για την αντιμετώπιση της προοδευτικά επιδεινούμενης αναπνευστικής ανεπάρκειας η οποία εμμένει παρά τη χορήγηση οξυγόνου ή του μη επεμβατικού αερισμού	I	C
Μη επεμβατικός αερισμός θετικών πιέσεων μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική δυσχέρεια (ρυθμός αναπνοής $> 25$ αναπνοές /min, $SpO_2 < 90\%$ ), άμεσα, με στόχο την μείωση της αναπνευστικής δυσχέρειας και την πιθανότητα μηχανικού αερισμού	IIa	B
<b>Διουρητικά</b>		
Η ενδοφλέβια χορήγηση διουρητικών συνιστάται για όλους τους ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και σημεία/συμπτώματα υπερφόρτωσης με υγρά, με στόχο τη βελτίωση των συμπτωμάτων	I	C
Συνδυασμός διουρητικών αγκύλης με διουρητικά τύπου θειαζιδικής θα μπορούσε να χορηγηθεί σε ασθενείς με οίδημα ανθιστάμενο στις αυξανόμενες δόσεις των διουρητικών.	IIa	B
<b>Αγγειοδιασταλτικά</b>		
Σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια με ΣΑΠ $> 110$ mmHg, i.v. χορήγηση αγγειοδιασταλτικών θα μπορούσε ίσως να χορηγηθεί ως αρχική θεραπεία με στόχο τη βελτίωση των συμπτωμάτων και την ελάττωση της συμφόρησης.	IIb	B
<b>Ινότροποι παράγοντες</b>		
Ινότροποι παράγοντες θα μπορούσαν ενδεχομένως να χορηγηθούν σε ασθενείς με ΣΑΠ $< 90$ mmHg και ενδείξεις υποάδρευσης που δεν ανταποκρίνονται σε standard θεραπείες συμπεριλαμβανομένης της πρόκλησης χορήγησης υγρών, με στόχο τη βελτίωση της περιφερικής άρδευσης και της διατήρησης της λειτουργίας των τελικών οργάνων.	IIb	C
Η χορήγηση ινοτρόπων παραγόντων δεν συστήνεται σε βάση ρουτίνας για λόγους ασφαλείας, εκτός αν ο ασθενής βρίσκεται σε συμπτωματική υπόταση και έχει στοιχεία υποάδρευσης.	III	C
<b>Αγγειοσυσπαστικά</b>		

<p>Η χορήγηση ενός αγγειοσπαστικού παράγοντα, κατά προτίμηση της νορεπινεφρίνης, θα μπορούσε ενδεχομένως να χορηγηθεί σε ασθενείς με καρδιογενή καταπληξία, με στόχο την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της άρδευσης των ζωτικών οργάνων.</p>	IIb	B
Άλλα φάρμακα		
<p>Η προφύλαξη από θρομβοεμβολικά επεισόδια (πχ με τη χορήγηση LMWH) συστήνεται σε ασθενείς που δεν βρίσκονται ήδη σε αντιπηκτική αγωγή και χωρίς αντενδείξεις στη χορήγησή τους, με στόχο την ελάττωση του κινδύνου των εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεων και πνευμονικών εμβολών.</p>	I	A
<p>Δεν συνιστάται η συστηματική χορήγηση οπιοειδών εκτός περιπτώσεων επιλεγμένων ασθενών που εμφανίζουν σοβαρό/μη ελεγχόμενο άλγος και stress.</p>	III	C

### Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση ασθενούς με καρδιακή ανεπάρκεια

Η αρχική αντιμετώπιση ασθενούς με καρδιακή ανεπάρκεια περιλαμβάνει λήψη λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού, που περιλαμβάνει καταγραφή χρήσης αλκοόλ, ναρκωτικών ουσιών, χημειοθεραπευτικών φαρμάκων ή <εναλλακτικών> θεραπειών. Η κλινική εξέταση περιλαμβάνει εκτίμηση λειτουργικού σταδίου ασθενούς, ανθρωπομετρικών μετρήσεων, διατροφικών συνηθειών, ενώ ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει μετρήσεις νεφρικής, ηπατικής, θυρεοειδικής λειτουργίας, αιματολογικό έλεγχο για αναιμία, αιμοχρωμάτωση, ρευματολογική νόσο, αμυλοείδωση ή φαιοχρωμοκύττωμα, καθώς και έλεγχο για παρουσία στεφανιαίας νόσου. Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης έχει σημαντικό ρόλο στην αρχική αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης του ασθενούς.

Σε κάθε επανέλεγχο γίνεται επανεκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης του ασθενούς, του σωματικού βάρους, των διατροφικών συνηθειών, χρήσης αλκοόλ, άλλων εναλλακτικών θεραπειών. Η μέτρηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, της συστολικής πίεσης της δεξιάς κοιλίας και εκτίμηση διαστολικών δεικτών με τη χρήση του υπερηχοκαρδιογραφήματος, μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες για την εξέλιξη της κατάστασης και την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Ιδιαίτερη σημασία πρέπει να λαμβάνεται στη διατροφική παρέμβαση στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια καθώς η χορηγούμενη διουρητική θεραπεία και ο αυξημένος μεταβολισμός μπορεί να αυξήσει τις ανάγκες σε μικροθρεπτικά στοιχεία και πρωτεΐνη από τα συνιστώμενα στον υγιή πληθυσμό. Ο περιορισμός του νατρίου σε 1,5gr/ημέρα, η μείωση του σωματικού βάρους σε περίπτωση παχυσαρκίας και η διατροφική καθοδήγηση για αποφυγή υποσιτισμού σε καρδιακή καχεξία είναι αναγκαίες παρεμβάσεις.

Σημαντικό ρόλο λαμβάνει και η εκπαίδευση του ασθενούς και του οικείου περιβάλλοντος του στη νόσο με εξήγηση της παρούσας κατάστασης, της αιτίας πρόκλησής της, της αναγνώρισης των συμπτωμάτων της, της ανάγκης καθημερινούς ελέγχου βάρους και ενίοτε της διούρησης, την ανάγκη τήρησης της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής αλλά και εκμάθησης πιθανών παρενεργειών και τρόπων αντιμετώπισης. Ο ασθενής με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να γνωρίζει να αποφεύγει ορισμένα φάρμακα ή να τα χρησιμοποιεί με ιδιαίτερη προσοχή, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αντιαρρυθμικά τάξης I, ανταγωνιστές ασβεστίου, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, λίθιο και κορτικοστεροειδή, ενώ πρέπει να λαμβάνει ετησίως το αντιγριπτικό εμβόλιο.

### Άσκηση στην καρδιακή ανεπάρκεια

Παλαιότερα υπήρχε η αντίληψη οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια να αποφεύγουν κάθε φυσική δραστηριότητα. Τελευταίες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η αερόβια προπόνηση αυξάνει την ικανότητα για άσκηση, βελτιώνει την ποιότητα ζωής και μειώνει τα συμπτώματα, σε ανάλογο επίπεδο με τη φαρμακευτική αγωγή.

Η μακροπρόθεσμη επίπτωση της άσκησης στη νοσηρότητα και θνητότητα δεν έχει ακόμα μελετηθεί επαρκώς. Μία μόνο μελέτη έχει δείξει μείωση της θνητότητας και του αριθμού των επανεισαγωγών. Φαίνεται ότι η μείωση της συστολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας κινητοποιεί καταβολικούς και ελαττώνει αναβολικούς παράγοντες, οδηγώντας σε σκελετική μυοπάθεια. Στη συνέχεια ευαισθητοποιούνται εργο-υποδοχείς που οδηγούν σε μειωμένη ανοχή στην άσκηση και ευαισθητοποίηση συμπαθητικού. Ο συνδυασμός του συνεχούς καταβολισμού και της μειωμένης φυσικής δραστηριότητας επιβαρύνουν περαιτέρω τους σκελετικούς μύες και επιδρά και στη πρόοδο της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας. Σε αυτή την θεώρηση η άσκηση στην καρδιακή ανεπάρκεια βελτιώνει το μεταφόρτιο των κοιλιών, τη συσταλτικότητα τους, την πίεση πλήρωσης και την ανοχή στην άσκηση. Οι πιο μελέτες έχουν γίνει με προγράμματα συνεχούς άσκησης σε φορτίο 60% της μέγιστης ικανότητας προς άσκηση. Τα τελευταία χρόνια έχει αναγνωριστεί και η αξία της διαλειμματικής άσκησης, η οποία είναι εναλλαγή βραχείας διάρκειας περιόδου υψηλής έντασης άσκησης με άσκηση μέτριας έντασης, κατά την οποία δεν υπάρχει πλήρης αποκατάσταση του καρδιαγγειακού συστήματος στην φάση της άσκησης μέτριας έντασης, ο μεταβολικός ρυθμός αυξάνει για βραχύ χρονικό διάστημα επιτρέποντας την επίτευξη μεγαλύτερων επιπέδων VO<sub>2</sub> max για το δεδομένο χρόνο άσκησης. Έτσι δημιουργείται μεγαλύτερου βαθμού οξείδωση λίπους σκελετικών μυών και βελτίωση της ανοχής στην γλυκόζη, με γρήγορη παραγωγή γαλακτικού οξέος οδηγεί και σε αύξηση ρυθμού απομάκρυνσης του. Επίσης καθώς η άθροιση γαλακτικού οξέος οδηγεί σε υπεραερισμό και δύσπνοια, η κινητοποίηση απομάκρυνσης του αυξάνει τον αερόβιο ουδό βελτιώνει την ανοχή στην άσκηση. Όλα τα παραπάνω οδηγούν και σε καλύτερη μυϊκή προσαρμογή. Σήμερα συνιστάται άσκηση στο 40% με 70% της μέγιστης ικανότητας (μέγιστης επιτευχθείσας καρδιακής συχνότητας) για 20 με 45 λεπτά, 3 με 5 φορές την εβδομάδα σε προγράμματα διάρκειας 8 με 12 εβδομάδων για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

### Αρρυθμίες στην καρδιακή ανεπάρκεια

Οι αρρυθμίες είναι συχνό κλινικό πρόβλημα στη καρδιακή ανεπάρκεια. Η χορήγηση αντιαρρυθμικών φαρμάκων, πέρα των β-αναστολέων δεν συνιστάται προφυλακτικά στην καρδιακή ανεπάρκεια με εξαίρεση ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ή με επεισόδια εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας που μπορεί να χορηγηθεί αμιοδαρόνη. Η καρδιακή βηματοδότηση συνιστάται μόνο σε συμπτωματική βραδυκαρδία, καθώς η βηματοδότηση της δεξιάς κοιλίας μόνο, θα προκαλέσει κοιλιακό δυσσυγχρονισμό και επιδείνωση συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας. Σε περίπτωση εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής η αποτελεσματικότερη θεραπεία είναι η ηλεκτρική ανάταξη με δευτερεύουσες επιλογές δακτυλίτιδα και β-αποκλειστή για έλεγχο καρδιακής συχνότητας και αμιοδαρόνη για καρδιοανάταξη.

Στην περίπτωση εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής επί εδάφους καρδιακής ανεπάρκειας ο ασθενής οδηγείται αναλόγως και του θρομβωτικού κινδύνου [CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score] στη λήψη NOAC (Arixaban/Dabigatran/Rivaroxaban). Εναλλακτικά μπορεί να δοθεί VKA (Acenocoumarol/Warfarin) σε περίπτωση μηχανικής προσθετικής βαλβίδας ή μέτριας/σημαντικής στένωσης μιτροειδούς.

(\*) Ένδειξη I στα ESC Guidelines 2021 για προτίμηση των DOACs έναντι VKAs.

(\*\*) Ένδειξη IIa στα ESC Guidelines 2021 για χορήγηση NOAC έναντι Warfarin λόγω χαμηλότερου κινδύνου εγκεφαλικού, ενδοκράνιας αιμορραγίας, θνητότητας.

Σε υπερκοιλιακή ταχυκαρδία μπορεί να χορηγηθεί β-αποκλειστής, εφόσον είναι αιμοδυναμικά ανεκτός, αδενοσίνη ή εσμολόλη (0,5-1 mg/kg για 1 λεπτό και μετά 50-300μg/kg/min) Η χορήγηση αμιοδαρόνης για την διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού έχει ένδειξη IIB, επίπεδο B.

### Αμφικοιλιακή βηματοδότηση και τοποθέτηση απινιδωτή

Ο ευεργετικός ρόλος της τοποθέτησης αμφικοιλιακής βηματοδότησης (CRT) στην αύξηση της επιβίωσης έχει αποδειχθεί από τη μελέτη MADIT-II σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας

<35% και διάρκεια QRS>120 ms. Υπερηχοκαρδιογραφικά και αιμοδυναμικά δεδομένα έχουν αναδείξει ότι η παρουσία LBBB προκαλεί μηχανικό δυσσυγχρονισμό της αριστερής κοιλίας. Η αμφικολιακή βηματοδότηση με τη τοποθέτηση ηλεκτροδίου στον στεφανιαίο κόλπο και στη κορυφή της δεξιάς κοιλίας φαίνεται να αποκαθιστά το μηχανικό δυσσυγχρονισμό, βελτιώνοντας τη θνητότητα και νοσηρότητα. Οι πιο ευεργετικές επιδράσεις αναφέρονται σε ασθενείς σε φλεβοκομβικό ρυθμό, αλλά εμφάνιση κολπικών ταχυαρρυθμιών έχουν αναφερθεί μετά τη τοποθέτηση αμφικολιακής βηματοδότησης. Όλες οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs) έχουν επιβεβαιώσει την βελτίωση των συμπτωμάτων με την αμφικολιακή βηματοδότηση, με αύξηση της NYHA κατηγορίας κατά 0,5 με 0,8 βαθμούς, 20% αύξηση των 6 λεπτών βάρδισης και 10-15% αύξηση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου. Στην μελέτη COMPANION η παρουσία CRT με ή χωρίς απινιδωτή (ICD), ελάττωσε την ολική θνητότητα και τις επανεισαγωγές για καρδιακή ανεπάρκεια κατά 35–40%, κυρίως με κατά 76% μείωσης των επανανοσηλεύσεων. Στην μελέτη CARE-HF, η παρουσία CRT-P (αμφικολιακής βηματοδότησης μόνο) μείωσε τις επανανοσηλεύσεις για καρδιακή ανεπάρκεια κατά 52% και τις νοσηλεύσεις για επείγοντα καρδιολογικά συμβάντα κατά 39%. Στην COMPANION η τοποθέτηση CRT-D οδήγησε σε σημαντική μείωση της ολικής θνητότητας κατά 39%. Και η τοποθέτηση CRT-P έδειξε οριακή στατιστικά σημαντική μείωση κατά 24% της θνητότητας. Στην μελέτη αυτή δεν έγινε έλεγχος υπεροχής μεταξύ CRT-D και CRT-P. Στην μελέτη CARE-HF παρατηρήθηκε μείωση 40% της θνητότητας, ενώ η μείωση του τελουσσολικού όγκου της αριστερής κοιλίας ήταν 18% στους 3 μήνες και 26% μετά τους 18 μήνες. Παρομοίως το κλάσμα εξώθησης αυξήθηκε κατά 3.7% στους 3 μήνες και 6.9% στους 18 μήνες και η επίδραση ήταν σημαντικότερη στους ασθενείς με μη-ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η παράταση του PR διαστήματος και η παρουσία αποκλεισμού του δεξιού σκέλους (RBBB) ήταν οι μόνοι προγνωστικοί δείκτες μη καλής πορείας των ασθενών. Σε κολπική μαρμαρυγή NYHA III/IV, κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας <35% και QRS>130 msec η τοποθέτηση CRT-D /P έχει ένδειξη IIa-επίπεδο B σε δημιουργία βηματοδο-εξααρτώμενου ρυθμού με τροποποίηση κολποκοιλιακού κόμβου, αλλιώς σε μείωση καρδιακής συχνότητας ώστε να υπάρχει τουλάχιστον συχνή βηματοδότηση λαμβάνει, σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες ένδειξη IIa –επιπέδου C.

Η μελέτη Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) τυχαιοποίησε σε placebo, αμιοδαρόνη ή απινιδωτή (ICD) στην ήδη φαρμακευτική αγωγή με α-MEA ή ARB (96%) β-αποκλειστή (69%), 2521 ασθενείς με ισχαιμική και μη-ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια με KE ≤35% σε NYHA λειτουργική τάξη II/III και χωρίς σημεία κοιλιακής αρρυθμίας, Η χρήση του ICD οδήγησε σε επιπρόσθετη μείωση της θνητότητας κατά 23% στην παρακολούθηση (μέση) των 45,5 μηνών. Η αμιοδαρόνη δεν μείωσε τη θνητότητα. Ανάλογα αποτελέσματα έδειξε και η μελέτη Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II), όπου ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και κλάσματος εξώθησης ≤30% (59% των οποίων ήταν σε λειτουργική κλάση NYHA II/ III) τυχαιοποιήθηκαν στην τοποθέτηση ICD. Η μελέτη έδειξε ότι η τοποθέτηση ICD μειώνει κατά 31% την θνητότητα. Στις κατευθυντήριες οδηγίες η τοποθέτηση ICD μετεμφραγματικά λαμβάνει ένδειξη I (επίπεδο A) 40 ημέρες μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Στην μη-ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια, η μέτριοι μεγέθους μελέτη Defibrillators in Non-ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE), έδειξε μια μη-σημαντική μείωση της θνητότητας, περιορίζοντας την ένδειξη τοποθέτησης ICD σε επίπεδο B και μόνο μετά από τουλάχιστον 3 μηνών χορήγησης μέγιστης θεραπείας και παραμονής χαμηλού κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Η μελέτη ECHO-CRT δεν ανέδειξε κλινικό όφελος από την εμφύτευση αμφικολιακού βηματοδότη σε ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς ηλεκτρικό αλλά με μηχανικό δυσσυγχρονισμό που είχε αναδειχθεί από την υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη. Φαίνεται (πίνακας 8) ότι οι ασθενείς που κυρίως ωφελούνται από την αμφικολιακή βηματοδότηση είναι με KE≤35%, σε NYHA II/III, με εύρος QRS>= 150 msec και εικόνα LBBB (I, επίπεδο ένδειξης A), με εύρος QRS 130-149 msec (I, επίπεδο ένδειξης B), καθώς και ασθενείς που χρήζουν καρδιακής βηματοδότησης λόγω αποκλεισμού υψηλού βαθμού που θα είναι βηματοδοεξααρτώμενοι (I, επίπεδο ένδειξης B). Σε χαμηλότερη ένδειξη II, επίπεδο ένδειξης B είναι οι ασθενείς με KE≤35%, σε NYHA II/III, με εύρος QRS>= 150 msec και εικόνα non-LBBB και οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με εύρος QRS>130 msec που αναμένεται να έχουν καλό ποσοστό αμφικολιακής βηματοδότησης ή θα επανέλθουν σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Σε ένδειξη IIb, επίπεδο B, είναι οι ασθενείς με KE≤35%, σε NYHA II/III, με εύρος QRS>130 msec με non-LBBB, καθώς και ασθενείς που εμφανίζουν κλινική επιδείνωση σε δεξιά βηματοδότηση. Η εμφύτευση αμφικολιακού βηματοδότη δεν συνιστάται σε ασθενείς με QRS<130 msec.

Σε ανάλυση περισσότερων από 40 000 ασθενών από 12 μελέτες, με εξαίρεση όσους είχαν εμφυτευμένο απινιδωτή, ο αιφνίδιος θάνατος μειώθηκε κατά 44% σε μια περίοδο 20 ετίας αποδιδόμενο στην φαρμακευτική αγωγή.

Η μελέτη DANISH ανέδειξε μικρό όφελος στον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο και κανένα όφελος στην ολική θνητότητα σε ασθενείς με μη ισχαιμικού τύπου καρδιακή ανεπάρκεια. Υποανάλυση της μελέτης ανέδειξε όφελος σε άτομα ηλικίας <70 ετών. Επίσης και στους ασθενείς με ισχαιμικού τύπου καρδιακή ανεπάρκεια η εμφύτευση ICD εντός των πρώτων 40 ημερών από το έμφραγμα του μυοκαρδίου δεν επέφερε περαιτέρω όφελος, ενώ η εμφύτευση ICD σε άτομα με KE>35% αποτελεί πεδίο έρευνας βασιζόμενο και σε ευρήματα παρουσία ουλής από την μαγνητική απεικόνιση.

Ο πίνακας των κατευθυντήριων οδηγιών που ακολουθεί περιγράφει τις ενδείξεις τοποθέτησης ICD και CRT.

## Συσκευές υπό μελέτη

Η συσκευή καρδιακής μετατροπής (Cardiac contractility modulation (CCM)) έχει μελετηθεί σε ασθενείς σε NYHA III–IV με KE  $\geq 25\%$  to  $\leq 45\%$  και QRS <130 ms, και συσχετίστηκε με μικρή βελτίωση στην ποιότητα ζωής. Επίσης τεχνικές που βασίζονται σε ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος έχουν δείξει βελτίωση ποιότητας ζωής και αποτελούν πεδίο έρευνας.

## Πίνακας 8, Ενδείξεις για CRT ασθενών με HFrEF

Συστάσεις	Ένδειξη	Βαθμός τεκμηρίωσης
Η CRT συνιστάται για συμπτωματικούς ασθενείς με HF σε SR με QRS $\geq 150$ ms και μορφολογία LBBB και με LVEF $\leq 35\%$ παρά την OMT, με σκοπό τη βελτίωση των συμπτωμάτων και την ελάττωση της θνησιμότητας και της θνητότητας.	I	A
Συνιστάται η CRT παρά η RV βηματοδότηση σε ασθενείς με HFrEF ανεξάρτητα της λειτουργικής κλάσης κατά NYHA ή του εύρους QRS, που έχουν ένδειξη για κοιλιακή βηματοδότηση λόγω υψηλού βαθμού ΚΚ αποκλεισμού με σκοπό την ελάττωση της θνησιμότητας, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με AF.	I	A
Η CRT θα πρέπει να επιλέγεται σε συμπτωματικούς ασθενείς με HF σε SR με διάρκεια QRS $\geq 150$ ms, non-LBBB μορφολογία και LVEF $\leq 35\%$ παρά την OMT, με σκοπό την ελάττωση της θνητότητας και θνησιμότητας.	IIa	B
Η CRT θα πρέπει να επιλέγεται σε συμπτωματικούς ασθενείς με HF σε SR με QRS μεταξύ 130 και 149 ms και μορφολογία LBBB και LVEF $\leq 35\%$ παρά την OMT, με στόχο την βελτίωση των συμπτωμάτων και την ελάττωση της θνητότητας και της θνησιμότητας.	IIa	B



Σε ασθενείς με LVEF $\leq 35\%$ που έχουν λάβει συμβατικό βηματοδότη ή ICD και ακολούθως εμφανίζουν επιδείνωση της καρδιακής τους ανεπάρκειας παρά την OMT και που έχουν ένα σημαντικό ποσοστό βηματοδότησης της RV, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναβάθμισης σε CRT.	IIa	B
Η CRT θα μπορούσε να επιλεγεί σε συμπτωματικούς ασθενείς σε SR με QRS μεταξύ 130 – 139 ms και non-LBBB μορφολογία και LVEF $< 35\%$ παρά την OMT και που έχουν ένα σημαντικό ποσοστό βηματοδότησης της RV, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναβάθμισης σε CRT.	IIb	B
Η CRT δεν συνιστάται σε ασθενείς με QRS $< 130$ ms που δεν έχουν παράλληλα ένδειξη για βηματοδότηση λόγω υψηλού βαθμού AV block.	III	A
Η CRT θα μπορούσε να επιλεγεί σε συμπτωματικούς ασθενείς με HF σε SR και διάρκεια QRS μεταξύ 130-149 ms και non – LBBB μορφολογία και με LVEF $< 35\%$ παρά την OMT, με στόχο την βελτίωση των συμπτωμάτων και την ελάττωση της θνητότητας και της θνησιμότητας.	IIb	B
Η CRT δεν συνιστάται σε ασθενείς με διάρκεια QRS $< 130$ ms που δεν έχουν παράλληλα ένδειξη για βηματοδότηση λόγω υψηλού βαθμού AV block	III	A
Η CRT θα μπορούσε να επιλεγεί σε συμπτωματικούς ασθενείς με HF σε SR και διάρκεια QRS μεταξύ 130-149 ms και non – LBBB μορφολογία και με LVEF $< 35\%$ παρά την OMT, με στόχο την βελτίωση των συμπτωμάτων και την ελάττωση της θνητότητας και της θνησιμότητας.	IIb	B
Η CRT δεν συνιστάται σε ασθενείς με διάρκεια QRS $< 130$ ms που δεν έχουν παράλληλα ένδειξη για βηματοδότηση λόγω υψηλού βαθμού AV block	III	A

AF = atrial fibrillation; AV = atrio-ventricular; CRT = cardiac resynchronization therapy; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; LBBB = left bundle branch block; LVEF = left ventricular ejection fraction; NYHA = New York Heart Association; OMT = optimal medical therapy (class I recommended medical therapies for at least 3 months); QRS = Q, R, and S waves of an ECG; RV = right ventricular; SR = sinus rhythm.

### Μηχανικές και χειρουργικές παρεμβάσεις

Η καρδιακή μεταμόσχευση αποτελεί τη τελική θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας αλλά δεν είναι πάντα εφικτή. Στον πίνακα 2 αναφέρονται οι ενδείξεις καρδιακής μεταμόσχευσης. Άλλες χειρουργικές

επιλογές αποτελούν η βαλβιδοπλαστική ή αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας σε άτομα με σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, λόγω διάτασης μιτροειδικού δακτυλίου. Παρ'όλο που δεν υπάρχουν μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης. Μια πρόσφατη μελέτη δεν έδειξε καμία επίδραση στην επιβίωση. Η καρδιομυοπλαστική και η επέμβαση Batista, φαίνεται να έχουν εγκαταλειφθεί, καθώς βρέθηκε να αυξάνουν την θνητότητα. Η χρήση των συσκευών υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας βρίσκονται υπό έρευνα. Η μεγαλύτερη κλινική εμπειρία που έχει αποκομιστεί από τη χρήση τέτοιων συσκευών είναι ως θεραπεία-γέφυρα κατά το στάδιο της αναμονής ασθενών στη λίστα μεταμόσχευσης. Η μελέτη Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) μελέτησε τη χρήση συσκευών υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας ως μόνιμη θεραπεία σε ασθενείς που δεν είχαν επιλεγεί για μεταμόσχευση καρδιάς. Η 2ετής επιβίωση βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που είχαν τη συσκευή, αλλά καταγράφηκαν και σημαντικές επιπλοκές, όπως αιμορραγία, λοίμωξη, θρομβοεμβολικά επεισόδια και μηχανικό πρόβλημα της συσκευής. Μια συχνή επιπλοκή είναι η όψιμη εμφάνιση δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας (15 ημέρες περίπου μετά την τοποθέτηση της συσκευής). Για την αποφυγή αυτή της σοβαρής επιπλοκής είναι σημαντικό να έχει γίνει ενδελεχής έλεγχος της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας προεπεμβατικά, ώστε ασθενείς με επηρεασμένο κλάσμα δεξιάς κοιλίας (<35%) αυξημένη φλεβική πίεση (>18 mmHg), παράταση χρόνων πήξης που αποτελεί σημείο δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, να αποκλειστούν από την τοποθέτηση συσκευής υποβοήθησης αριστερής κοιλίας και να κατευθυνθούν για αμφικοιλιακή υποστήριξη. Η συνεχής βελτίωση των συσκευών θα δώσει μια μόνιμη ή προσωρινή λύση, καθώς υπάρχουν αναφορές για βελτίωση της μυοκαρδιακής λειτουργίας μετά την τοποθέτηση της συσκευής, ιδίως σε ασθενείς τελικού σταδίου καρδιακής ανεπάρκειας που χρήζουν συνεχούς ινότροπης υποστήριξης. Τα κριτήρια για ένταξη ασθενούς σε συσκευή υποβοήθησης αριστερής κοιλίας περιλαμβάνουν την χρόνια τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια, με κλάσμα εξώθησης <25%, NYHA IV για τουλάχιστον 90 ημέρες (ή 28 ημέρες υπό συνεχή ινότροπη υποστήριξη ή ενδοαορτική αντλία από την οποία δεν μπορεί ο ασθενής να αποδεσμευτεί), και  $VO_2 \max < 12 \text{ ml/Kg/min}$ . Η συνδυαστική θεραπεία με μεταμόσχευση κυττάρων, έγχυση αγγειογενετικών αυξητικών παραγόντων και τοποθέτηση συσκευών υποβοήθησης, αποτελεί στόχο μελλοντικής έρευνας.

### **Επαναιμάτωση στην καρδιακή ανεπάρκεια**

Η επαναιμάτωση ενδείκνυται αν υπάρχουν συμπτώματα στηθάγχης, ιδιαίτερα σε νόσο τριών αγγείων ή νόσο στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας. Η μελέτη Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) που συμπεριέλαβε ασθενείς με ΚΕ  $\leq 35\%$  και στεφανιαία νόσο κατάλληλη για χειρουργική αντιμετώπιση (CABG), δεν ανέδειξε μείωση του ολικού καταληκτικού σημείου (ολική θνητότητα), ούτε καρδιαγγειακής θνητότητας, ή επανανοσηλειών. Έτσι φαίνεται ότι η χειρουργική επαναιμάτωση έχει θέση σε νόσο δύο αγγείων που συμπεριλαμβάνει τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, είναι κατάλληλοι για θεραπεία και έχουν πιθανότητα επιβίωσης άνω του έτους με καλό λειτουργικό στάδιο. Σε αυτό το σημείο η διενέργεια καρδιοαναπνευστικής δοκιμασία κόπωσης με  $VO_2 \max > 18 \text{ ml/kg/min}$  έχει προγνωστικό χαρακτήρα. Το όφελος της καρδιοχειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς χωρίς στηθάγχη ή βιώσιμο μυοκάρδιο είναι αβέβαιο, αν και όσοι έχουν >10% δυσλειτουργικό αλλά βιώσιμο μυοκάρδιο είναι πιθανό να ευεργετηθούν. Η πυρηνική απεικόνιση και η μαγνητική τομογραφία καρδιάς έχουν θέση στην ανίχνευση ουλής και βιωσιμότητας. Η επιλογή μεταξύ αγγειοπλαστικής και CABG θα γίνει από την ειδική επεμβατική ομάδα που θα συμπεριλαμβάνει έναν ειδικό για την καρδιακή ανεπάρκεια.

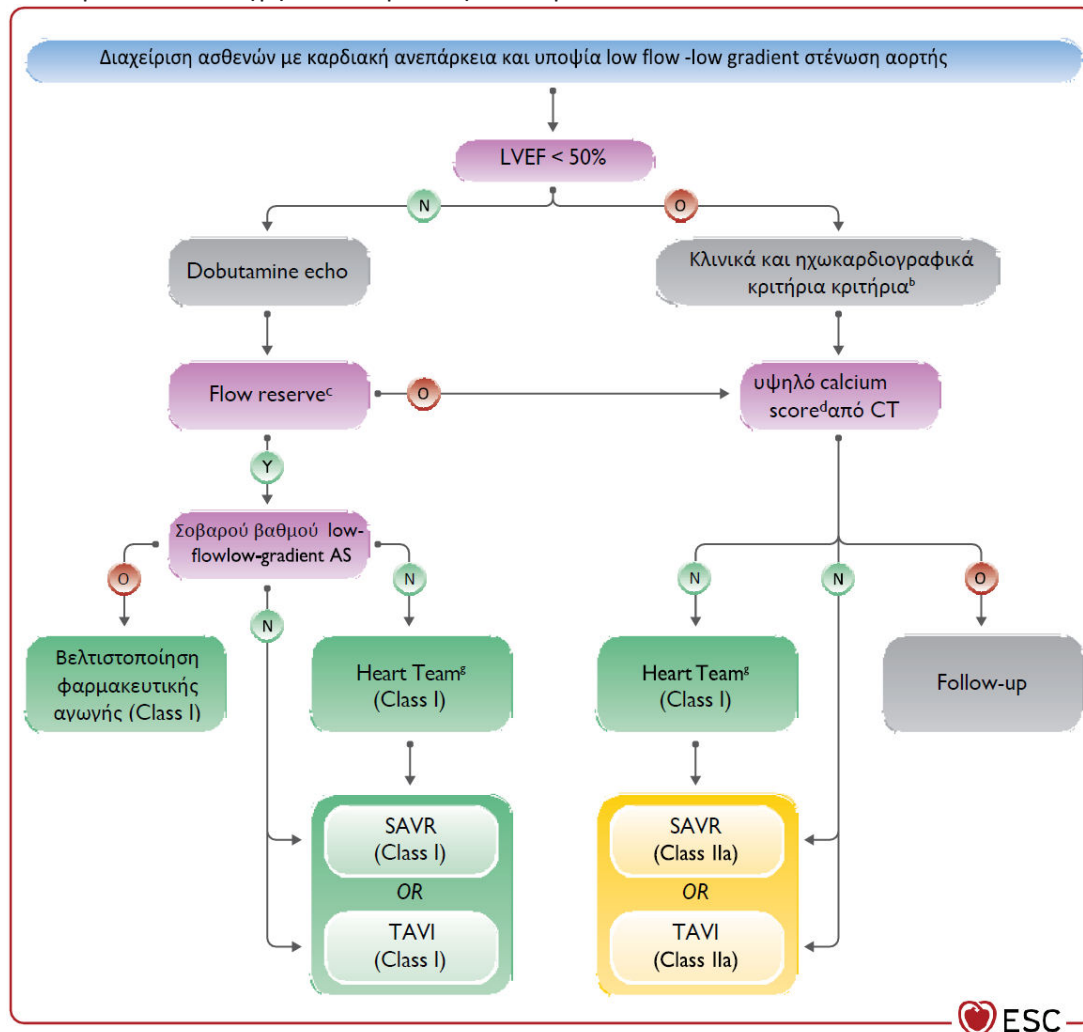
Η χειρουργική επαναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας με αφαίρεση ουλώδους ιστού και αποκατάσταση του όγκου της αριστερής κοιλίας έχει δείξει αβέβαια μέχρι τώρα αποτελέσματα, αν και αναμένονται τα δεδομένα από την διαδερμική τοποθέτηση συσκευής τύπου ομπρέλας (PARACHUTE) σε ανευρύσματα της κορυφής της αριστερής κοιλίας.

### **Βαλβιδική νόσος στην καρδιακή ανεπάρκεια**

Η βαλβιδική νόσος στην καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να επιδεινώσει την καρδιακή ανεπάρκεια. Η στένωση αορτικής βαλβίδας αποτελεί μια σημαντική δύσκολη κατάσταση διάγνωσης της λόγω της χαμηλής

ροής-χαμηλού κλάσματος εξώθησης όπου πρέπει να διακριθεί με τη χρήση δυναμικών δοκιμασιών από την ψευδοστένωση (Εικόνα 11). Η χρήση ισχυρών δόσεων διουρητικών και αγγειοδιασταλτικών στους ασθενείς με στένωση αορτικής βαλβίδας καλό θα είναι να αποφεύγεται για τον κίνδυνο μείωσης του προφορτίου και της καρδιακής παροχής. Η θεραπεία είναι χειρουργική (SAVR) ή χρήση διαδερμικής τοποθέτησης. (TAVI). Η επέμβαση συνιστάται επι κλινικών ενδείξεων και εφόσον υπάρχει επιβίωση >1-έτους. Η TAVI έχει δείξει στις κλινικές μελέτες ισοδυναμία με την SAVR στην μείωση κλινικών συμβάντων (συμπεριλαμβανομένης θνητότητας και σοβαρού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου) σε ασθενείς υψηλού ή μεσαίου κινδύνου για εγχείρηση. Έτσι η SAVR συνιστάται σε ασθενείς <75 ετών χαμηλού χειρουργικού κινδύνου (STS-PROM score ή EuroSCORE II <4%) ενώ TAVI συνιστάται σε ασθενείς >75 ετών ή υψηλού κινδύνου (STS-PROM score ή EuroSCORE II >8%) Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις η απόφαση θα ληφθεί από το Heart Team. Το σχήμα που ακολουθεί περιγράφει την στρατηγική αντιμετώπισης των ασθενών με στένωση αορτικής βαλβίδας χαμηλής ροής χαμηλής κλίσης πίεσης αλλά διατηρημένου κλάσματος εξώθησης.

Η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας ακολουθεί τα κριτήρια χειρουργικής αντιμετώπισης με τελοδιαστολική διάμετρο της αριστερής κοιλίας >70mm ή τελοσυστολική >50mm, ΚΕ<55% και συμπτωματικό ασθενή. Είναι σημαντικό στην περίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας να διακριθεί ο ασθενής που εμφανίζει μέτρια ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας λόγω της διάτασης της αριστερής κοιλίας και της συστολικής δυσλειτουργίας τους από αυτόν που η πρωτοπαθής βλάβη είναι η βαλβιδική ανεπάρκεια που οδήγησε σε καρδιακή ανεπάρκεια.



Εικόνα 11, Διαχείριση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και υποψία low flow -low gradient στένωση αορτής

Η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας είναι σύνθετη κατάσταση καθώς η διάκριση της πρωτοπαθούς από την δευτεροπαθή νόσο είναι δύσκολη. Η απόφαση για χειρουργική θεραπεία θα λάβει υπόψιν τα συμπτώματα, την ηλικία, τη μειωμένη συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας, την πνευμονική υπέρταση, την καταλληλότητα της βαλβίδας για επιδιόρθωση, κριτήρια που αποτελούν και τους ισχυρότερους προγνωστικούς δείκτες μετεγχειρητικής πορείας. Στην πρωτοπαθή οργανική ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας λόγω κυματιζόντων (flail) γλωχίνων, η τελοσυστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας  $\geq 40$  mm σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα είτε ο ασθενής αντιμετωπιστεί φαρμακευτική ή χειρουργικά. Αν το  $KE < 30\%$  η χειρουργική επιδιόρθωση μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα αλλά ο ρόλος της στην επιβίωση είναι άγνωστος. Στην απόφαση αυτή θα πρέπει να συνεκτιμηθεί η φαρμακευτική αγωγή, η προσδοκώμενη βελτίωση ποιότητας ζωής και η πιθανότητα να γίνει επιδιόρθωση της βαλβίδας και όχι αντικατάστασή της.

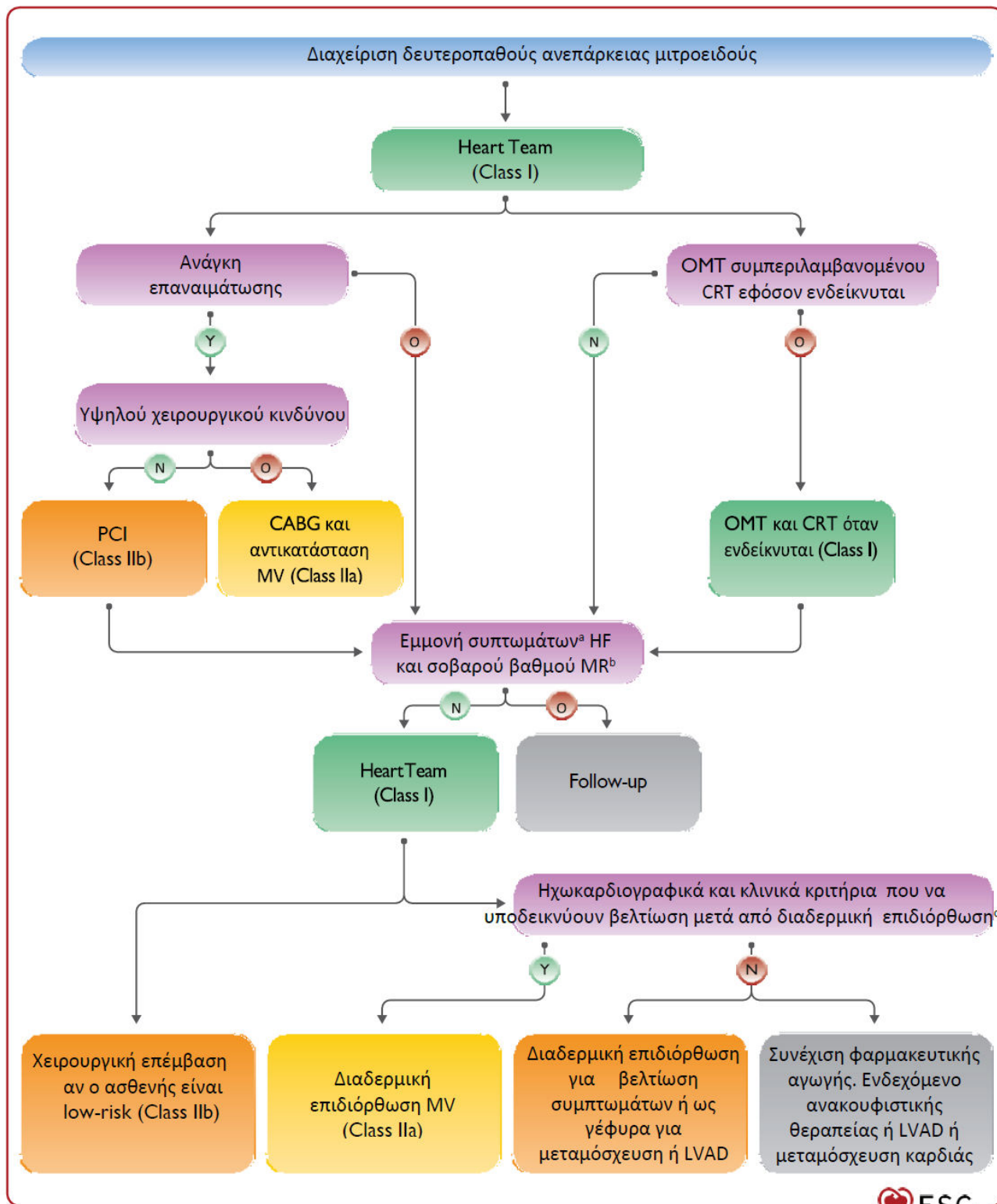
Η δευτεροπαθής ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας (Εικόνα 12) οφείλεται σε διάταση της αριστερής κοιλίας, αναδιαμόρφωση αυτής και αδυναμία καλής σύγκλεισης των γλωχίνων. Η ισχαιμική ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας είναι μια άλλη αιτία δευτεροπαθούς ανεπάρκειας. Η δυναμική αύξηση του ενεργού στομίου παλινδρόμησης (effective regurgitant orifice) σε  $\geq 13\text{mm}^2$ , με την χρήση δοκιμασίας κόπωσης ή δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας, σχετίζεται με κακή πρόγνωση. Στους ασθενείς με βαλβιδική νόσο και στεφανιαία νόσο μπορεί να συζητηθεί η διενέργεια συνδυαστικής χειρουργικής θεραπείας. Προγνωστικοί παράγοντες όψιμης δυσλειτουργίας της μιτροειδούς βαλβίδας μετά από επιδιόρθωση αυτής είναι η μεγάλη απόσταση μεταξύ των θηλοειδών μυών, η σοβαρή μετατόπιση (tethering) της οπίσθιας γλωχίνας της μιτροειδούς βαλβίδας και η μεγάλη τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας  $> 65\text{mm}$ . Σε αυτούς τους ασθενείς είναι καλύτερη η αντικατάσταση της μιτροειδούς βαλβίδας από την επιδιόρθωση αυτής. Σε ασθενείς με ένδειξη για βαλβιδική επιδιόρθωση και σοβαρή αντένδειξη χειρουργείου λόγω υψηλής περιεγχειρητικής θνησιμότητας, η διαδερμική άκρη προς άκρη επιδιόρθωση μπορεί να αποτελεί λύση για βελτίωση συμπτωμάτων.

Η τοποθέτηση MitraClip ίσως αποτελεί μια λύση για τους ασθενείς με δευτεροπαθή μιτροειδική ανεπάρκεια με πιθανή βελτίωση στην ποιότητα ζωής, παρότι μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών παραμένει με μικρότερη των 2+ βαθμών ανεπάρκεια μιτροειδούς μετά την επέμβαση, αλλά αναμένονται τα αποτελέσματα τρεχόντων μελετών.. Επίσης μόνο το 1/3 των ασθενών που ζητείται παρέμβαση δείχνει να έχουν ανατομική καταλληλότητα για την τοποθέτηση του MitraClip. Η πρόσφατη μελέτη COAPT σε δείγμα 614 ασθενών με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια και λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας που τυχαιοποιήθηκαν σε εμφύτευση MitralClip ή στη συνήθη παρακολούθηση, έδειξε 47% μείωση επανανοσηλειών και 38% μείωση ολικής θνητότητας από την εμφύτευση της συσκευής Mitral Clip. Η μελέτη MITRA-FR απέτυχε να δείξει ουσιαστικό όφελος. Οι δυο μελέτες είχαν διαφορές στην επιλογή των ασθενών, στη υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση ακόμα και στη σοβαρότητα της βαλβιδικής νόσου

Η έμμεση δακτυλιοπλαστική της μιτροειδούς βαλβίδας βασίζεται στην ανατομική γειτνίαση του στεφανιαίου κόλπου με τον οπίσθιο μιτροειδικό δακτύλιο. Έτσι καθώς ο στεφανιαίος κόλπος καλύπτει τα δύο τρίτα περίπου του μιτροειδικού δακτυλίου και μπορεί διαμέσου αυτού να προκληθεί πίεση στον οπίσθιο δακτύλιο προς τον πρόσθιο., μειώνοντας την οπισθοδιαφραγματική διάμετρο του δακτυλίου. Στις όψιμες επιπλοκές υπάρχει ο κίνδυνος της απόφραξης του στεφανιαίου κόλπου, αλλά έχει παρατηρηθεί βελτίωση στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και κλινική βελτίωση μέχρι τους 24 μήνες.

Η άμεση μιτροειδική δακτυλιοπλαστική είναι η πιο ελπιδοφόρα τεχνική καθώς ομοιάζει με την χειρουργική αντιμετώπιση για ασθενείς χωρίς σημαντική διάταση δακτυλίου και μετατόπιση της οπίσθιας γλωχίνας. Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα από την χρήση υπό υπερηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση είναι ελπιδοφόρα και χωρίς σημαντικές περιεπεμβατικές επιπλοκές.

Η συγγραφική ομάδα των κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για το 2022, καταλήγουν ότι η διαθερμική τελικό-τελική διόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας μπορεί να επιλεγεί σε ασθενείς σε NYHA II-IV υπό μέγιστη φαρμακευτική αγωγή με μέτρια προς σοβαρή ή σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας  $EROA \geq 30\text{mm}^2$  κατάλληλη ανατομία και  $KE 20-50\%$ , τελοδιαστολική διάμετρο αριστερής κοιλίας  $< 70\text{mm}$ , συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας  $< 70\text{mmHg}$ , απουσία σημαντικής δυσλειτουργίας δεξιάς κοιλίας, απουσία σοβαρής ανεπάρκειας τριγλώχινας και παρουσία αιμοδυναμικής σταθερότητας.



Εικόνα 12, Διαχείριση δευτεροπαθούς ανεπάρκειας μιτροειδούς

## Προχωρημένου Βαθμού Καρδιακή Ανεπάρκεια

Η προχωρημένου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από την εμμονή συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας παρά την μεγίστη χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή. Η επιβίωση αυτών των ασθενών στο έτος κυμαίνεται από 25 έως 75%. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με προχωρημένου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια φαίνονται στον **Πίνακα 9**.

### Πίνακας 9, Ορισμός της προχωρημένου βαθμού καρδιακής ανεπάρκειας

Ορισμός Της Προχωρημένου Βαθμού Καρδιακής Ανεπάρκειας. Όλα τα κάτωθι πρέπει να υπάρχουν, παρά τη χορηγούμενη μεγίστη φαρμακευτική αγωγή
1. Παρουσία σοβαρών συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας που επιμένουν σε ασθενή με λειτουργικό στάδιο III(προχωρημένο) ή IV κατά NYHA. Σοβαρά και εμμένοντα συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας Προχωρημένο στάδιο II κατά NYHA ή στάδιο IV.
2. Σοβαρού βαθμού καρδιακή δυσλειτουργία η οποία χαρακτηρίζεται τουλάχιστον από ένα από τα παρακάτω <ul style="list-style-type: none"><li>• ΚΕΑΚ <math>\leq 30\%</math></li><li>• Μεμονωμένη δυσλειτουργία RV (πχ ARVC)</li><li>• Μη επιδεχόμενες χειρουργική επέμβαση βαλβιδοπάθειες.</li><li>• Μη επιδεχόμενες χειρουργική επέμβαση συγγενείς ανωμαλίες.</li><li>• Παραμονή υψηλών επιπέδων ή σε ανοδική πορεία, παρουσία καρδιακών δομικών ανωμαλιών (σύμφωνα με τον ορισμό της HFpEF), BNP ή NT Pro BNP και σοβαρή διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (σύμφωνα με τον ορισμό της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης). ο Persistently high (or increasing) BNP or NT-proBNP values and severe LV diastolic dysfunction or structural abnormalities (according to the definitions of HFpEF).</li></ul>
3. Επεισόδια πνευμονικής ή συστηματικής συμφόρησης που απαιτούν τη χορήγηση υψηλών δόσεων διουρητικών (ή συνδυασμού διουρητικών) ή εμφάνιση επεισοδίων χαμηλής καρδιακής παροχής απαιτούν τη χορήγηση ινотρόπων ή αγγειοδραστικών ουσιών και που έχουν ως αποτέλεσμα > 1 μη προγραμματισμένη εισαγωγή στο νοσοκομείο τους τελευταίους 12 μήνες.
4. Σοβαρά επηρεασμένη ικανότητα για άσκηση ή χαμηλό 6 MWT (<300 μ) ή $pVO_2 < 12 \text{ mL/kg/min}$ ή < 50% του αναμενόμενου.

Η χορήγηση ινотρόπων φαρμάκων μπορεί να βελτιώσει τις αιμοδυναμικές παραμέτρους, να ελαττώσει τη συμφόρηση, να αυξήσει την καρδιακή παροχή και να βελτιώσει την περιφερική αιμάτωση. Επιπρόσθετα μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως παρηγορητική θεραπεία. Οι θεραπείες υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας θα λάβουν χώρα όταν πλέον ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη χορήγηση διουρητικών διουρητικά. Η υπερδιήθηση αποτελεί μία από τις πιο συχνές μορφές υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας για αυτή την κατηγορία ασθενών, μολονότι η αποτελεσματικότητά της δεν έχει πλήρως διερευνηθεί.

### Μηχανική υποβοήθηση της κυκλοφορίας

Η μηχανική υποβοήθηση της κυκλοφορίας μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα και την επιβίωση των ασθενών με προχωρημένου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια.

Η μακράς διάρκειας μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας ενδείκνυται σε επιλεγμένους ασθενείς όταν η μεταμόσχευση καρδιάς αντενδείκνυται ή όταν η υποστήριξη με βραχείας διάρκειας μηχανική υποστήριξη δεν έχει οδηγήσει σε ανάνηψη του μυοκαρδίου ή σε κλινική βελτίωση του ασθενούς. Ο σκοπός της μακράς διάρκειας μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας είναι να βελτιώσει την ποιότητα του ζωής του ασθενούς ή να τον διατηρήσει στη ζωή έως ότου αυτός μεταμοσχευθεί ή να

επιφέρει αναίρεση των αντενδείξεων για μεταμόσχευση ή ως θεραπεία τελικού προορισμό. Η μακράς διάρκειας μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας θα πρέπει να επιλέγεται σε ασθενείς με profile κατά INERMACS 1-4. Η επιβίωση των ασθενών με τα τελευταία γενιάς συστήματα μακράς διάρκειας μηχανικής υποβοήθησης της κυκλοφορίας 1 και 2 έτη μετά την εμφύτευση είναι 80% και 70% αντίστοιχα.

Οι ενδείξεις ασθενών για μακράς διάρκειας μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας φαίνονται στον Πίνακα 11 και στην Εικόνα 11.

### Μεταμόσχευση καρδιάς

Η μεταμόσχευση καρδιάς αποτελεί την τελική θεραπεία στην προχωρημένου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια. Η επιβίωση ενός έτους των ασθενών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση καρδιάς είναι 90% και η διάμεση επιβίωση είναι 12.5 έτη. Οι ενδείξεις μεταμόσχευσης ασθενών με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια φαίνονται στον πίνακα 10.

Η διαχείριση των ασθενών με προχωρημένου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται στην **Εικόνα 11** και στον πίνακα 11.

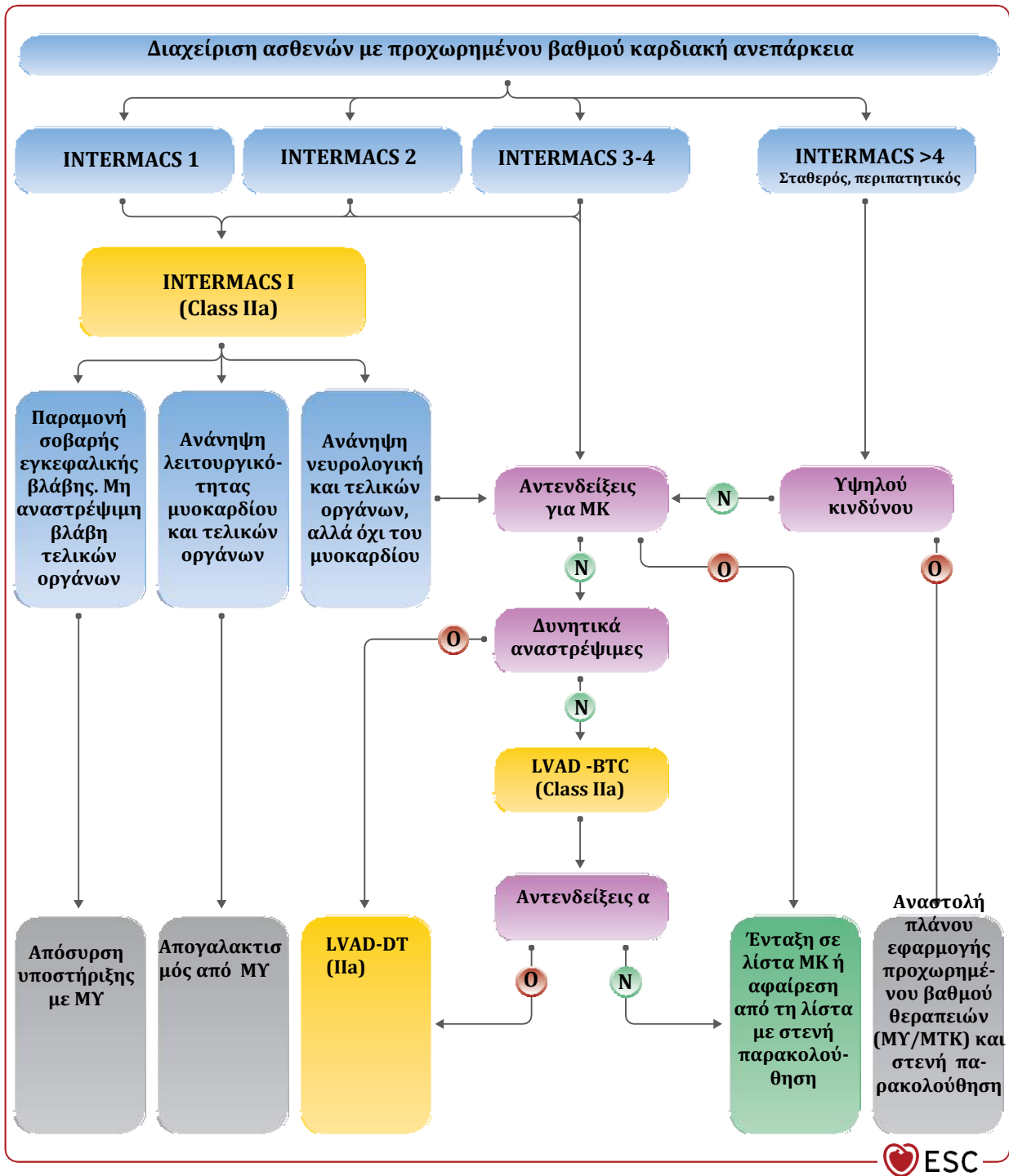
### Πίνακας 10, Ενδείξεις μεταμόσχευσης καρδιάς

Ενδείξεις μεταμόσχευσης καρδιάς
Προχωρημένου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια
Απουσία ύπαρξης άλλης θεραπευτικής επιλογής (εξαιρουμένης της μακράς διάρκειας μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας ως γέφυρα για μεταμόσχευση καρδιάς)
Αντενδείξεις
Ενεργός λοίμωξη
Σοβαρού βαθμού περιφερική αρτηριοπάθεια η αγγειοπάθεια του κεντρικού νευρικού συστήματος
Πνευμονική υπέρταση φαρμακολογικά μη αναστρέψιμη. Η εμφύτευση LVAD θα μπορούσε να εξεταστεί ως ενδεχόμενο αναστροφής των υψηλών πνευμονικών αντιστάσεων με στόχο την επανεκτίμησή τους μετά την εμφύτευση
Κακοήθεια με πτωχή πρόγνωση
Μη αναστρέψιμη ηπατική ή νεφρική βλάβη. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο συνδυασμένης μεταμόσχευσης καρδιάς /νεφρού , καρδιάς /ήπατος
Συστημική νόσος με πολυοργανική συμμετοχή.
Παρουσία άλλης σοβαρής συνοσηρότητα με πτωχή πρόγνωση
BMI >35 kg/m <sup>2</sup>
Κατάχρηση αλκοόλ ή άλλων εξαρτησιογόνων ουσιών
Συναισθηματική αστάθεια η οποία μπορεί να επηρεάσει την θεραπευτική αγωγή μετά τη μεταμόσχευση καρδιάς
Ανεπαρκής κοινωνική υποστήριξη η οποία αποτρέπει την εφαρμογή της αυστηρά ενδεικνυόμενης θεραπευτικής αγωγής μετά από μεταμόσχευση καρδιάς.

**Πίνακας 11, Συστάσεις για την αντιμετώπιση της προχωρημένου βαθμού καρδιακής ανεπάρκειας**

Συστάσεις για τη διαχείριση της προχωρημένου βαθμού καρδιακής ανεπάρκειας	Ένδειξη	Βαθμός τεκμηρίωσης
Οι ασθενείς που αξιολογούνται για μακράς διάρκειας μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας θα πρέπει να έχουν καλή συμμόρφωση, δυνατότητα χειρισμού της συσκευής και ψυχοκοινωνική υποστήριξη.	I	C
Η μεταμόσχευση καρδιάς ενδείκνυται σε ασθενείς με προχωρημένου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια ανθεκτική στην φαρμακευτική αγωγή που δεν έχουν απόλυτη αντένδειξη.	I	C
Η μακράς διάρκειας μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας θα πρέπει να επιλέγεται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και χαμηλό κλάσμα εξώθησης, ανθεκτική στη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση καρδιάς ή άλλες χειρουργικές επεμβάσεις, με στόχο τη βελτίωση των συμπτωμάτων και την ελάττωση κινδύνου νοσηλείας και θανάτου.	IIa	A
Η μακράς διάρκειας μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας θα πρέπει να επιλέγεται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και χαμηλό κλάσμα εξώθησης, ανθεκτική στη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή ως γέφυρα για μεταμόσχευση καρδιάς με στόχο τη βελτίωση των συμπτωμάτων και την ελάττωση κινδύνου νοσηλείας και θανάτου.	IIa	B
Η υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να επιλέγεται σε ασθενείς υπερφόρτωση όγκου που δεν μπορεί να γίνει διαχείριση της φαρμακευτικά με συνοδό τελικού σταδίου νεφρική λειτουργία	IIa	C
Η συνεχής χορήγηση ινοτρόπων φαρμάκων θα μπορούσε ενδεχομένως να επιλεγεί σε ασθενείς με χαμηλή καρδιακή παροχή και υποάρδρευση περιφερικών οργάνων, ως γέφυρα για μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας ή ως γέφυρα για μεταμόσχευση καρδιάς.	IIb	C
Η υπερδιήθηση θα μπορούσε ενδεχομένως να επιλεγεί σε ασθενείς με ανθεκτική στη χορήγηση υγρών υπερφόρτωση με όγκο.	IIb	C





Εικόνα 11, Διαχείριση ασθενών με προχωρημένου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια. MK: Μεταμόσχευση καρδιάς, ΜΥ:

Εικόνα 13. Μηχανική υποστήριξη, LVAD-BTC: LVAD ως γέφυρα για υποψηφιότητα, LVAD-DT: LVAD ως θεραπεία τελικού προορισμού.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362:772-6.
2. Massie B, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger S, Ptaszynska A, for the I-PRESERVE Investigators Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction *N Engl J Med* 2008;359:2456-67.
3. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, et al. Candesartan in heart failure—assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. CHARM-Programme Investigators. *J Card Fail*. 1999;5:276–282.
4. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338-45.
5. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, Riegger AJ, Malbecq W, Smith RD, Guptha S, Poole-Wilson PA, for the HEAAL Investigators Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study):a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2009; 374: 1840–48
6. Krum H, Carson P, Farsang C, Maggioni AP, Glazer RD, Aknay N, et al. Effect of valsartan added to background ACE inhibitor therapy in patients with heart failure: results from Val-HeFT. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:937-45.
7. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362:767-71.
8. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez PA, Dickstein K, Camm JA, Konstam MA, Riegger G, Klingler GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B, on behalf of the ELITE II investigators Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II *Lancet* 2000; 355: 1582–87
9. Hamon M, Filippi-Codaccioni E; Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet*. 2002 Dec 7;360(9348):1886-7.
10. Dunselman P.H.J.M Effects of the replacement of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril by the angiotensin II receptor blocker telmisartan in patients with congestive heart failure The replacement of angiotensin converting enzyme inhibition (REPLACE) investigators *International Journal of Cardiology* 2001;77:131–8
11. Houghton AR, Harrison M, Cowley AJ, Hampton JR. Combined treatment with losartan and an ACE inhibitor in mild to moderate heart failure: results of a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am Heart* .2000;140:e25-31.

12. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, Tsuyuki T, White M, Rouleau J, Latini R, Maggioni A, Young J, Pogue J The RESOLVD Pilot Study Investigators. Comparison of Candesartan, Enalapril, and Their Combination in Congestive Heart Failure Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study *Circulation*.1999;100:1056-1064.
13. Jong P , Demers P, McKelvie RS, Liu PP Angiotensin Receptor Blockers in Heart Failure: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials *J Am Coll Cardiol* 2002;39:463–70
14. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667–1675.
15. McKelvie RS, Rouleau JL, White M, et al. Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*.2003;24:1727–1734.
16. Massie BM. Neurohormonal blockade in chronic heart failure. How much is enough? Can there be too much? *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:79–82.
17. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2001;104:2996 –3007.
18. Filippatos G, Farmakis D, Metra M, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Greenberg BH, Hua TA, Pang PS, Ponikowski P, Qian M, Severin TA, Voors AA, Teerlink JR. Serelaxin in acute heart failure patients with and without atrial fibrillation: a secondary analysis of the RELAX-AHF trial. *Clin Res Cardiol*. 2017 Nov;106(11):938.
19. Metra M, Ravera A, Filippatos G. Understanding worsening heart failure as a therapeutic target: another step forward? *Eur J Heart Fail*. 2017;19(8):996-1000
20. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, Ponikowski P, Anker SD, Filippatos GS, Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Seferovic PM, Anker SD, Ferrari R, Ruschitzka F, Lopez-Fernandez S, Miani D, Filippatos G, Maggioni AP; ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017 Oct;19(10):1242-1254.
21. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2017 Aug;23(8):628-651.

22. Dickstein K, Normand C, Anker SD, Auricchio A, Blomström-Lundqvist C, Bogale N, Cleland J, Filippatos G, Gasparini M, Gitt A, Hindricks G, Kuck KH, Ponikowski P, Stellbrink C, Ruschitzka F, Linde C. European cardiac resynchronization therapy survey II: rationale and design. *Europace*. 2015 Jan;17(1):137-41.17
23. QUALIFY Investigators. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail*. 2017 Nov;19(11):1414-1423.
24. Corrà U, Piepoli MF, Adamopoulos S, Agostoni P, Coats AJ, Conraads V, Lambrinou E, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid JP, Seferović PM, Anker SD, Filippatos G, Ponikowski PP. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the committee on exercise physiology and training of the heart failure association of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2014 Sep;16(9):929-41.
25. Parissis JT, Farmakis D, Andreoli C, Rafouli-Stergiou P, Ambrosio G, Anastasiou-Nana M, Filippatos G. Cardio-reno-hepatic interactions in acute heart failure: the role of  $\gamma$ -glutamyl transferase. *Int J Cardiol*. 2014;173(3):556-7.
26. Farmakis D, Bistola V, Karavidas A, Parissis J. Practical considerations on the introduction of sacubitril/valsartan in clinical practice: Current evidence and early experience. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 15;223:781-784.
27. Farmakis D, Parissis J, Karavidas A, Karvounis C, Triposkiadis F, Filippatos G, Lekakis J; Collaborators. In-hospital management of acute heart failure: Practical recommendations and future perspectives. *Int J Cardiol*. 2015;201:231-6.
28. Parissis J, Athanasakis K, Farmakis D, Boubouchairiropoulou N, Mareti C, Bistola V, Ikonomidis I, Kyriopoulos J, Filippatos G, Lekakis J. Determinants of the direct cost of heart failure hospitalization in a public tertiary hospital. *Int J Cardiol*. 2015;180:46-9.
29. Bazoukis G, Thomopoulos C, Tse G, Tsioufis C. Is there a blood pressure lowering effect of MRAs in heart failure? An overview and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2018 Mar 12. doi: 10.1007/s10741-018-9689-9.
30. Tsioufis C, Iliakis P, Kasiakogias A, Konstantinidis D, Lovic D, Petras D, Doumas M, Tsiamis E, Papademetriou V, Tousoulis D. Non-pharmacological Modulation of the Autonomic Nervous System for Heart Failure Treatment: Where do We Stand? *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;16(1):30-43
31. Antoniou CK, Chrysohoou C, Lerakis S, Manolakou P, Pitsavos C, Tsioufis K, Stefanadis C, Tousoulis D. Effects of ventriculoarterial coupling changes on renal function, echocardiographic indices and energy efficiency in patients with acute decompensated systolic heart failure under furosemide and dopamine treatment: a comparison of three therapeutic protocols. *Int J Cardiol*. 2015 Nov 15;199:44-9
32. Chrysohoou C, Dilaveris P, Antoniou CK, Skiadas I, Konstantinou K, Gatzoulis K, Kallikazaros I, Tousoulis D. Heart failure study of multipoint pacing effects

- onventriculoarterial coupling: Rationale and design of the HUMVEE trial. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2017 Oct 15. doi: 10.1111/anec.12510.
33. Gruson D, Pouleur AC, Makris K, Chrysohoou C. Systematic vitamin D supplementation and monitoring: improving outcomes in heart failure? *Eur J Heart Fail.* 2017 May;19(5):686-687.
  34. Triposkiadis FK, Butler J, Karayannis G, Starling RC, Filippatos G, Wolski K, Parissis J, Parisi C, Rovithis D, Koutrakis K, Skoularigis J, Antoniou CK, Chrysohoou C, Pitsavos C, Stefanadis C, Nastas J, Tsaknakis T, Mantziari L, Giannakoulas G, Karvounis H, Kalogeropoulos AP, Giamouzis G. Efficacy and safety of high dose versus low dose furosemide with or without dopamine infusion: the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure II (DAD-HF II) trial. *Int J Cardiol.* 2014 Mar 1;172(1):115-21
  35. Chrysohoou C, Angelis A, Tsitsinakis G, Spetsioti S, Nasis I, Tsiachris D, Rapakoulias P, Pitsavos C, Koulouris NG, Vogiatzis I, Dimitris T. Cardiovascular effects of high-intensity interval aerobic training combined with strength exercise in patients with chronic heart failure. A randomized phase III clinical trial. *Int J Cardiol.* 2015 Jan 20;179:269-74
  36. Chrysohoou C, Tousoulis D, Stefanadis C. Significance of Hyponatremia in Heart Failure. *HOSPITAL CHRONICLES* 2012, 7: 87–91
  37. Tousoulis D, Oikonomou E, Siasos G, Chrysohoou C, Charakida M, Trikas A, Siasou Z, Limperi M, Papadimitriou ED, Papavassiliou AG, Stefanadis C. Predictive value of biomarkers in patients with heart failure. *Curr Med Chem.* 2012;19(16):2534-47.
  38. Filippatos G, Farmakis D, Metra M, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Greenberg BH, Hua TA, Pang PS, Ponikowski P, Qian M, Severin TA, Voors AA, Teerlink JR. Serelaxin in acute heart failure patients with and without atrial fibrillation: a secondary analysis of the RELAX-AHF trial. *Clin Res Cardiol.* 2017 Jun;106(6):444-456.
  39. Filippatos G, Birnie D, Gold MR, Gerritse B, Hersi A, Jacobs S, Kusano K, Leclercq C, Mullens W, Wilkoff BL; AdaptResponse Investigators. Rationale and design of the AdaptResponse trial: a prospective randomized study of cardiac resynchronization therapy with preferential adaptive left ventricular-only pacing. *Eur J Heart Fail.* 2017 Jul;19(7):950-957.
  40. Filippatos G, Zannad F. An introduction to acute heart failure syndromes: definition and classification. *Heart Fail Rev.* 2007 Jun;12(2):87-90
  41. Filippatos G, Farmakis D, Parissis J, Lekakis J. Drug therapy for patients with systolic heart failure after the PARADIGM-HF trial: in need of a new paradigm of LCZ696 implementation in clinical practice. *BMC Med.* 2015 Feb 18;13:35.
  42. EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2022

43. Filippatos G, Khan SS, Ambrosy AP, Cleland JG, Collins SP, Lam CS, Angermann CE, Ertl G, Dahlström U, Hu D, Dickstein K, Perrone SV, Ghadanfar M, Bermann G, Noe A, Schweizer A, Maier T, Gheorghiade M. International Registry to assess medical Practice with longitudinal observation for Treatment of Heart Failure (REPORT-HF): rationale for and design of a global registry. *Eur J Heart Fail.* 2015 May;17(5):527-33.
44. Felker GM, Pang PS, Adams KF, Cleland JG, Cotter G, Dickstein K, Filippatos GS, Fonarow GC, Greenberg BH, Hernandez AF, Khan S, Komajda M, Konstam MA, Liu PP, Maggioni AP, Massie BM, McMurray JJ, Mehra M, Metra M, O'Connell J, O'Connor CM, Pina IL, Ponikowski P, Sabbah HN, Teerlink JR, Udelson JE, Yancy CW, Zannad F, Gheorghiade M; International AHFS Working Group. Clinical trials of pharmacological therapies in acute heart failure syndromes: lessons learned and directions forward. *Circ Heart Fail.* 2010 Mar;3(2):314-25
45. Parissis JT, Ikonomidis I, Rafouli-Stergiou P, Mebazaa A, Delgado J, Farmakis D, Vilas-Boas F, Paraskevaidis I, Anastasiou-Nana M, Follath F. Clinical characteristics and predictors of in-hospital mortality in acute heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2011 Jan;107(1):79-84.
46. Parissis JT, Rafouli-Stergiou P, Paraskevaidis I, Mebazaa A. Levosimendan: from basic science to clinical practice. *Heart Fail Rev.* 2009 Dec;14(4):265-75
47. Yilmaz MB, Gayat E, Salem R, Lassus J, Nikolaou M, Laribi S, Parissis J, Follath F, Peacock WF, Mebazaa A. Impact of diuretic dosing on mortality in acute heart failure using a propensity-matched analysis. *Eur J Heart Fail.* 2011 Nov;13(11):1244-52
48. Adamopoulos S, Parissis JT, Iliodromitis EK, Paraskevaidis I, Tsiapras D, Farmakis D, Karatzas D, Gheorghiade M, Filippatos GS, Kremastinos DT. Effects of levosimendan versus dobutamine on inflammatory and apoptotic pathways in acutely decompensated chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2006 Jul 1;98(1):102-6
49. Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DT. New aspects for the role of physical training in the management of patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2003 Jul;90(1):1-14.
50. Athanasakis K, Bilitou A, Lee D, Karampli E, Karavidas A, Parissis J, Sykara G, Kyriopoulos J. Cost-effectiveness of eplerenone in NYHA class II chronic heart failure patients with reduced LVEF: an analysis for Greece. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016 Oct 12;8:583-590. eCollection 2016
51. Filippatos G, Khan SS, Ambrosy AP, Cleland JGF, Collins SP, Lam CSP, Angermann CE, Ertl G, Dahlstrom U, Hu D, Dickstein K, Perrone S V, Ghadanfar M, Bermann G, Noe A, Schweizer A, Maier T, Gheorghiade M. International Registry to assess medical Practice with longitudinal observation for Treatment of Heart Failure (REPORT-HF): rationale for and design of a global registry. *Eur J Heart Fail* 2015;17:527–533.
52. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L, Crespo Leiro M, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H,

- Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15:808–817.
53. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349–1355.
  54. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001–2007.
  55. Packer M. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation* 2002;106:2194–2199.
  56. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
  57. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–225.
  58. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709–717.
  59. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ V, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362:777–781.
  60. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338–2345.
  61. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ; COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018 Sep 23. doi: 10.1056/NEJMoa1806640.
  62. Packer M, Zannad F, Anker SD. Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: A Side-by-Side Examination of the PARAGON-HF and EMPEROR-Preserved Trials. *Circulation*. 2021 Oct 12;144(15):1193-1195. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022 Jan;24(1):4-131.
  63. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink JR, Schnaidt S, Zeller C,



- Schnee JM, Anker SD. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*. 2021 Oct 19;144(16):1284-1294.
64. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Lindholm D, Wilderäng U, Öhrn F, Claggett B, Langkilde AM, Petersson M, McMurray JJV. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail*. 2021 Jul;23(7):1217-1225
65. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008
66. Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Anker SD. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J*. 2022 Feb 3;43(5):416-426
67. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail*. 2021 Apr;23(4):512-526.
68. Antonopoulos AS, Panagiotopoulos I, Kouroutzoglou A, Koutsis G, Toskas P, Lazaros G, Toutouzias K, Tousoulis D, Tsioufis K, Vlachopoulos C. Prevalence and clinical outcomes of transthyretin amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2022 Sep;24(9):1677-1696.
69. Bampatsias D, Theodorakakou F, Briasoulis A, Georgiopoulos G, Dimoula A, Papantoniou V, Papantoniou I, Skiadaresi C, Valsamaki P, Repasos E, Petropoulos I, Delialis D, Papatoma A, Koutsis G, Tselegkidi ME, Stamatelopoulos K, Kastritis E. Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy in Greece: Clinical Insights from the National Referral Center. *Hellenic J Cardiol*. 2023 Oct 5:S1109-9666(23)00190-2.

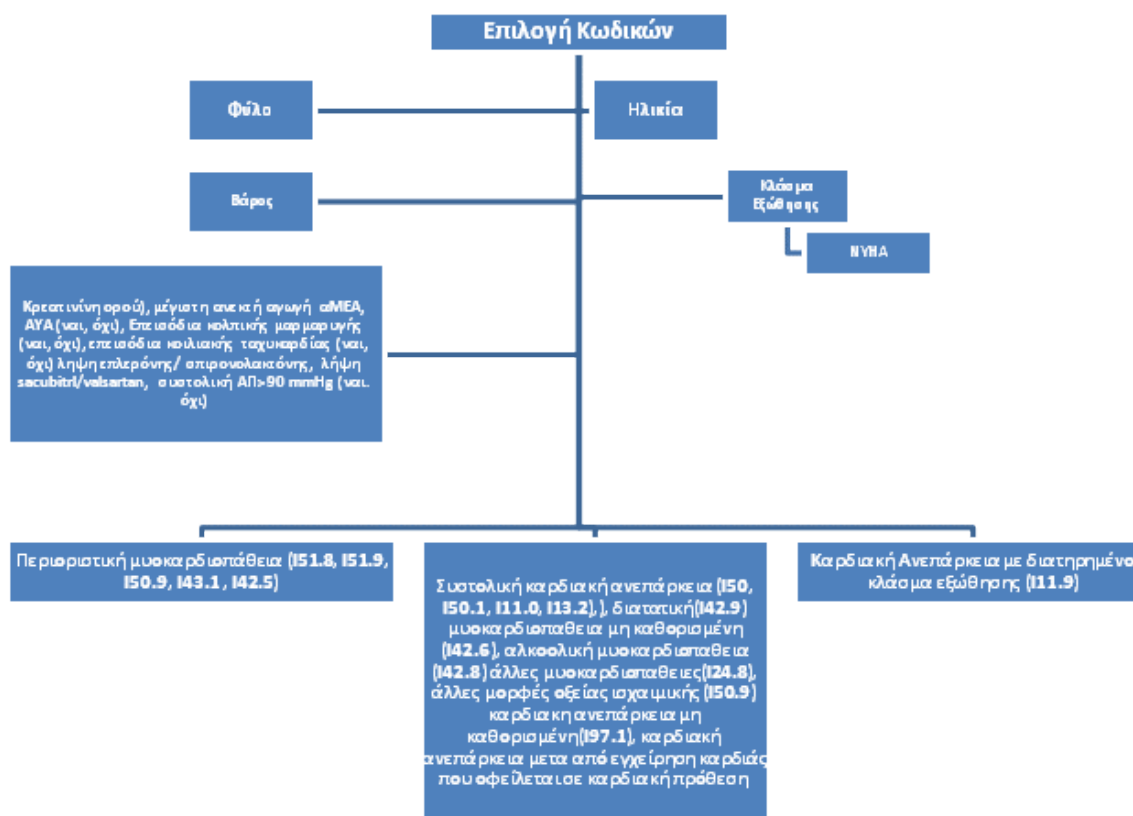
## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ: Συνοπτική παρουσίαση πρωτοκόλλου

### Κωδικοποίηση ICD-10

- α) Καρδιακή ανεπάρκεια (I50), ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας (I50.1), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (I50.0, I50.1, I13.2, I42.0, I42), διατακτική (I42.9) μυοκαρδιοπάθεια μη καθορισμένη (I42.6), αλκοολική μυοκαρδιοπάθεια (I42.8) άλλες μυοκαρδιοπάθειες (I24.8), καρδιακή ανεπάρκεια μετά από εγχείρηση καρδιάς που οφείλεται σε καρδιακή πρόθεση (I97.1)
- β) Καρδιακή Ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης: υπερτασική καρδιοπάθεια χωρίς συμφόρηση (I11.9), υπερτασική καρδιοπάθεια με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (I11),
- γ) Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια (I51.8, I51.9, I50.9, I43.1, I42.5)
- δ) Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (I150.0, J81), άλλες μορφές οξείας ισχαιμικής (I50.9)

### Θεραπευτικό πρωτόκολλο Χρόνιας Καρδιακής Ανεπάρκειας

Στην Εικόνα 12 παρουσιάζεται ο προτεινόμενος θεραπευτικός αλγόριθμος στον ασθενή με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια στα πρότυπα των κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής και Αμερικανικής Καρδιολογικών Εταιρειών.



Επιλογή πρόσφατη νοσηλεία απορρύθμισης/ επίσκεψη με ενδοφλέβια διουρητική αγωγή (ναι/όχι)  
Σε αναγραφή ΚΕ>40% θα επιτρέπεται η συνταγογράφηση των επιτρεπόμενων μόνο φαρμακευτικών αγωγών που έχουν λάβει ένδειξη με Υπουργική απόφαση και αναγράφονται στην θετική λίστα του ΕΟΦ. Επιπρόσθετα θα μπορεί ο θεράπων να συνταγογραφήσει και διουρητική αγωγή, εφ' όσον κρίνεται αναγκαία η χορήγησή της.

*Εικόνα 12: Θεραπευτικό πρωτόκολλο χρόνιας Καρδιακής Ανεπάρκειας*

## Επεξήγηση θεραπευτικού αλγορίθμου χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας:

Στο προτεινόμενο θεραπευτικό πρωτόκολλο, βασιζόμενο στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, η θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 2π, διακρίνεται σε θεραπεία σταδίου Α και σταδίου Β.

Θα ζητηθούν πληροφορίες για φύλο, ηλικία, σωματικό βάρος, τιμή κρεατινίνης ορού(mg/dl), κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (%), NYHA (επιλογή I-IV), επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής (ναι, όχι), λήψη αΜΕΑ(ναι, όχι), επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας (ναι, όχι), λήψη επλερενόνης / σπιρονολακτόνης (ναι/όχι), αναγραφή συστολικής αρτηριακής πίεσης mmHg αν ο ασθενής λαμβάνει ήδη σακουμπιτριλη/βαλσαρτάνη (ναι, όχι), σακχαρώδης διαβήτης (ναι/όχι) και πρόσφατης νοσηλείας για απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας ή επίσκεψης που χρειάστηκε χορήγησης ενδοφλέβιου διουρητικού (τελευταίου 3μήνου) (ναι/όχι),

Από κάποιες από τις παραπάνω παραμέτρους θα υπολογιστεί η κάθαρση της κρεατινίνης.

Θα υπάρχει υποσημείωση για παρενέργεια σε προηγηθείσα χορήγηση αΜΕΑ η ανταγωνιστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ναι, όχι), μέγιστη τιτλοποίηση αγωγής του άξονα και β - αποκλειστή και καταγραφής συστολικής αρτηριακής πίεσης πριν την είσοδο στον Στάδιο Β.

### Στάδιο Α:

#### Επί αναγραφής ΚΕ≤40%

- Στο στάδιο Α εφ' όσον η κάθαρση κρεατινίνης≥30ml και δεν αναφέρεται παρενέργεια σε προηγηθείσα χορήγηση αΜΕΑ, ξεκινά ο ασθενής θεραπεία με κάποια από τις παρακάτω ουσίες αΜΕΑ: captopril, enalapril, fosinopril, quinapril, lisinopril, ramipril, trandolapril, perindopril. (ένδειξη I)
- Εφ' όσον παρατηρηθεί παρενέργεια στη χρήση τους μπορεί να χορηγηθεί ανταγωνιστής AT-I με κύριους εκπρόσωπους μελετημένους για την καρδιακή ανεπάρκεια την valsartan, την candesartan και την losartan (ένδειξη IIA).
- Αν ο ασθενής λάμβανε ήδη κάποια αγωγή άλλου αΜΕΑ ή ΑΤΙ για αρτηριακή υπέρταση, μπορεί να συνεχίσει την ήδη υπάρχουσα αγωγή (ένδειξη IIB).
- Αν λαμβάνει ήδη sacubitril/ valsartan τότε θα συνεχίσει την αγωγή του (ένδειξη I) εφόσον διατηρεί ΑΠ>100 mmHg
- Ακολουθούν οι επιλογές σε β-αποκλειστή καρβεντιλόλη, βισοπρολόλη, νεμπιβολόλη, μετοπρολόλη ( η τελευταία σε διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας) με στόχο καρδιακή συχνότητα 70 σφύξεων / λεπτό. Όλα αυτά σε επιλογή σε κάθαρση κρεατινίνης>20 mL, και ΑΠ>90 mmHg
- Ακολουθεί η επιλογή επλερενόνη ή σπιρονολακτόνη (ένδειξη I) με έλεγχο καλίου, ουρίας, κρεατινίνης ορού μετά από 15 ημέρες χορήγησης
- Ακολουθεί η επιλογή Dapagliflozin 10 mg ή Empagliflozin 10mg ανεξάρτητα αρτηριακής πίεσης αλλά σε NYHA II, III. Αν ο ασθενής έχει σακχαρώδη διαβήτη (επιλογή ναι) τότε θα παραπέμπεται ο ιατρός στο πρωτόκολλο σακχαρώδη διαβήτη για να αποφευχθεί διπλή συνταγογράφηση ομοειδών φαρμακευτικών αγωγών. Θα υπάρχει ένα pop-up παράθυρο που θα υπενθυμίζει ότι η αγωγή αυτή αποτελεί Add-on θεραπεία στην άμεση αγωγή αναστολέων του νευροορμονικού άξονα, εφ' όσον αυτή είναι βέβαια ανεκτή.

- Η ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη σε δυσανεξία στην ασπιρίνη έχουν θέση σε ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια.
- Επιλογή διουρητικού (φουροσεμίδη, τορσεμίδη, βουμετανίδη, ινδαπαμίδη, μετολαζόνη, θειαζιδικό) ή και συνδυασμό αυτών σε οποιαδήποτε αιμοδυναμική κατηγορία των ασθενών (κάθαρση κρεατινίνης και αρτηριακή πίεση)
- Η αμιοδαρόνη έχει θέση σε κολπική μαρμαρυγή/κοιλιακή ταχυκαρδία για διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού αλλά με γνώση ότι η μακροχρόνια χρήση της μπορεί να επιφέρει σημαντικές παρενέργειες στην θυρεοειδική, ηπατική και αναπνευστική λειτουργία.
- Σε παρουσία κολπικής μαρμαρυγής μπορεί να δοθεί, αναλόγως και του θρομβωτικού κινδύνου [CHA2DS2-VASc score], ένα NOAC (Arixaban/Dabigatran/Rivaroxaban). Εναλλακτικά μπορεί να δοθεί VKA (Acenocoumarol/Warfarin) σε περίπτωση μηχανικής προσθετικής βαλβίδας ή μέτριας/σημαντικής στένωσης μιτροειδούς.  
(\* ) Ένδειξη I στα ESC Guidelines 2021 για προτίμηση των DOACs έναντι VKAs.  
(\*\*) Ένδειξη IIa στα ESC Guidelines 2021 για χορήγηση NOAC έναντι VKA λόγω χαμηλότερου κινδύνου εγκεφαλικού, ενδοκράνιας αιμορραγίας, θνητότητας.
- Σύμφωνα με τα κριτήρια αποκλεισμού των μελετών αυτών, προτείνεται τα νεότερα αντιπηκτικά (NOACs) να μην χορηγούνται σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από 90000, αιμοσφαιρίνη μικρότερη από 10 g /dl, σημαντική αιμορραγία πεπτικού το τελευταία 12 μηνών, ισχαιμικό επεισόδιο των τελευταίων 7 ημερών, ενεργό ηπατική νόσο, προσθετική βαλβίδα, σημαντική στένωση μιτροειδούς βαλβίδας, κάθαρση κρεατινίνη < 40 ml για την dabigatran, ή <15 ml για arixaban, rivaroxaban.
- Σε προσθετική μηχανική βαλβίδα ή σοβαρή βαλβιδοπαθεια μιτροειδούς συνιστάται η χορήγηση ακετοκουμαρόλης ή warfarin
- Σε ασθενή με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με /χωρίς τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης συνιστάται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για ένα έτος.
- Απαγορεύεται συγχορήγηση αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και ανταγωνιστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, όπως και η συγχορήγηση σακουμπιτρίλης/ βαλσαρτάνης με οποιαδήποτε άλλη ουσία των δύο αυτών αναφερόμενων κατηγοριών.

### Στάδιο B:

- Θεραπεία σταδίου B όταν έχει επιλεγεί ασθενής υπό μέγιστη ανεκτή αγωγή του άξονα (δηλαδή αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή ανταγωνιστή του υποδοχέα αγγειοτενσίνης) για τουλάχιστον ένα μήνα, μπορεί να επιλέξει έναρξη αγωγής με ARNI(sacubitril/valsartan), εφόσον παραμένει σε κλινικό στάδιο NYHA II ή III με ΑΠ>95mmHg, ΚΕ≤40%, Σε ΚΕ>40% να υπάρχει pop-up window σχετικής προειδοποίησης  
Αν ο ασθενής παραμένει σε κλινικό στάδιο NYHA II-IV με eGFR ≥ 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> Συστολική ΑΠ ≥ 100 mmHg και πρόσφατη νοσηλεία απορρύθμισης ή επίσκεψη που χρειάστηκε χορήγηση ενδοφλέβιου διουρητικού το τελευταίο 3μηνο, θα μπορούσε να προστεθεί στην αγωγή και το vericiguat (ένδειξη IIb στις

Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες). Σε ΚΕ>45% να υπάρχει pop-up window σχετικές προειδοποίησης

- Ανάλογα σε μη επίτευξη καρδιακής συχνότητας <70 σφ/λεπτό σε φλεβοκομβικό ρυθμό, γίνεται σύσταση για χορήγηση ιβαμπραδίνης σε συγχορήγηση με τον β-αποκλειστή (ένδειξη ΙΙΑ) ή ως μονοθεραπεία σε δυσανεξία λήψης β-αποκλειστή (ένδειξη ΙΙΑ), ακόμα και σε χαμηλή κάθαρση κρεατινίνης.
- Αν ο ασθενής παραμένει σε ΝΥΗΑ ΙΙΙ-ΙV υπό μέγιστη ανεκτή αγωγή β αποκλειστών και μέγιστη ανεκτή αγωγή αΜΕΑ, ΑΥΑ, με κάθαρση κρεατινίνης>30/min, μπορεί να χορηγηθεί δακτυλίτιδα (ένδειξη ΙΙΒ)
- Παραμένει η επιλογή Daragliflozin 10 mg ή Empagliflozin 10mg, ανεξάρτητα αρτηριακής πίεσης αλλά σε ΝΥΗΑ ΙΙ, ΙΙΙ , και σε απουσία σακχαρώδη διαβήτη (επιλογή όχι). Αν ο ασθενής έχει σακχαρώδη διαβήτη (επιλογή ναι) τότε θα παραπέμπεται ο ιατρός στο πρωτόκολλο σακχαρώδη διαβήτη για να αποφευχθεί διπλή συνταγογράφηση ομοειδών φαρμακευτικών αγωγών. Θα υπάρχει ένα pop-up παράθυρο που θα υπενθυμίζει ότι η αγωγή αυτή αποτελεί Add-on θεραπεία στην άμεση αγωγή αναστολέων του νευροορμονικού άξονα, εφ όσον αυτή είναι βέβαια ανεκτή.
- Όσο αφορά την χορήγηση σιδήρου, έχει ένδειξη η χορήγηση καρβοξυμαλτόζικου σιδήρου ενδοφλεβίως (ένδειξη ΙΙb επίπεδο Β) σε τιμές αιμοσφαιρίνης <13g/dl και φερριτίνης ορού (διάμεση τιμή τελευταίου τριμήνου) <100μg/L σε ασθενή βρισκόμενο σε κλινικό στάδιο ΝΥΗΑΙΙ-ΙV υπό βέλτιστη αγωγή (δηλαδή κριτήρια σταδίου Β), Αν η φερριτίνη είναι μεταξύ 100-299μg/L ζητείται και ο κορεσμός τρανσφερίνης ο οποίος θα πρέπει να είναι <20%. Επιτρέπεται η χορήγηση έως 1 gr σιδήρου

Ο **Πίνακας 12** παρουσιάζει τις ελάχιστες δόσεις σε αΜΕΑ ΑΥΑΙ για την μετάβαση σε sacubitril/valsartan 49/51mg δύο φορές ημερησίως

**Πίνακας 12: ελάχιστες δόσεις σε αΜΕΑ ΑΥΑΙ για την έναρξη sacubitril/valsartan στην μεσαία δόση των 49/51 δυο φορές ημερησίως**

αΜΕΑ/ ΑυΑ	Ελάχιστη Ημερήσια Δόση για μετάβαση σε sacubitril/valsartan 49/51
Εναλαπρίλη	10
Ζοφenoπρίλη	30
Καπτοπρίλη	100
Κιναπρίλη	20
Λισινοπρίλη	10
Περιντοπρίλη	5
Ραμπριλη	5
Σιλαζαπρίλη	2,5
Φοσινοπρίλη	20
Τραντολαπρίλη	2
Βαλσαρτάνη	160
Επροσαρτάνη	400

Ιμπερσαρτάνη	150
Καντεσαρτάνη	16
Λοσαρτάνη	50
Ολμεσαρτάνη	10
Τελμισαρτάνη	40

### Σε ασθενείς που έχουν ΚΕ>40% ακολουθεί το παρακάτω προτεινόμενο σχήμα

#### Στάδιο Α:

- Η χορήγηση empagliflozin 10mg ή Dapagliflozin 10 mg έχει ένδειξη αναγραφής, χωρίς να είναι επιπρόσθετη θεραπεία (add-on)
- Η χορήγηση διουρητικής θεραπείας εφ' όσον κρίνεται απαραίτητη.
- Όλες οι παρακάτω αναγραφόμενες θεραπευτικές κατηγορίες δεν έχουν ένδειξη I αναγραφής στους σε καρδιακής ανεπάρκεια μέτρια επηρεασμένου και διατηρημένου κλάσματος εξώθησης, αλλά αποτελούν θεραπείες συνοσηροτήτων, οπότε και η αναγραφή τους γίνεται μέσω άλλων θεραπευτικών πρωτοκόλλων  
Άλλες θεραπείες:
- Εφ' όσον δεν αναφέρεται παρενέργεια σε προηγηθείσα χορήγηση αΜΕΑ, ξεκινά ο ασθενής θεραπεία με κάποια από τις παρακάτω ουσίες αΜΕΑ: captopril, enalapril, fosinopril, quinapril, lisinopril, ramipril, trandolapril, perindopril. (ένδειξη IIβ)
- Εφ' όσον παρατηρηθεί παρενέργεια στη χρήση τους μπορεί να χορηγηθεί ανταγωνιστής AT-I με κύριους εκπρόσωπους μελετημένους για την καρδιακή ανεπάρκεια την valsartan, την candesartan και την losartan (ένδειξη IIβ).
- Αν ο ασθενής λάμβανε ήδη κάποια αγωγή άλλου αΜΕΑ ή ΑΤΙ για αρτηριακή υπέρταση, μπορεί να συνεχίσει την ήδη υπάρχουσα αγωγή (ένδειξη IIβ)
- Οι επιλογές σε β-αποκλειστή καρβεντιλόλη, βισοπρολόλη, νεμπιβολόλη, μετοπρολόλη ( η τελευταία σε διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας) με στόχο καρδιακή συχνότητα 70 σφύξεων / λεπτό. Όλα αυτά σε επιλογή με κάθαρση κρεατινίνης>20 ml, και ΑΠ>90 mmHg (ένδειξη IIβ)
- Η επιλογή επλερερόνη ή σπιρονολακτόνη με έλεγχο καλίου, ουρίας, κρεατινίνης ορού μετά από 15 ημέρες χορήγησης
- Η ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη σε δυσανεξία στην ασπιρίνη έχουν θέση σε ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια.
- Σε καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης μπορεί να δοθεί ανταγωνιστής ασβεστίου (αμιλοδιπίνη, διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, βεραπαμίλη) εφ' όσον κρίνεται απαραίτητο για ρύθμιση αρτηριακής πίεσης ή καρδιακής συχνότητας. Η χρήση της αμιλοδιπίνης αποτελεί ένδειξη I, επίπεδο A εφ' όσον δεν επιτυγχάνεται ρύθμιση αρτηριακής πίεσης.
- Η χρήση όμως της βεραπαμίλης, διλτιαζέμης δύναται να δοθεί με ιδιαίτερη προσοχή
- Η αμιοδαρόνη έχει θέση σε κολπική μαρμαρυγή/κοιλιακή ταχυκαρδία για διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού αλλά με γνώση ότι η μακροχρόνια χρήση της μπορεί να επιφέρει σημαντικές παρενέργειες στην θυρεοειδική, ηπατική και αναπνευστική λειτουργία.

- Σε παρουσία κολπικής μαρμαρυγής μπορεί να δοθεί ακετοκουμαρόλη ή warfarin ή νεότερα αντιπηκτικά (DOAC) σε ένδειξη I σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ESC 2021, ένδειξη IIa ESC Guidelines 2021 για χορήγηση NOAC έναντι Warfarin λόγω χαμηλότερου κινδύνου εγκεφαλικού, ενδοκράνιας αιμορραγίας, θνητότητας.  
Σύμφωνα με τα κριτήρια αποκλεισμού των μελετών αυτών, προτείνεται τα νεότερα αντιπηκτικά (NOACs) να μην χορηγούνται σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από 90000, αιμοσφαιρίνη μικρότερη από 10 g /dl, σημαντική αιμορραγία πεπτικού το τελευταία 12 μηνών, ισχαιμικό επεισόδιο των τελευταίων 7 ημερών, ενεργό ηπατική νόσο, προσθετική βαλβίδα, σημαντική στένωση μιτροειδούς βαλβίδας, κάθαρση κρεατινίνη < 40 ml για την dabigatran, ή <15 ml για arixaban, rivaroxaban.
- Σε προσθετική μηχανική βαλβίδα ή σοβαρή βαλβιδοπαθεια μιτροειδούς συνιστάται η χορήγηση ακετοκουμαρόλης ή warfarin
- Σε ασθενή με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με /χωρίς τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης συνιστάται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για ένα έτος.
- Απαγορεύεται συγχορήγηση αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και ανταγωνιστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης, όπως και η συγχορήγηση σακουμπιτρίλης/ βαλσαρτάνης με οποιαδήποτε άλλη ουσία των δύο αυτών αναφερόμενων κατηγοριών.

#### Στάδιο B:

- Η χορήγηση empagliflozin 10mg ή Dapagliflozin 10mg έχει ένδειξη αποζημίωσης, χωρίς να είναι επιπρόσθετη θεραπεία (add-on) (NYHA II-III)
- Αν ο ασθενής παραμένει σε NYHA III-IV υπό μέγιστη ανεκτή αγωγή β αποκλειστών και μέγιστη ανεκτή αγωγή αΜΕΑ, ΑΥΑ, μπορεί να χορηγηθεί δακτυλιτίδα (ένδειξη IIB)
- Vericiguat σε KE≤45% με GFR≥15ml, NYHA II-IV. Συστολική αρτηριακή πίεση≥100 mmHg και πρόσφατη νοσηλεία η επίσκεψη που χρειάστηκε χορήγηση ενδοφλέβιου διουρητικού το τελευταίο 3μηνο.
- Διουρητική θεραπεία
- Λοιπή φαρμακευτική αγωγή μέσω πρωτοκόλλων συνοσηροτήτων

Προτεινόμενοι δείκτες παρακολούθησης (κάθαρση κρεατινίνης<30 ml, συστολική αρτηριακή πίεση<100 mmHg, μη λήψη αΜΕΑ/αΥΑII)

Το σύστημα συνταγογράφησης δεν επιτρέπει την ταυτόχρονη χορήγηση αΜΕΑ/ αναστολέων υποδοχέων Αγγειοτενσίνης, αΜΕΑ ή συγχορήγηση αΜΕΑ ή αναστολέων υποδοχέων αγγειοτενσίνης με sacubitril/valsartan.

Επισήμανση προσοχής σε συγχορήγηση vericiguat με νιτρώδη (από πρωτόκολλο Στεφανιαίας νόσου).

Επισήμανση προσοχής χορήγησης SGLT2i με άλλα φάρμακα από πρωτόκολλο σακχαρώδη διαβήτη.

Η κάθαρση κρεατινίνης του κάθε ασθενούς που εντάσσεται στο πρωτόκολλο της καρδιακής ανεπάρκειας υπολογίζεται και είναι ορατή στον ιατρό που συνταγογραφεί για την ενημέρωσή του.

#### Θεραπευτικό πρωτόκολλο Οξείας Καρδιακής Ανεπάρκειας

Η μέτρηση των νατριουρητικών πεπτιδίων (BNP ή Nt-proBNP) έχει θέση στην αρχική διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας και στην αναγνώριση της απορρύθμισης χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, εναλλακτικά του υπερηχοκαρδιογραφήματος, σύμφωνα με τις



διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Φαίνεται ότι η χρήση τους έχει θέση στην πρόγνωση και πιθανά στην κατεύθυνση της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής.

Ο υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος έχει σημαντική αξία στη διάγνωση και παρακολούθηση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Η πρώτη εξέταση με την εμφάνιση συμπτωμάτων και σημείων καρδιακής ανεπάρκειας αποσκοπεί στην εκτίμηση του τύπου της καρδιακής ανεπάρκειας (ισχαιμική, διατακτική, περιοριστική) που έχει καθοριστική αξία για την κατάλληλη αντιμετώπιση του ασθενούς (ένδειξη I, επίπεδο C).

Η θεραπεία της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας παρουσιάζεται στον **Πίνακα 13**, με βάση το θεραπευτικό αλγόριθμο της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας.

**Πίνακας 13, Θεραπεία οξείας καρδιακής ανεπάρκειας: Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία**

Συστάσεις	Κλάση	Επίπεδο ένδειξης
<b>Χορήγηση οξυγόνου και υποστήριξη αναπνευστικής λειτουργίας</b>		
Χορήγηση οξυγόνου συστήνεται σε ασθενείς με $SpO_2 < 90\%$ ή $PaO_2 < 60$ mmHg προς διόρθωση της υποξαιμίας.	I	C
Η διασωλήνωση συνιστάται για την αντιμετώπιση της προοδευτικά επιδεινούμενης αναπνευστικής ανεπάρκειας η οποία εμμένει παρά τη χορήγηση οξυγόνου ή του μη επεμβατικού αερισμού	I	C
Μη επεμβατικός αερισμός θετικών πιέσεων μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική δυσχέρεια (ρυθμός αναπνοής $> 25$ αναπνοές /min, $SpO_2 < 90\%$ ), άμεσα, με στόχο την μείωση της αναπνευστικής δυσχέρειας και την πιθανότητα μηχανικού αερισμού	IIa	B
<b>Διουρητικά</b>		
Η ενδοφλέβιος χορήγηση διουρητικών συνιστάται για όλους τους ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και σημεία/συμπτώματα υπερφόρτωσης με υγρά, με στόχο τη βελτίωση των συμπτωμάτων	I	C
Συνδυασμός διουρητικών αγκύλης με διουρητικά τύπου θειαζίδης θα μπορούσε να χορηγηθεί σε ασθενείς με οίδημα ανθιστάμενο στις αυξανόμενες δόσεις των διουρητικών.	IIa	B
<b>Αγγειοδιασταλτικά</b>		
Σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια με ΣΑΠ $> 110$ mmHg, i.v. χορήγηση αγγειοδιασταλτικών θα μπορούσε ίσως να χορηγηθεί ως αρχική θεραπεία με στόχο τη βελτίωση των συμπτωμάτων και την ελάττωση της συμφόρησης.	IIb	B
<b>Ινóτροποι παράγοντες</b>		

<p>Ινóτροποι παράγοντες θα μπορούσαν ενδεχομένως να χορηγηθούν σε ασθενείς με ΣΑΠ &lt; 90 mmHg και ενδείξεις υποόδρευσης που δεν ανταποκρίνονται σε standard θεραπείες συμπεριλαμβανομένης της πρόκλησης χορήγησης υγρών, με στόχο τη βελτίωση της περιφερικής άρδευσης και της διατήρησης της λειτουργίας των τελικών οργάνων.</p>	IIb	C
<p>Η χορήγηση ινοτρόπων παραγόντων δεν συστήνεται σε βάση ρουτίνας για λόγους ασφαλείας, εκτός αν ο ασθενής βρίσκεται σε συμπτωματική υπόταση και έχει στοιχεία υποάρδρευσης.</p>	III	C
<b>Αγγειοσυσπαστικά</b>		
<p>Η χορήγηση ενός αγγειοσυσπαστικού παράγοντα, κατά προτίμηση της νορεπινεφρίνης, θα μπορούσε ενδεχομένως να χορηγηθεί σε ασθενείς με καρδιογενή καταπληξία, με στόχο την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της άρδευσης των ζωτικών οργάνων.</p>	IIb	B
<b>Άλλα φάρμακα</b>		
<p>Η προφύλαξη από θρομβοεμβολικά επεισόδια (πχ με τη χορήγηση LMWH) συστήνεται σε ασθενείς που δεν βρίσκονται ήδη σε αντιπηκτική αγωγή και χωρίς αντενδείξεις στη χορήγησή τους, με στόχο την ελάττωση του κινδύνου των εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεων και πνευμονικών εμβολών.</p>	I	A
<p>Δεν συνιστάται η συστηματική χορήγηση οπιοειδών εκτός περιπτώσεων επιλεγμένων ασθενών που εμφανίζουν σοβαρό/μη ελεγχόμενο άλγος και stress.</p>	III	C

## Επεξήγηση θεραπευτικού αλγορίθμου οξείας καρδιακής ανεπάρκειας :

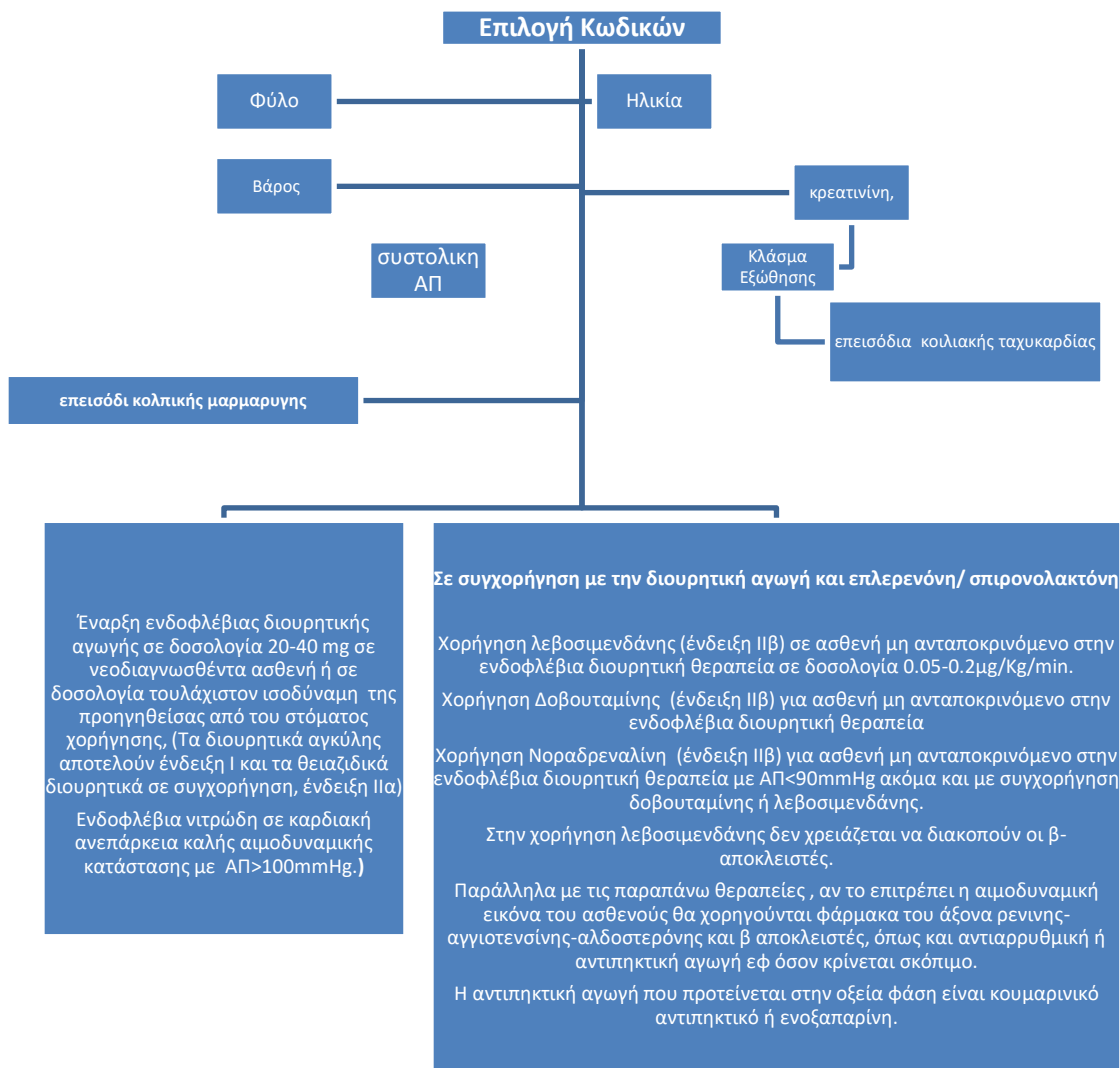
Στο προτεινόμενο θεραπευτικό πρωτόκολλο, βασιζόμενο στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, η θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας όπως παρουσιάζεται στην **Εικόνα 13**, διακρίνεται σε θεραπεία σταδίου Α και σταδίου Β.

Θα ζητηθούν πληροφορίες όπως και στον αλγόριθμο της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας για φύλο, ηλικία, βάρος, κρεατινίνη ορού, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, συστολική αρτηριακή πίεση, καρδιακή συχνότητα, επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής (ναι, όχι), επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας (ναι, όχι), πρόσφατη νοσηλεία απορρύθμισης ή επίσκεψη που χρειάστηκε χορήγηση ενδοφλέβιας διουρητικής αγωγής το τελευταίο 3μηνο.

Θα υπολογιστεί η κάθαρση κρεατινίνης με την χρήση του τύπου του Cockcroft Gault.

### Στάδιο Γ (καρδιακή ανεπάρκεια προχωρημένου κλινικού σταδίου IV κατά NYHA)

- Έναρξη ενδοφλέβιας διουρητικής αγωγής σε δοσολογία 20-40 mg σε νεοδιαγνωσθέντα ασθενή ή σε δοσολογία τουλάχιστον ισοδύναμη της προηγούμενης από του στόματος χορήγησης, (Τα διουρητικά αγκύλης αποτελούν ένδειξη Ι και τα θειαζιδικά διουρητικά σε συγχορήγηση, ένδειξη ΙΙα)
- Ενδοφλέβια νιτρώδη σε καρδιακή ανεπάρκεια καλής αιμοδυναμικής κατάστασης με ΑΠ>100mmHg.
- Χορήγηση συμπληρωμάτων καλίου αν υπάρχει ένδειξη υποκαλιαιμίας
- Χορήγηση σπιρονολακτόνη/επλερερόνη σε ΑΠ>85mmHg και CrCl>25ml.
- Χορήγηση λεβοσιμενδάνη (ένδειξη ΙΙβ) σε ασθενή μη ανταποκρινόμενο στην ενδοφλέβια διουρητική θεραπεία σε δοσολογία 0.05-0.2mg/Kg/min.
- Χορήγηση Δοβουταμίνη (ένδειξη ΙΙβ) για ασθενή μη ανταποκρινόμενο στην ενδοφλέβια διουρητική θεραπεία
- Χορήγηση Νοραδρεναλίνη (ένδειξη ΙΙβ) για ασθενή μη ανταποκρινόμενο στην ενδοφλέβια διουρητική θεραπεία με ΑΠ<90mmHg ακόμα και με συγχορήγηση δοβουταμίνης ή λεβοσιμενδάνης.
- Στην χορήγηση λεβοσιμενδάνης δεν χρειάζεται να διακοπούν οι β-αποκλειστές.
- Παράλληλα με τις παραπάνω θεραπείες , αν το επιτρέπει η αιμοδυναμική εικόνα του ασθενούς θα χορηγούνται φάρμακα του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και β αποκλειστές (όχι στην περίπτωση χορήγησης νοραδρεναλίνης ή δοβουταμίνης), όπως και αντιαρρυθμική ή αντιπηκτική αγωγή εφόσον κρίνεται σκόπιμο.
- Η αντιπηκτική αγωγή που προτείνεται στην οξεία φάση είναι κουμαρινικό αντιπηκτικό (ασενοκουμαδίνη) ή ενοξαπαρίνη.
- Χορήγηση καρβοξυμαλτόζης με βάση τα κριτήρια του αλγορίθμου της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας επηρεασμένου κλάσματος εξώθησης.
- Έναρξη μετά την νοσηλεία Vericiguat σε KE≤45% με GFR≥15ml, NYHA II-IV. Συστολική αρτηριακή πίεση≥100 mmHg και πρόσφατη νοσηλεία η επίσκεψη που χρειάστηκε χορήγηση ενδοφλέβιου διουρητικού το τελευταίο 3μηνο.



**Εικόνα 13: Θεραπευτικό πρωτόκολλο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας**