

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ: «ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ»**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΚΒΑΣΗΣ
ΚΑΡΔΙΟΝΕΦΡΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΒΟΡΔΩΝΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

**ΑΘΗΝΑ
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2022**

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας Βορδώνη Αικατερίνης

Εξεταστική Επιτροπή

- Κυρίτση Ελένη, Επιβλέπουσα
- Τούσουλης Δημήτριος
- Τούτουζας Κωνσταντίνος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της για την αξιολόγηση και εξέταση της υποψηφίου κας. Βορδώνη Αικατερίνης, συνεδρίασε σήμερα .../.../....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία της κας. Βορδώνη Αικατερίνης με τίτλο «**ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΚΒΑΣΗΣ ΚΑΡΔΙΟΝΕΦΡΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ**» είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειρισταωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης(Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους, για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους, και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- | | |
|------------------------------|------------------|
| • Κυρίτση Ελένη, Επιβλέπουσα | (Υπογραφή) _____ |
| • Τούσουλης Δημήτριος | (Υπογραφή) _____ |
| • Τούτουζας Κωνσταντίνος | (Υπογραφή) _____ |

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου σε όλους όσους συνετέλεσαν στην ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας. Πρώτα απ' όλα, στην επιβλέπουσα καθηγήτρια, την κυρία Κυρίτση Ελένη για την συνεχή καθοδήγηση όλο αυτό το χρονικό διάστημα και τις ουσιαστικές συμβουλές αλλά και σε όλους τους Καθηγητές του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Επεμβατική Καρδιολογία».

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους διευθυντές της Α' και Β' Καρδιολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων». κ. Κωτσάκη Αθανάσιο και κ. Κρανίδη Αθανάσιο αλλά και τη διευθύντρια της Νεφρολογικής Κλινικής κ. Μακρυγιώτου Ιωάννα.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να απευθύνω στους συναδέλφους ειδικευόμενους των Καρδιολογικών Κλινικών αλλά και του Νεφρολογικού Τμήματος. Ιδιαίτερα στον κ. Θεοφίλη Παναγιώτη για την άψογη συνεργασία, την υποστήριξη και την ανεκτίμητη βοήθειά του στην εκπόνηση της εργασίας, αλλά και στον κ. Νάκα Νικόλαο για τη συμβολή του στη συλλογή των δεδομένων.

Αφιερώνεται

Στον παππού μου Νίκο και στη γιαγιά μου Κατερίνα
Η αγάπη σας και η πίστη σας σε μένα είναι η κινητήριος δύναμη για ότι έχω
καταφέρει ως τώρα. Ευχαριστώ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.....	9
Ορισμός-επιδημιολογία	9
Ταξινόμηση	9
Αίτια-Πρόγνωση	11
Διάγνωση-Κλινική εικόνα	13
Θεραπεία HF _r EF	15
Θεραπεία HF _{mr} EF	17
Θεραπεία HF _p EF	18
ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	19
ΟΞΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.....	22
ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	24
Οξεία νεφρική βλάβη-Ορισμός-Ταξινόμηση	24
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια-Ορισμός.....	27
ΚΑΡΔΙΟΝΕΦΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	33
Ορισμός-Σταδιοποίηση	33
Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί	34
Πρόγνωση	35
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	37
ΣΚΟΠΟΣ	38
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	38
Κριτήρια επιλογής του δείγματος.....	38
Κλινικές και εργαστηριακές μετρήσεις	39
Υπερηχοκαρδιογραφία.....	40
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	41
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	42
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	43
Χαρακτηριστικά του δείγματος.....	43
Χαρακτηριστικά του δείγματος με βάση το καταληκτικό σημείο	43
Υπερηχογραφικοί δείκτες και κλινική έκβαση	44
Εργαστηριακοί δείκτες και κλινική έκβαση	45

Προγνωστικοί δείκτες δυσμενούς έκβασης ασθενών με ΚΝΣ	46
ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ	47
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	58
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ	61
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	61
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	62

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στη σύγχρονη εποχή, ολοένα και περισσότεροι νοσηλευόμενοι ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις εμφανίζουν Καρδιονεφρικό Σύνδρομο (ΚΝΣ) το οποίο συνήθως σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση. Πρόκειται για μια σύνθετη ομάδα ασθενών που παρόλο την υποστηρικτική θεραπεία και τη στενή παρακολούθηση έχουν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας και νοσηρότητας(1, 2).

Παλαιότερα, ως ΚΝΣ ονομαζόταν η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας που λάμβανε χώρα κατά την αντιμετώπιση της απορρύθμισης της καρδιακής ανεπάρκειας με αντίσταση στα διουρητικά. Πλέον ως ΚΝΣ θεωρούμε ένα φάσμα από οξείες και χρόνιες παθήσεις της καρδιάς και των νεφρών που χαρακτηρίζονται από αμοιβαία επιδείνωση και αλληλοεπικάλυψη(3).

Ένας στους τέσσερις νοσηλευόμενους ασθενείς σε Καρδιολογική Κλινική εμφανίζει οξεία νεφρική βλάβη (ΟΝΒ), συμπεριλαμβανομένου του 47% των ασθενών με απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας και του 15-30% των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ)(4-7). Στις μονάδες εμφραγμάτων η επίπτωση της ΟΝΒ ανέρχεται σε ποσοστό της τάξης του 25-50% ενώ το 38% έχει ιστορικό χρόνιας νεφρικής νόσου(1,2,8-10).

Το στάδιο προ υπάρχουσας χρόνιας νεφρικής νόσου είναι ο σημαντικότερος παράγοντας για εμφάνιση ΟΝΒ επειδή αντικατοπτρίζει τις μειωμένες νεφρικές εφεδρείες και την ανικανότητα των νεφρών να διαχειριστούν καταστάσεις αυξημένου στρες(4, 7, 11). Η μεγάλη ηλικία, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), η καρδιακή ανεπάρκεια και η σήψη είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου, όπως επίσης η καταπληξία και η ανάγκη για αγγειοσυσπαστικά(4,6,7,12).

Στους ασθενείς με ΟΣΣ ο κίνδυνος εμφάνισης ΟΝΒ σχετίζεται με το μέγεθος του εμφράκτου, με την σταδιοποίηση κατά Killip καθώς και με τη χρήση σκιαγραφικού μέσου κατά τις επεμβατικές διαδικασίες(6,7). Περίπου 15% των ασθενών που υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική παρουσιάζουν ΟΝΒ εξαιτίας του σκιαγραφικού(13,14).

Η οξεία νεφρική βλάβη και η χρόνια νεφρική νόσος είναι συνυφασμένες με κακή πρόγνωση σε βαρέως πάσχοντες και καρδιολογικούς ασθενείς. Ο μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης και η ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης οδηγούν σε αυξημένη θνητότητα. Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με κακή έκβαση είναι η

πολυοργανική ανεπάρκεια, το στάδιο της ONB, η μειωμένη διούρηση και η υπερφόρτωση όγκου(4,5,12,15).

Η εκτίμηση των ασθενών με ΚΝΣ ή οξεία νεφρική βλάβη περιλαμβάνει τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού, τη φυσική εξέταση, την αξιολόγηση του όγκου υγρών του ασθενή, την ανάλυση των ούρων καθώς και τον αποκλεισμό λήψης νεφροτοξικών φαρμάκων(16). Το πιο βασικό βήμα στην αξιολόγηση των ασθενών αυτών είναι η εκτίμηση των πιέσεων πλήρωσης καθώς και της καρδιακής παροχής μέσω της κλινικής εξέτασης και του υπερηχοκαρδιογραφήματος καθώς και με τη βοήθεια επεμβατικών τεχνικών. Άλλες αιτίες ONB όπως η υπογκαιμία, η οξεία σκληναιακή νέκρωση και διάφοροι νεφροτοξικοί παράγοντες δεν συμπεριλαμβάνονται στο ΚΝΣ(4). Ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη είναι χρήσιμο εργαλείο στην αξιολόγηση χρόνιας νεφρικής νόσου. Το υπερηχογράφημα νεφρών μπορεί να αποκλείσει την αποφρακτικής αιτιολογίας ONB αλλά και να αξιολογήσει το μέγεθος και την ηχογένεια των νεφρών.

Η αποφυγή καταστάσεων χαμηλής παροχής και υπότασης αποτελούν βασικό άξονα στην πρόληψη της ONB. Δεν έχει αποδειχτεί ότι κάποιο αγγειοσυσπαστικό προλαμβάνει ή θεραπεύει την ONB(3,4,16). Η ντοπαμίνη έχει θετική ινότροπη δράση και άμεση δράση στα νεφρά βελτιώνοντας τη διούρηση και τη νεφρική λειτουργία, αλλά δεν βελτιώνει την πρόγνωση. Μικρές δόσεις ντοπαμίνης έχουν ευνοϊκές δράσεις σε ασθενή με ΚΝΣ και συστολική καρδιακή ανεπάρκεια. Τα ινότροπα μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικά σε ασθενείς με καρδιονεφρικό, υπόταση και μειωμένη καρδιακή παροχή(17,18).

Έχουν προταθεί διάφοροι δείκτες πρόγνωσης και διάγνωσης του καρδιονεφρικού συνδρόμου συμπεριλαμβανομένων ορισμένων παραγόντων κινδύνου, βιοδεικτών και απεικονιστικών ευρημάτων. Παρόλο αυτά η χρησιμότητα τους είναι ακόμη υπό διερεύνηση.

Σκοπός της μελέτης είναι η εκτίμηση της προγνωστικής αξίας ορισμένων παραγόντων κινδύνου και βιοδεικτών σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ΚΝΣ.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Ορισμός-επιδημιολογία

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα κλινικό σύνδρομο που συνοδεύεται από ορισμένα σημεία και συμπτώματα και οφείλεται σε δομική ή λειτουργική ανωμαλία της καρδιάς η οποία οδηγεί σε αυξημένες πιέσεις πλήρωσης ή/και μειωμένη καρδιακή παροχή στην άσκηση ή/και στην ηρεμία. Σχετίζεται με κακή ποιότητα ζωής, συχνές νοσηλείες σε νοσοκομείο και μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης.

Στον αναπτυσσόμενο κόσμο, η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και η απορρύθμιση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας αποτελούν τη συχνότερη αιτία εισαγωγής σε νοσοκομείο για ασθενείς άνω των 65 ετών. Η συνεχής αύξηση της μέσου όρου επιβίωσης σε συνδυασμό με τη μειωμένη θνητότητα από άλλες παθήσεις και την έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων συνεπάγεται με αύξηση της επίπτωσης της καρδιακής ανεπάρκειας αλλά και του κόστους νοσηλείας.

Η αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου μπορεί να οδήγησε σε μείωση της επίπτωσης της καρδιακής ανεπάρκειας με βάση την ηλικία, όμως η συνολική επίπτωση συνεχώς αυξάνεται(19-21). Στην Ευρώπη, η επίπτωση είναι 3/1000 ανθρωποέτη όσον αφορά όλες τις ηλικιακές ομάδες και 5/1000 ανθρωποέτη στους ενήλικες(22, 23). Ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας είναι περίπου 1-2% στους ενήλικες(19, 24-26). Ωστόσο, επειδή στις μελέτες συμμετέχουν μόνο διαγνωσμένα περιστατικά θεωρείται πως είναι μεγαλύτερος(27). Όσο μεγαλύτερη η ηλικία τόσο πιο αυξημένος είναι ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας. Παρατηρείται σε ποσοστό κάτω από 1% σε ηλικίες κάτω των 55 και σε ποσοστό πάνω από 10% σε ηλικίες άνω των 70 ετών(28-30).

Ταξινόμηση

Η ταξινόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας παραδοσιακά γίνεται με βάση το κλάσμα εξωθήσεως (LVEF). Έτσι διακρίνονται οι εξής 3 κατηγορίες: α) Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF) αν το LVEF είναι μικρότερο του 40%, β) Καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFmrEF) αν το LVEF είναι μεταξύ 41-49%, γ) καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αν το είναι LVEF μεγαλύτερο του 50% και συνυπάρχουν σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας μαζί με δομικές ή/και λειτουργικές καρδιακές

ανωμαλίες ή/και αυξημένα νατριουρητικά πεπτίδια(31). Συνοπτικά η ταξινόμηση όπως προτείνεται από τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες παρουσιάζεται στον πίνακα 1. Σύμφωνα με ένα Registry της European Society of Cardiology το 60% των εξωτερικών ασθενών έχει HFrEF, το 24% HFmrEF ενώ ένα 16% HFpEF(32).

Πίνακας 1. Ταξινόμηση καρδιακής ανεπάρκειας ανάλογα με το LVEF				
Τύποι ΚΑ		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Κριτήρια	1	Συμπτώματα± σημεία	Συμπτώματα ± σημεία	Συμπτώματα ± σημεία
	2	LVEF <40%	LVEF 40-49%	LVEF ≥50%
	3			• Αυξημένα νατριουρητικά πεπτίδια • Δομική καρδιακή νόσος ή διαστολική δυσλειτουργία

Ένας επιπλέον τρόπος ταξινόμησης της καρδιακής ανεπάρκειας είναι ως χρόνια και οξεία. Ο όρος χρόνια περιλαμβάνει όσους έχουν πιο σταδιακή εμφάνιση των συμπτωμάτων και όσων η διάγνωση είναι εδραιωμένη ενώ ο όρος οξεία περιλαμβάνει όσους έχουν αιφνίδια εγκατάσταση των συμπτωμάτων και όσους έχουν σταδιακή ή και αιφνίδια απορρύθμιση της καρδιακής λειτουργίας. Αυτή είναι η κατηγορία ασθενών που χρήζει νοσηλείας για χορήγηση ενδοφλέβιας διουρητικής αγωγής. Μία ακόμη μέθοδος ταξινόμησης της καρδιακής ανεπάρκειας είναι η λειτουργική ταξινόμηση κατά New York Heart Association (NYHA) (Πίνακας 2). Αυτή η ταξινόμηση βασίζεται στα συμπτώματα ενώ δεν αποτελεί αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη μιας και έχει φανεί ότι και ασθενείς με ήπια συμπτωματολογία έχουν αυξημένη πιθανότητα νοσηλείας ή και θανάτου(33).

Πίνακας 2. Ταξινόμηση ΚΑ με βάση τη συμπτωματολογία κατά ΝΥΗΑ.	
Κλάση I	Κανένας περιορισμός φυσικής δραστηριότητας, ασυμπτωματική άσκηση
Κλάση II	Ήπιος περιορισμός φυσικής δραστηριότητας. Η φυσιολογική άσκηση οδηγεί σε δύσπνοια, κόπωση ή αίσθημα παλμών
Κλάση III	Σημαντικός περιορισμός φυσικής δραστηριότητας. Ήπιες μορφές άσκησης οδηγεί σε δύσπνοια, κόπωση ή αίσθημα παλμών
Κλάση IV	Αδυναμία άσκησης, συμπτώματα ΚΑ στην ηρεμία. Οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα αυξάνει τη δυσφορία

Αίτια-Πρόγνωση

Οι αιτιολογικοί παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή ανεπάρκεια είναι αρκετοί και διαφέρουν από χώρα σε χώρα. Στις δυτικές και αναπτυσσόμενες χώρες η υπέρταση και η στεφανιαία νόσος αποτελούν τις σημαντικότερες αιτίες(24). Συνοπτικά όλα τα αίτια παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Η πρόγνωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια έχει βελτιωθεί τα τελευταία χρόνια, ωστόσο παραμένει ακόμη πτωχή όπως και η ποιότητα ζωής τους. Οι ασθενείς με HFmrEF έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με όσους έχουν μειωμένο κλάσμα ενώ η μείωση του κλάσματος είναι χειρότερος προγνωστικός δείκτης σε σχέση με τη διατήρηση σταθερού κλάσματος εξώθησης(32, 34-38). Γενικά οι ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα έχουν αυξημένο ποσοστό επιβίωσης συγκριτικά με όσους έχουν μειωμένο, όμως σε μελέτες παρατήρησης αυτό αμφισβητείται(39,40).

Αντιθέτως σε μια μεγάλη μετά-ανάλυση φάνηκε ότι ο προσαρμοσμένος κίνδυνος θανάτου ήταν εμφανώς μειωμένος σε όσους είχαν διατηρημένο κλάσμα(41). Υπολογίζεται ότι έπειτα από την αρχική διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, η συχνότητα επανανοσηλείας είναι έως και μια το έτος κατά μέσο όρο(42). Ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες νοσηλείας σε νοσοκομείο είναι η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη, κολπικής μαρμαρυγής, υψηλού BMI, αυξημένης γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και χρόνιας νεφρικής νόσου(43).

Πίνακας 3. Αιτιολογικοί παράγοντες εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας**Νόσοι μυοκαρδίου**

ΣΝ	Αποφρακτική ΣΝ Διαταραχές στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
Τοξική βλάβη	Αλκοόλ, αναβολικά στεροειδή, βαρέα μέταλλα, κυτταροστατικά φάρμακα, αντικαταθλιπτικά, ΜΣΑΦ, ακτινοβολία
Λοίμωξη	Βακτήρια, μύκητες, πρωτόζωα, παράσιτα, ιοί (ρικέτσια, HIV)
Ανοσολογική βλάβη	Ρευματοειδής αρθρίτιδα, νόσος Graves, ΣΕΛ, σύνδρομο Churg-Strauss
Διήθηση	Κακοήγη νεοπλασμάτα-μεταστάσεις, αμυλοείδωση, σαρκοείδωση, αιμοχρωμάτωση, νόσος Fabry
Μεταβολικές διαταραχές	Θυρεοειδοπάθειες, νόσος Conn, νόσος Addison, σακχαρώδης διαβήτης, φαιοχρωμοκύττωμα
Γενετικές ανωμαλίες	Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια δεξιάς κοιλίας, λαμινοπάθειες, μυϊκές δυστροφίες

Καταστάσεις αυξημένης πλήρωσης

Αρτηριακή υπέρταση	
Βαλβιδοπάθειες	
Δομικά ελλείμματα	Μεσοκοιλιακή και μεσοκοιλιακή επικοινωνία
Νόσοι περικαρδίου	Συμπιεστική περικαρδίτιδα, περικαρδιακή συλλογή
Ενδομυοκαρδιακές παθολογίες	Υπερρωσινοφιλικό σύνδρομο, ενδομυοκαρδιακή ίνωση, ενδομυοκαρδιακή ινοελάστωση
Υπερδυναμικές καταστάσεις	Σοβαρή αναιμία, σήψη, θυρεοτοξίκωση, εγκυμοσύνη
Υπερφόρτωση όγκου	Νεφρική ανεπάρκεια

Αρρυθμίες

Ταχυαρρυθμίες	Κολπικές και κοιλιακές αρρυθμίες
Βραδυαρρυθμίες	Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, διαταραχές αγωγής

ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΣΕΛ: συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος

Εξαιτίας της γήρανσης του πληθυσμού και του αυξημένου επιπολασμού συν νοσηροτήτων πιστεύεται ότι οι νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια θα αυξηθούν έως και 50% στο μέλλον(21,44).

Διάγνωση-Κλινική εικόνα

Η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας απαιτεί την παρουσία ορισμένων σημείων και συμπτωμάτων αλλά και αντικειμενικών ενδείξεων καρδιακής δυσλειτουργίας. Χαρακτηριστικά συμπτώματα είναι η δύσπνοια, η κόπωση, τα οιδήματα κάτω άκρων κ.α. (Πίνακας 4).

Η συμπτωματολογία δεν είναι ειδική και η διάγνωση δεν μπορεί να τεθεί βάσει αυτής. Στοιχεία από το ατομικό αναμνηστικό όπως η ύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου, σακχαρώδη διαβήτη, ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, κατάχρησης αλκοόλ, χρόνιας νεφρικής νόσου, χημειοθεραπείας αλλά και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου στην οικογένεια κάνουν τη διάγνωση πιο πιθανή(45-48).

Πίνακας 4. Συμπτώματα και σημεία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.			
Συμπτώματα ΚΑ		Σημεία ΚΑ	
Τυπικά	Λιγότερο τυπικά	Ειδικά	Λιγότερο ειδικά
Δύσπνοια Ορθόπνοια Παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια Οίδημα σφυρών Κόπωση Μειωμένη δυνατότητα άσκησης	Νυχτερινός βήχας Συριγμός Ανορεξία Σύγχυση Κατάθλιψη Αίσθημα παλμών Ζάλη Συγκοπή	Αυξημένη σφαγιτιδική πίεση Ηπατοσφαγιτιδικό αντανakλαστικό Τρίτος καρδιακός τόνος Πλάγια μετατόπιση καρδιακής ώσης	Διαταραχές σωματικού βάρους Καχεξία Καρδιακό φύσημα Περιφερικά οιδήματα Ταχυκαρδία Ταχύπνοια Ηπατομεγαλία Ασκίτης Ολιγουρία Υγροί ρόγχοι Ψυχρά άκρα

Εκτός από το ιστορικό του ασθενή, ένα σύνολο εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων μπορούν να συμβάλουν στη διάγνωση της καρδιακής

ανεπάρκειας. Ιδιαίτερα σημαντικός ρόλος είναι αυτός του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Η απουσία παθολογικών ευρημάτων κάνει τη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας απίθανη ενώ η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής, κύματος Q, υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και το ευρύ QRS συμβάλουν τόσο στη διάγνωση όσο και στη θεραπεία(47). Ο εργαστηριακός έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει ορισμένες βασικές εξετάσεις όπως γενική αίματος, κρεατινίνη και ουρία ορού, δείκτες ηπατικής βιοχημείας και θυρεοειδικής λειτουργίας ενώ η μέτρηση νατριουρητικών πεπτιδίων είναι απαραίτητη όπου είναι εφικτή. Η υπερηχοκαρδιογραφία αποτελεί το βασικό διαγνωστικό εργαλείο για την αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας. Παρέχει πληροφορίες σχετικά με το κλάσμα εξώθησης, τις διαστάσεις των καρδιακών κοιλοτήτων, την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, τις τμηματικές υποκινησίες, τη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας, την παρουσία πνευμονικής υπέρτασης, βαλβιδικής νόσου και της διαστολικής δυσλειτουργίας(49, 50). Επιπροσθέτως, η ακτινογραφία θώρακος είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη διαφορική διάγνωση της δύσπνοιας ενώ παρέχει έμμεσες ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας όπως είναι η ύπαρξη πνευμονικής συμφόρησης και καρδιομεγαλίας.

Πέραν από την τεκμηρίωση της διάγνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας, είναι σημαντική η διερεύνηση του αιτίου που την προκάλεσε. Ένα πλήθος ειδικών διαγνωστικών εξετάσεων επεμβατικών και μη, μπορούν να συμβάλουν σε αυτό. Τέτοιες εξετάσεις είναι η μαγνητική τομογραφία καρδιάς, η στεφανιογραφία, η αξονική τομογραφία στεφανιαίων, το PET, το SPECT, η δοκιμασία κόπωσης, η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης, ο δεξιός καθετηριασμός και η βιοψία μυοκαρδίου. Η κάθε εξέταση έχει διαφορετικές ενδείξεις και χρησιμοποιείται σε διαφορετικές περιπτώσεις. Σε ασθενείς με βαλβιδοπάθειες, ανεξήγητη δύσπνοια, και καρδιακή ανεπάρκεια διατηρημένου κλάσματος η δυναμική υπερηχογραφία μπορεί να μας οδηγήσει στη διάγνωση. Είναι επίσης κατάλληλη για την αξιολόγηση της βιωσιμότητας σε ασθενείς που είναι κατάλληλοι για επαναγγείωση(51,52). Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς αποτελεί εξέταση εκλογής για το χαρακτηρισμό των ιστών και την εντόπιση ουλής ή ίνωσης. Με τη χρήση διαφόρων ακολουθιών μπορεί να τεθεί η διάγνωση της ισχαιμικής ή της διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας αλλά και να αποσαφηνιστεί αν πρόκειται για αμυλοείδωση, σαρκοείδωση, αρρυθμιογενή μυοκαρδιοπάθεια και άλλα(53,54). Η αξονική στεφανιογραφία έχει ένδειξη σε ασθενείς χαμηλής ή μέσης πιθανότητας για στεφανιαία νόσο, ώστε να αποκλειστεί αυτή η διάγνωση ενώ με το SPECT αξιολογείται η μυοκαρδιακή ισχαιμία και

βιωσιμότητα, η φλεγμονή ή η εναπόθεση. Έχει αποδειχθεί εξαιρετικά χρήσιμη εξέταση με υψηλά ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας για την απεικόνιση της καρδιακής αμυλοείδωσης από τρανσθυρετίνη(55). Για ασθενείς με αυξημένη πιθανότητα για στεφανιαία νόσο και κατάλληλους για επαναγγείωση η στεφανιογραφία αποτελεί εξέταση εκλογής. Έχει επίσης ένδειξη για ασθενείς με στηθάγχη ή ισοδύναμα αυτής ώστε να τεθεί η διάγνωση και να γίνει γνωστή η βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου.

Θεραπεία HFrEF

Αφού τεθεί η διάγνωση και διερευνηθεί το αίτιο της καρδιακής ανεπάρκειας, η επόμενη πρόκληση για τον κλινικό καρδιολόγο είναι ο τρόπος αντιμετώπισης της. Η European Society of Cardiology στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες (2021) προτείνει διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση με βάση το κλάσμα εξώθησης.

Αρχικά όσον αφορά την HFrEF, η αντιμετώπιση βασίζεται κυρίως στη φαρμακευτική θεραπεία και όχι τόσο στη χρήση συσκευών. Βασικοί στόχοι της θεραπείας είναι η μείωση της θνητότητας, η μείωση των επαναλαμβανόμενων νοσηλειών σε νοσηλευτικά ιδρύματα, η επιβράδυνση της εξέλιξης της καρδιακής ανεπάρκειας αλλά και η βελτίωση της ποιότητας ζωής(56-58). Ο συνδυασμός ενός β-αποκλειστή με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA) ή ενός αναστολέα αγγειοτενσίνης-νεπριλίσίνης (AAN) και ενός αναστολέα αλατοκορτικοειδών αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία αν δεν υπάρχει αντένδειξη στη χορήγηση τους και είναι καλώς ανεχτά από τον ασθενή(59-61). Οι δόσεις οφείλουν να είναι οι μέγιστες ανεκτές ενώ οι αναστολές της αγγειοτενσίνης μπορούν να αντικαταστήσουν τους α-MEA/AAN σε περιπτώσεις μη ανοχής των δεύτερων. Αυτά τα φάρμακα μέσω της ρύθμισης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, βελτιώνουν την πρόγνωση και τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας ενώ μειώνουν και τον κίνδυνο επανανοσηλείας. Έχει παρατηρηθεί σε μελέτες ότι οι αναστολές του συμμεταφορέα-2 γλυκόζης-νατρίου και συγκεκριμένα η νταπαγλιφλοζίνη και η εμπαγλιφλοζίνη μείωσαν τον κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά και επιδείνωσης της ΚΑ. Έχουν ένδειξη σε ασθενείς με HFrEF που λαμβάνουν ήδη α-MEA/AAN, β-αναστολέα ή αναστολέα αλατοκορτικοειδών ανεξάρτητα της ύπαρξης ή όχι σακχαρώδη διαβήτη(62,63). Άλλες κατηγορίες φαρμάκων που έχουν θέση στη

θεραπεία αν και με λιγότερη ισχυρή ένδειξη είναι τα διουρητικά της αγκύλης, οι αναστολείς της αγγειοτενσίνης, η ιβαμπραδίνη και η διγοξίνη.

Το άλλο σκέλος του θεραπευτικού αλγορίθμου της καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αφορά τους εμφυτεύσιμους απινιδιστές-καρδιομετατροπείς (ICD) και τη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT). Είναι γνωστό πως μεγάλο ποσοστό θανάτων στην καρδιακή ανεπάρκεια συμβαίνει αιφνίδια και οφείλεται σε διαταραχές ρυθμού όπως κοιλιακές αρρυθμίες, βραδυκαρδία, ασυστολία ή σε οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Η εμφύτευση ενός ICD είναι το κατάλληλο μέσο αντιμετώπισης μιας δυνητικά θανατηφόρας αρρυθμίας αφού τα αντιαρρυθμικά φάρμακα παρόλο που μειώνουν τη συχνότητα εμφάνισης των ταχυαρρυθμιών και τον αιφνίδιο θάνατο, δεν μειώνουν την ολική θνητότητα, αντιθέτως την αυξάνουν(64). Οι ICDs έχουν ένδειξη τόσο για πρωτογενή όσο και για δευτερογενή πρόληψη. Μέγιστο όφελος έχουν, όσον αφορά τη πρωτογενή πρόληψη, ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας, με κλάσμα εξώθησης κάτω από 35% εφόσον έχουν λάβει τη μέγιστη φαρμακευτική αγωγή για 3 μήνες. Εξαίρεση αποτελούν όσοι έχουν ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου προ 40μέρου, όσοι έχουν μικρό προσδόκιμο επιβίωσης (λιγότερο του ενός έτους) και όσοι δεν έχουν καλό λειτουργικό status. Απόλυτη ένδειξη για εμφύτευση ICD έχουν όλοι οι ασθενείς με επεισόδιο κοιλιακής αρρυθμίας με συνοδό αιμοδυναμική κατάρρευση και αυξημένο προσδόκιμο επιβίωσης εφόσον δεν υπάρχουν αναστρέψιμα αίτια και η αρρυθμία δεν σημειώθηκε 48ώρες μετά από έμφραγμα.

Εκτός από τα οφέλη που μπορούν να προσκομίσουν οι ασθενείς από τους ICDs, σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής, της καρδιακής λειτουργίας όπως και μείωση της θνητότητας έχει παρατηρηθεί με τη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT)(65-67). Κριτήρια για τη θεραπεία είναι το εύρος ($>150\text{ms}$) και η μορφολογία του QRS (LBBB), το κλάσμα εξώθησης ($<35\%$) και η ύπαρξη συμπτωμάτων παρά τη μέγιστη φαρμακευτική θεραπεία. Επιπλέον, ένδειξη για CRT έχουν όσοι χρήζουν κοιλιακή βηματοδότηση εξαιτίας υψηλού βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμού ανεξαρτήτως λειτουργικού σταδίου και εύρους QRS, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή.

Η επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού καθώς και η ανταπόκριση στη θεραπεία αποτελεί μια δύσκολη δοκιμασία. Σε ορισμένους ασθενείς δε σημειώνεται ύφεση της συμπτωματολογίας

ούτε βελτίωση στη λειτουργία της αριστερής κοιλίας αλλά το ποσοστό επιβίωσης τους αυξάνεται. Υπάρχουν διάφορα χαρακτηριστικά τα οποία προβλέπουν τη μείωση της θνητότητας και της θνησιμότητας. Ασθενείς με χαμηλό κλάσμα και ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακή ανεπάρκεια έχουν λιγότερες πιθανότητες βελτίωσης της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας εξαιτίας της προ υπάρχουσας μυοκαρδιακής ουλής. Η ύπαρξη ουλής και ίνωσης δεν επιτρέπει την αναδιαμόρφωση που αποτελεί τον κύριο μηχανισμό δράσης της CRT(68). Επίσης, το εύρος και η μορφολογία του QRS αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες. Έχει φανεί από αρκετές μελέτες ότι ασθενείς με μορφολογία LBBB έχουν καλύτερη ανταπόκριση από όσους δεν έχουν LBBB(69). Αξίζει να σημειωθεί πως επειδή το LBBB συνήθως έχει μεγαλύτερο εύρος, υπάρχει διαφωνία μεταξύ ειδικών σχετικά με το αν είναι το εύρος ή η μορφολογία ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης ανταπόκρισης στη CRT. Τέλος, οι γυναίκες έχουν περισσότερες πιθανότητες ανταπόκρισης συγκριτικά με τους άνδρες πιθανά λόγω μικρότερης σωματοδομής και μεγέθους καρδιάς(70,71).

Θεραπεία HFmrEF

Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν ασθενείς των οποίων το κλάσμα είναι 41-49% και έχουν σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. Υπερηχογραφικά ευρήματα όπως αυξημένο μέγεθος αριστερού κόλπου, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και αυξημένες πιέσεις πλήρωσης κάνουν τη διάγνωση πιο πιθανή ειδικά όταν συνοδεύεται από αυξημένα νατριουρητικά πεπτιδία ($\text{BNP} \geq 35 \text{ pg/mL}$ or $\text{NT-proBNP} \geq 125 \text{ pg/mL}$). Υπάρχει γενικότερα μια αλληλοεπικάλυψη των παραγόντων κινδύνου και των κλινικών χαρακτηριστικών μεταξύ των ασθενών με διαφορετικά κλάσματα εξώθησης. Όσοι ανήκουν σε αυτή την κατηγορία έχουν περισσότερες ομοιότητες με όσους έχουν χαμηλό κλάσμα. Αφορά κυρίως νέους, άνδρες με στεφανιαία νόσο και χωρίς άλλες συν νοσηρότητες(72-74). Η θεραπεία των ασθενών αυτών δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη. Δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία μελέτες που να αφορούν ασθενείς με HFmrEF και τα στοιχεία προκύπτουν από αναλύσεις υποομάδων πληθυσμού άλλων μελετών. Η χρήση των διουρητικών έχει ισχυρή ένδειξη για την αντιμετώπιση της συμφόρησης ενώ λιγότερο ισχυρή ένδειξη έχουν οι υπόλοιπες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη HFrEF (α-MEA, β-αναστολείς, σακουμπιτρίλη-βαλσαρτάνη, αναστολείς αλατοκορτικοειδών).

Θεραπεία HFpEF

Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν οι ασθενείς οι οποίοι έχουν σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, κλάσμα εξώθησης πάνω από 50% και ενδείξεις δομικής ή λειτουργικής καρδιακής δυσλειτουργίας (υπερηχογραφικά ευρήματα υπέρ διαστολικής δυσλειτουργίας και αυξημένα νατριουρητικά πεπτίδια). Συνήθως πρόκειται για γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας με πολλαπλές συννοσηρότητες όπως για παράδειγμα κολπική μαρμαρυγή και χρόνια νεφρική νόσο. Επειδή η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών αυτών έχει αρτηριακή υπέρταση και στεφανιαία νόσο, οι περισσότεροι λαμβάνουν ήδη α-MEA, β-αποκλειστή ή αναστολέα αλατοκορτικοειδών. Καμία φαρμακευτική θεραπεία δεν έχει επιτύχει μείωση της θνητότητας και της θνησιμότητας ενώ οι σημαντικότερες μελέτες που αφορούν την HFpEF δεν κατόρθωσαν τους αρχικούς τους στόχους. Η θεραπεία βασίζεται κυρίως στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της συμφόρησης μέσω της χρήσης των διουρητικών. Τα θειαζιδικά διουρητικά είναι αρκετά αποτελεσματικά για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, ωστόσο τα διουρητικά της αγκύλης είναι πρώτης εκλογής. Ιδιαίτερη σημασία έχει η αναγνώριση και η αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου καθώς και των συννοσηροτήτων. Γενικότερες αλλαγές στις καθημερινές συνήθειες όπως η διακοπή του καπνίσματος, η περιορισμένη κατανάλωση αλκοόλ, η μείωση του σωματικού βάρους και η σωματική άσκηση είναι απαραίτητες για τους ασθενείς με HFpEF όπως εξίσου σημαντική είναι και η αποτελεσματική αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, του σακχαρώδη διαβήτη, της δυσλιπιδαιμίας και της στεφανιαίας νόσου.

ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Ως προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται η μη ύφεση της συμπτωματολογίας παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή. Αποτελεί μια οντότητα με αυξανόμενη επίπτωση λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και της αποτελεσματικότερης αντιμετώπισης της καρδιακής ανεπάρκειας. Έχει πολύ πτωχή πρόγνωση με ποσοστά θνητότητας που κυμαίνονται από 25-75% στο 1^ο έτος(75-78).

Ο ορισμός περιλαμβάνει τα εξής κριτήρια:

α) Σοβαρή και εμμένουσα συμπτωματολογία (NYHA III-IV)
β) Σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία όπως ορίζεται από ένα εκ των ακόλουθων:

- $LVEF \leq 30\%$
- Μεμονωμένη δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια
- Ανεγχείρητες βαλβιδοπάθειες
- Ανεγχείρητες συγγενείς ανωμαλίες
- Υψηλές τιμές BNP ή NT-proBNP και σοβαρή διαστολική δυσλειτουργία ή δομικές ανωμαλίες

γ) Επεισόδια πνευμονικής ή συστηματικής συμφόρησης τα οποία απαιτούν υψηλές δόσεις διουρητικών ή επεισόδια χαμηλής παροχής που απαιτούν τη χρήση ινотρόπων ή αγγειοδραστικών φαρμάκων ή κακοήθεις αρρυθμίες που χρήζουν νοσηλείας

δ) Σοβαρός περιορισμός της ικανότητας προς άσκηση.

Αξίζει να σημειωθεί πως παρόλο που το χαμηλό κλάσμα εξώθησης είναι ένα πολύ συχνό εύρημα, δεν αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για τον ορισμό.

Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν πιο εξειδικευμένη αντιμετώπιση ακόμη και με τη χρήση μηχανικής υποβοήθησης. Η επιλογή τους επιτυγχάνεται μέσω μιας ταξινόμησης (INTERMACS) η οποία βασίζεται σε συγκεκριμένες κλινικές παραμέτρους και χαρακτηριστικά με σκοπό την εκτίμηση της πρόγνωσης και την επιλογή των κατάλληλων υποψηφίων για τοποθέτηση συσκευής υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (LVAD) ακόμη και για μεταμόσχευση καρδιάς(79-81). Οι υπόλοιποι ασθενείς αντιμετωπίζονται παρηγορητικά. Πολλές φορές είναι αρκετά δύσκολο να προβλεφθεί η πρόγνωση ενός ασθενή με αποτέλεσμα να

παραπέμπεται αργά σε κάποιο ειδικό κέντρο. Η αναγνώριση προειδοποιητικών σημείων από τον θεράποντα ιατρό και η έγκαιρη παραπομπή σε ειδικό κέντρο πριν την εκδήλωση πολύ οργανικής ανεπάρκειας μπορεί να αποδειχθεί σωτήρια.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η αντιμετώπιση της προχωρημένης καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνει τη φαρμακευτική υποστήριξη, τις συσκευές μηχανικής υποβοήθησης αλλά και τη μεταμόσχευση καρδιάς. Τα ινóτροπα αυξάνοντας την καρδιακή παροχή και μειώνοντας τη συμφόρηση συμβάλουν στην αιμοδυναμική σταθεροποίηση και στην περιφερική άρδευση των ιστών. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν παρηγορητικά σε ασθενείς που δεν επιδέχονται άλλης εναλλακτικής θεραπείας. Βέβαια, η χρήση τους μπορεί να επιδεινώσει την καρδιακή ισχαιμία και συνεπώς τα αποτελέσματα να μην είναι τα επιθυμητά(82).

Συνήθως η προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια συνοδεύεται από νεφρική δυσλειτουργία και αντίσταση στα διουρητικά. Η αρχική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την αύξηση της δόσης των διουρητικών της αγκύλης και έπειτα την προσθήκη θειαζιδικών ή μετολαζόνης(83). Σε περίπτωση αποτυχίας αυτής της προσέγγισης, οι θεραπείες υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας αποτελούν λύση εκλογής με την υπερδιήθηση να είναι η πιο κλασική επιλογή.

Η μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε βραχυπρόθεσμα είτε μακροπρόθεσμα και βελτιώνει την επιβίωση καθώς και τα συμπτώματα των ασθενών με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια(76,84). Σε περίπτωση καρδιογενούς σοκ, η μηχανική υποβοήθηση μπορεί να ανατρέψει την ιστική υποξία και υποάρδευση αποτρέποντας τη γαλακτική οξέωση και πολύ οργανική ανεπάρκεια. Σκοπός είναι η διατήρηση της αιμάτωσης των διαφόρων οργάνων αλλά και η αιμάτωση του εγκεφάλου. Μπορεί να χρησιμοποιηθούν από λίγες ημέρες έως και εβδομάδες μέχρι ο ασθενής να λάβει μόνιμη συσκευή ή μόσχευμα αλλά και να αναρρώσει. Η μακροπρόθεσμη μηχανική υποστήριξη έχει ένδειξη σε περίπτωση αποτυχίας της βραχυπρόθεσμης καθώς και όταν δεν έχει σημειωθεί κλινική βελτίωση. Σκοπός της είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η διατήρηση του ατόμου στη ζωή μέχρι τη μεταμόσχευση, που είναι η οριστική λύση.

Η μεταμόσχευση καρδιάς αποτελεί θεραπεία εκλογής στην προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια. Έχουν παρατηρηθεί υψηλά ποσοστά επιβίωσης τον 1^ο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση αλλά και ένας μέσος όρος επιβίωσης 12,5 χρόνια(85-87). Το σημαντικότερο πρόβλημα με τη μεταμόσχευση, πέραν από αυτά που σχετίζονται με

την ανοσοκαταστολή και τη δυσλειτουργία του μοσχεύματος είναι η μεγάλη έλλειψη οργάνων και δοτών.

ΟΞΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια επείγουσα κατάσταση η οποία χρήζει άμεσης εκτίμησης και θεραπείας. Αναφέρεται στην αιφνίδια ή σταδιακή εμφάνιση συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας που οδηγούν τον ασθενή να ζητήσει ιατρική βοήθεια ακόμα να εισαχθεί σε νοσοκομείο. Είναι μια οντότητα που σχετίζεται με υψηλά ποσοστά θνητότητας και επανανοσηλείων. Ο όρος περιλαμβάνει τις περιπτώσεις πρωτοδιάγνωσης καρδιακής ανεπάρκειας αλλά και απορρύθμισης της χρόνιας. Έχει παρατηρηθεί πως τα περιστατικά με πρώτο επεισόδιο καρδιακής ανεπάρκειας έχουν μεγαλύτερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα αλλά λιγότερα ποσοστά επανανοσηλείας(88-91).

Ο σκοπός του διαγνωστικού αλγορίθμου πέραν από το να θέσει τη διάγνωση είναι η ανεύρεση αναστρέψιμων παραγόντων οι όποιοι μπορεί να είναι και απειλητικοί για τη ζωή. Η φυσική εξέταση και η λήψη του ιστορικού παίζουν καθοριστικό ρόλο στην αντιμετώπιση των ασθενών. Η ηλεκτροκαρδιογράφημα, ο υπέρηχος καρδιάς αλλά και τον πνευμόνων, και η ακτινογραφία θώρακος είναι εξαιρετικά εργαλεία για τον κλινικό καρδιολόγο. Ο εργαστηριακός έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει εφόσον είναι διαθέσιμα τα εξής: τροπονίνη (για αποκλεισμό οξέος στεφανιαίου επεισοδίου), NT-proBNP, ηλεκτρολύτες, γαλακτικό και αέρια αρτηριακού αίματος (για εκτίμηση της περιφερικής υποάρδευσης), TSH, D-dimers, προκαλσιτονίνη και δείκτες αναιμίας. Έχουν προταθεί τέσσερις διαφορετικές εκδηλώσεις της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτές είναι το οξύ πνευμονικό οίδημα, το καρδιογενές σοκ, η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και η απορρύθμιση της χρόνιας ανεπάρκειας. Η απορρύθμιση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας αποτελεί τον πιο συχνό τύπο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Χαρακτηρίζεται από σταδιακή έναρξη των συμπτωμάτων ενώ τα συμπτώματα οφείλονται σε κατακράτηση νατρίου και ύδατος λόγω ανεπάρκειας της αριστερής κοιλίας και αυξημένης πίεσης στις κοιλίες. Η κλινική εικόνα των ασθενών ανήκει στην κατηγορία wet and warm ή στην dry and cold ενώ οι κύριες αιμοδυναμικές μεταβολές που λαμβάνουν χώρα είναι η αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας, η αύξηση της πίεσης ενσφήνωσης των τριχοειδών, η χαμηλή ή φυσιολογική καρδιακή παροχή και η χαμηλή ή φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Η αντιμετώπιση στοχεύει στην αποσυμφόρηση με τη χρήση διουρητικών και στη διόρθωση της υποάρδευσης με τη χρήση ινοτρόπων και αγγειοσυσπαστικών.

Το οξύ πνευμονικό οίδημα οφείλεται σε αυξημένο μεταφορτίο, ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας ή βαλβιδοπάθειες με αποτέλεσμα την ανακατανομή των υγρών και την πνευμονική συμφόρηση. Η έναρξη των συμπτωμάτων είναι ταχεία και οι ασθενείς ανήκουν στην κατηγορία wet and warm. Οι αιμοδυναμικές μεταβολές είναι ίδιες με την απορρύθμιση της χρόνιας εκτός από το ότι η πίεση μπορεί να είναι αυξημένη και η καρδιακή παροχή φυσιολογική. Η θεραπεία περιλαμβάνει τη χρήση οξυγόνου, διουρητικών και αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων. Σε ορισμένες πιο σπάνιες περιπτώσεις προχωρημένης καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί η καρδιακή παροχή να είναι χαμηλή και να χρειαστούν ινότροπα, αγγειοσυσπαστικά ακόμη και μηχανική υποβοήθηση για να υποστηριχθεί αιμοδυναμικά ο ασθενής.

Η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια οφείλεται σε δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας και σε προ-τριχοειδική πνευμονική υπέρταση. Τα συμπτώματα οφείλονται στην αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση και στην υποάρδευση των ιστών ενώ είναι είτε ταχείας είτε πιο σταδιακής έναρξης. Η καρδιακή παροχή όπως και η αρτηριακή πίεση είναι χαμηλή ενώ οι ασθενείς ανήκουν στην κατηγορία dry and cold ή wet and cold. Η θεραπεία περιλαμβάνει διουρητικά για την αντιμετώπιση της συμφόρησης, ινότροπα ή αγγειοσυσπαστικά, μηχανική υποβοήθηση ή ακόμα και μεθόδους νεφρικής υποκατάστασης.

Τέλος, το καρδιογενές σοκ είναι ένα απειλητικό για τη ζωή σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από υποάρδευση των ιστών εξαιτίας ανεπαρκούς καρδιακής παροχής σε έδαφος καρδιακής δυσλειτουργίας. Χωρίς αντιμετώπιση μπορεί να οδηγήσει σε πολύ οργανική ανεπάρκεια και θάνατο. Γι' αυτό το λόγο η διάγνωση, η αντιμετώπιση του υποκείμενου αιτίου και η αιμοδυναμική σταθεροποίηση του ασθενή πρέπει να είναι άμεση. Κλινικά σημεία υποάρδευσης όπως παγωμένα και ιδρωμένα άκρα, ολιγουρία, ζάλη και χαμηλός όγκος παλμού πρέπει να θέσουν την υποψία καρδιογενούς καταπληξίας. Επιπλέον, εργαστηριακά ευρήματα που είναι υπέρ της διάγνωσης αυτής είναι η υψηλή τιμή κρεατινίνης, το αυξημένο γαλακτικό και η μεταβολική οξέωση. Αξίζει να σημειωθεί ότι η χαμηλή παροχή αίματος στους ιστούς δεν προϋποθέτει την ύπαρξη υπότασης, διότι η πίεση μπορεί να παραμένει φυσιολογική χάρη στην αντιρροπιστική αγγειοσυσπασση(92-95).

ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Οξεία νεφρική βλάβη-Ορισμός-Ταξινόμηση

Η οξεία νεφρική βλάβη είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αύξηση της κρεατινίνης ορού ή μείωση της διούρησης ή από τον συνδυασμό και των δύο. Οφείλεται σε δομική διαταραχή του νεφρού ή βλάβη στη λειτουργία του που έχει γίνει σε λιγότερο από 90 ημέρες(96,97). Είναι μια πολύ συχνή επιπλοκή στους νοσηλευόμενους και ειδικότερα σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Παραδοσιακά ταξινομείται σε προ νεφρική, παρεγχυματική και μετανεφρική. Η πολυπλοκότητα της νόσου έχει δώσει θέση στη δημιουργία μιας νέας ταξινόμησης με βάση κλινικά κριτήρια. Έτσι έχουν περιγραφεί οι όροι ηπατονεφρικό σύνδρομο, καρδιονεφρικό σύνδρομο, νεφροτοξικότητα και νεφρική βλάβη σχετιζόμενη με σήψη(16). Τα στάδια της οξείας νεφρικής βλάβης όπως προτείνονται από τη Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) περιγράφονται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5. Στάδια οξείας νεφρικής βλάβης κατά KDIGO.
Στάδιο 1: κρεατινίνη ≥ 1.5 φορές από την αρχική τιμή ή $\geq 0.3\text{mg/dl}$ σε 48 ώρες ή διούρηση $< 0.5\text{ml/kg}$ για 6-12ώρες
Στάδιο 2: κρεατινίνη ≥ 2 φορές από την αρχική τιμή ή διούρηση $< 0.5\text{ml/kg}$ για ≥ 12 ώρες
Στάδιο 3: κρεατινίνη ≥ 3 φορές από την αρχική τιμή ή $> 4\text{mg/dl}$ ή εξωνεφρική κάθαρση ή διούρηση $< 0.3\text{ml/kg}$ για 24 ώρες

Η νεφρική βλάβη είναι μια σιωπηλή και ύπουλη νόσος. Συνήθως οι ασθενείς δεν αναφέρουν συμπτώματα εκτός αν πρόκειται για αποφρακτικής αιτιολογίας νεφρική βλάβη που συνοδεύεται από πόνο. Πολλές φορές μπορεί να ανευρεθεί σε τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο. Έτσι θα κληθεί ο νεφρολόγος να αποφασίσει αν πρόκειται για οξεία ή χρόνια κατάσταση. Η λήψη του ιατρικού ιστορικού, το μέγεθος των νεφρών, η ύπαρξη ή όχι λευκωματουρίας και φυσικά κάποιος προηγούμενος εργαστηριακός έλεγχος μπορεί να βοηθήσει σε αυτή την απόφαση. Η ουρία και η κρεατινίνη ορού αποτελούν το θεμέλιο λίθο στη διαγνωστική προσέγγιση της νεφρικής ανεπάρκειας ωστόσο στερούνται ευαισθησίας και ειδικότητας. Για να γίνει

ανιχνεύσιμη η τιμή της κρεατινίνης πρέπει ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης να έχει μειωθεί κατά 50%. Η διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης είναι κλινική. Ο εργαστηριακός έλεγχος θα πρέπει να εκτιμηθεί σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα και το ιστορικό του ασθενή για να τεθεί η σωστή διάγνωση και το αίτιο της οξείας νεφρικής βλάβης.

Αίτια

Υπάρχουν αρκετές καταστάσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε οξεία νεφρική βλάβη. Μία από αυτές είναι η νεφρική υποαιμάτωση που μπορεί να οφείλεται σε υπογκαιμία, σε αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις και αγγειοδιαστολή. Σε περιπτώσεις που είναι εμμένουσα και οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί δεν επαρκούν, μειώνεται ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και στη συνέχεια αν δεν αρθεί το αίτιο, προκαλείται βλάβη στο νεφρό. Στους αντιρροπιστικούς μηχανισμούς ανήκει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑ). Μία άλλη περίπτωση είναι το καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 1 όπου η οξεία επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας μπορεί να οδηγήσει σε υποαιμάτωση του νεφρού μέσω μείωσης του δραστικού όγκου αίματος και αύξησης της κεντρικής φλεβικής πίεσης.

Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί που μπορεί να εμπλέκονται είναι η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η ενεργοποίηση του ΣΡΑ, η χρόνια φλεγμονή καθώς και η παραγωγή νιτρικού οξέος όπως και δραστικών ριζών οξυγόνου(16). Ένας άλλο αίτιο οξείας νεφρικής βλάβης είναι η έκθεση σε νεφροτοξικές ουσίες είτε αυτές είναι φάρμακα (αντιβιοτικά, σκιαγραφικά) είτε ενδογενείς παράγοντες (πχ μυοσφαιρίνη) που οδηγούν σε οξεία σωληναριακή νέκρωση. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους προκαλούν τη βλάβη είναι είτε η άμεση κυτταροτοξική δράση στο σωληναριακό επιθήλιο ή στα ενδοθηλιακά κύτταρα είτε επηρεάζοντας την αιμοδυναμική του νεφρού είτε ακόμη και με το σχηματισμό κρυστάλλων(98,99). Ένα σημαντικό αίτιο οξείας νεφρικής βλάβης είναι η σήψη. Μικροαγγειακή και μακροαγγειακή δυσλειτουργία όπως και δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι κάποιοι από τους πιθανούς μηχανισμούς βλάβης. Εξαιτίας της αύξησης των λευκοκυττάρων και των κυτταροκινών σχηματίζονται μικροθρόμβοι στα τριχοειδή. Τη δημιουργία του διάμεσου οιδήματος και την αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα ευνοούν η παραγωγή νιτρικού οξέος και δραστικών ριζών. Επιπλέον η σηπτική

μυοκαρδιοπάθεια μπορεί να οδηγήσει στη νεφρική υποαιμάτωση(16). Οξεία νεφρική βλάβη μπορεί να συμβεί και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργείο. Η μεγάλη απώλεια υγρών και η χρήση αναισθητικών φαρμάκων συμβάλουν σε αυτό. Άλλα αίτια οξείας νεφρικής ανεπάρκειας είναι η διάμεση νεφρίτιδα, οι σπειραματονεφρίτιδες και αποφρακτικά αίτια όπως η νεφρολιθίαση, η υπερτροφία προστάτη και η οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση.

Πρόληψη-Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση των ασθενών με οξεία νεφρική βλάβη είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη καθώς εξαρτάται από το αίτιο που την προκάλεσε και ποικίλει από χορήγηση υγρών μέχρι και εφαρμογή εξωνεφρικής κάθαρσης. Όμως, ο σημαντικότερος τρόπος αντιμετώπισης της είναι η πρόληψη. Είναι βασικό να αποφεύγονται καταστάσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε νεφρική βλάβη αλλά και η αιμοδυναμική αστάθεια η οποία δυνητικά μπορεί να επιδεινώσει την ήδη εγκατεστημένη βλάβη. Ασθενείς με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο χρήζουν χορήγησης ενδοφλέβιας ενυδάτωσης. Ο όγκος των υγρών που απαιτείται δεν είναι σαφής και κρίνεται έπειτα από κλινική εκτίμηση. Τα στοιχεία από τη φυσική εξέταση που μπορούν να βοηθήσουν στην εκτίμηση είναι η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και των σφίξεων, ο χρόνος τριχοειδικής επαναπλήρωσης, η επισκόπηση των φλεβών του τραχήλου καθώς και του δέρματος. Εκτός από αυτά, ειδικά σε ασθενείς βαρέως πάσχοντες είναι απαραίτητο το επεμβατικό monitoring το οποίο περιλαμβάνει τη χρήση κεντρικών φλεβικών αλλά και αρτηριακών γραμμών. Εάν η ενυδάτωση φανεί αναποτελεσματική, ο ασθενής πρέπει να υποστηριχθεί με αγγειοσυσπαστικά και ινότροπα για να διορθωθεί η υπόταση. Όσον αφορά το είδος των χορηγούμενων υγρών προτεινόμενα είναι τα κρυσταλλοειδή ειδικά το Ringers lactate.

Γενικότερα, πρέπει να αποφεύγεται η χρήση νεφροτοξικών φαρμάκων και η χρήση σκιαγραφικών αν και λόγω λιγότερης τοξικότητας και μικρότερης χρησιμοποιούμενης ποσότητας έχουν περιοριστεί οι βλάβες από αυτά. Τέλος, υπάρχουν καταστάσεις που τα συντηρητικά μέτρα δεν επαρκούν και χρειάζονται πιο επεμβατικές μέθοδοι θεραπείας όπως είναι η εξωνεφρική κάθαρση. Υπάρχουν δυο είδη εξωνεφρικής κάθαρσης, η συνεχής και η διαλείπουσα. Οι ενδείξεις για να υποβληθεί κανείς σε αυτή τη μέθοδο είναι η σοβαρή υπερκαλιαιμία, η υπερφόρτωση υγρών, η οξέωση, η ουραιμία και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σταδίου V.

Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια-Ορισμός

Ως χρόνια νεφρική νόσος (XNN) ορίζεται η διαταραχή στη δομή ή στη λειτουργία του νεφρού διάρκειας άνω των 3 μηνών. Αυτό περιλαμβάνει ένα ή και περισσότερα από τα ακόλουθα: 1) $GFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, 2) αλβουμινουρία (λεύκωμα μεγαλύτερο από 30 mg/d ή λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνη $> 30 \text{ mg/g}$), 3) ευρήματα στην βιοψία ή στο δείγμα ούρων τα οποία είναι υπέρ νεφρικής βλάβης, 4) σωληναριακές διαταραχές, 5) ιστορικό μεταμόσχευσης νεφρού. Η ταξινόμηση γίνεται με βάση το βαθμό της αλβουμινουρίας, το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και την αιτιολογία. Όσο αυξάνεται το στάδιο και ο βαθμός της αλβουμινουρίας τόσο πτωχότερη είναι η πρόγνωση (Εικόνα 1).

Αποτελεί μια από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Περίπου το 8-16% του πληθυσμού παγκοσμίως πάσχει από χρόνια νεφρική νόσο. Πιθανά αυτό το ποσοστό να είναι και μεγαλύτερο επειδή πολλοί δεν γνωρίζουν πως πάσχουν. Είναι πιο συχνή σε αναπτυσσόμενες παρά σε αναπτυγμένες χώρες ενώ τα κυριότερα αίτια XNN είναι ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση. Άλλα αίτια XNN είναι οι σπειραματονεφρίτιδες, οι λοιμώξεις, η έκθεση σε τοξικούς παράγοντες καθώς και κάποια γενετικά νοσήματα. Στις ΗΠΑ ο κίνδυνος για εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας είναι πάνω από 50%. Γι' αυτό το λόγο η έγκαιρη διάγνωση και η ορθή αντιμετώπιση αποτρέπουν από συμβάματα σχετιζόμενα με τη XNN όπως είναι η καρδιαγγειακή νόσος, η τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια και ο θάνατος(100).

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				$< 30 \text{ mg/g}$ $< 3 \text{ mg/mmol}$	$30\text{--}300 \text{ mg/g}$ $3\text{--}30 \text{ mg/mmol}$	$> 300 \text{ mg/g}$ $> 30 \text{ mg/mmol}$
GFR categories (mL/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥ 90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	< 15			

Εικόνα 1 Σταδιοποίηση χρόνιας νεφρικής νόσου με βάση το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και την αλβουμινουρία.

Κλινική εικόνα

Η διάγνωση της νεφρικής ανεπάρκειας είναι εργαστηριακή καθώς τα συμπτώματα των ασθενών είναι άτυπα. Σε προχωρημένου σταδίου νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να παρατηρηθεί κόπωση, ανορεξία, ναυτία, μεταλλική γεύση και κνησμός. Άλλα συμπτώματα είναι η απώλεια βάρους, η μειωμένη διούρηση, τα οιδήματα κάτω άκρων και η δύσπνοια. Η αξιολόγηση των ασθενών πρέπει να περιλαμβάνει την αναζήτηση σημείων συστηματικής νόσου όπως αιμόπτυση, εξάνθημα, νευροπάθεια ή και σημείων απόφραξης. Πρέπει να αναζητηθούν από το ιστορικό παράγοντες που μπορεί να προδιαθέσουν σε νεφρική νόσο όπως είναι τα νεφροτοξικά φάρμακα (πχ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και αντιβιοτικά).

Επιπλέον, πρέπει να σημειωθεί αν υπάρχει ιστορικό νεφρολιθίασης και η ύπαρξη θετικού οικογενειακού ιστορικού για χρόνια νεφρική νόσο. Η φυσική εξέταση είναι ικανή να αναδείξει το αίτιο της ΧΝΝ αλλά και να εκτιμήσει αν ο ασθενής είναι ευογκαιμικός. Η υπερφόρτωση όγκου συνήθως οφείλεται σε καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο ή κίρρωση ενώ η υπογκαιμία σε διάρροιες, εμετούς, μειωμένη πρόσληψη κ.α. Η ύπαρξη νευροπάθειας στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλεται σε σακχαρώδη διαβήτη ή πιο σπάνια σε αγγειίτιδα ή αμυλοείδωση. Είναι πολύ σημαντική η εξέταση του βυθού του οφθαλμού καθώς μπορούν να διαπιστωθούν βλάβες από σακχαρώδη διαβήτη ή αρτηριακή υπέρταση. Εξίσου σημαντική είναι και η απεικόνιση του νεφρού. Το μικρό μέγεθος είναι στοιχείο χρονιότητας ενώ μεγάλοι νεφροί θέτουν την υποψία σακχαρώδη διαβήτη ή πολυκυστικών νεφρών. Τέλος, η επισκόπηση του δέρματος έχει ιδιαίτερη αξία γιατί υπάρχουν χαρακτηριστικά ευρήματα για ορισμένες παθήσεις. Ψηλαφητή πορφύρα παρατηρείται σε ασθενείς με αγγειίτιδα, με κρουοσφαιριναιμία ή σε Henoch-Schonlein ενώ ιδιαίτερο εξάνθημα έχουν ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και η διάμεση νεφρίτιδα. Επίσης, χαρακτηριστικές είναι οι τηλεαγγειεκτασίες που παρατηρούνται στη νόσο του Fabry(100).

Αντιμετώπιση

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο πάσχουν από καρδιαγγειακές παθήσεις σε μεγαλύτερο ποσοστό από το γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, η χρόνια νεφρική νόσος σχετίζεται με χειρότερη έκβαση σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα. Γι' αυτό τον λόγο ο κύριος πυλώνας της αντιμετώπισης της χρόνιας νεφρικής νόσου είναι η μείωση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

Σε όλους τους ασθενείς άνω των 50 ετών με ιστορικό ΧΝΝ συστήνεται έναρξη λήψης στατίνης ανεξάρτητα από την τιμή της LDL όπως και διακοπή του καπνίσματος (101,102). Η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης πρέπει να είναι πολύ αυστηρή. Υπάρχουν αρκετές κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν γραφτεί πάνω στο θέμα αυτό. Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας και της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης (2018) ο προτεινόμενος στόχος για τους υπερτασικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο είναι 130-139mmHg για τη συστολική πίεση και 70-79mmHg για τη διαστολική.

Το 2021 κυκλοφόρησαν οι νεότερες οδηγίες του Kdigo βασιζόμενες στη μελέτη SPRINT η οποία μελέτησε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο χωρίς ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη. Με βάση τα αποτελέσματα της SPRINT, η πιο 'επιθετική' προσέγγιση με στόχο τιμές συστολικής κάτω από 120mmHg (συγκριτικά με στόχο συστολικής 140mmHg), είχε κατά 25% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρού καρδιαγγειακού συμβάματος. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση της ολικής θνητότητας κατά 27%(103). Έτσι οι οδηγίες αυτές προτείνουν τιμές συστολικής κάτω από 120mmHg, εάν και εφόσον είναι καλώς ανεκτές από τους ασθενείς. Αυτή η ένδειξη δεν είναι το ίδιο ισχυρή σε όλες τις ομάδες πληθυσμού. Για άτομα με νεφρική νόσο σταδίου IV και V, διαβητικούς, νέους, υπερήλικες όπως και frail ασθενείς, τα δεδομένα είναι ανεπαρκή καθώς αυτές οι ομάδες δεν έχουν μελετηθεί αρκετά. Γενικότερα το κλειδί στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης είναι η εξατομίκευση και η αντιμετώπιση του κάθε ασθενή σαν μια ξεχωριστή και μοναδική οντότητα.

Όσον αφορά τη φαρμακευτική αγωγή προτείνεται η χορήγηση αναστολέων του άξονα σε ασθενείς με μετρίου ή σοβαρού βαθμού λευκωματουρία, με ή χωρίς ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη. Ο συνδυασμός δύο αναστολέων του άξονα πρέπει να αποφεύγεται εξαιτίας αυξημένου κινδύνου υπερκαλιαιμίας ενώ η χρήση αναστολέων του υποδοχέα της αλδοστερόνης έχει ένδειξη σε ανθεκτική υπέρταση, αλβουμινουρία ή καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης(104-107).

Εκτός από τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, ο γλυκαιμικός έλεγχος των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη αποτελεί έναν από τους βασικότερους στόχους της διαχείρισης της χρόνιας νεφρικής νόσου. Η τιμή-στόχος της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης είναι το 7 με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες(108). Τα φάρμακα τα οποία έχουν νεφρική απέκκριση πρέπει να αποφεύγονται ενώ όσα έχουν ηπατική απέκκριση πρέπει να προσαρμόζονται με βάση το GFR. Οι SGLT-2 αναστολείς είναι

μια κατηγορία φαρμάκων που με βάση τελευταίες μελέτες έχουν σημαντικό καρδιαγγειακό όφελος. Έχει αποδειχτεί πως μειώνουν τον θάνατο από καρδιαγγειακά και τις επανανοσηλείες από καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη(109). Πέραν όμως από τα καρδιαγγειακά οφέλη, οι SGLT-2 αναστολείς έχουν θετική επίδραση και στο νεφρό.

Σύμφωνα με τις μελέτες EMPA-REG, CANVAS και DECLARE-TIMI 58 το σύνθετο καταληκτικό σημείο που περιλάμβανε διπλασιασμό της τιμής της κρεατινίνης, μείωση του GFR πάνω από 40%, θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης και θάνατο, παρουσίασε πολύ σημαντική μείωση(110). Γι' αυτούς τους λόγους, ο συνδυασμός μετφορμίνης και SGLT-2 αποτελούν πλέον πρώτης γραμμής θεραπεία στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη στους νεφροπαθείς.

Όλοι οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο πρέπει να αποφεύγουν τη λήψη νεφροτοξικών ουσιών καθώς αυτές μπορεί να επιδεινώσουν περαιτέρω τη νεφρική τους λειτουργία. Παραδείγματα τέτοιων ουσιών είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων. Τα πρώτα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης ενώ τα δεύτερα έχουν συσχετιστεί με περιστατικά διάμεσης νεφρίτιδας και χρόνιας νεφρικής νόσου. Παρόλο που δεν συστήνεται η διακοπή της χορήγησης αναστολέων της αντλίας πρωτονίων σε νεφροπαθείς, η αλόγιστη χρήση τους καλό θα ήταν να αποφεύγεται. Αξίζει να σημειωθεί σε αυτό το σημείο, πως όλα τα φάρμακα πρέπει να προσαρμόζονται στη νεφρική λειτουργία όπως αυτή υπολογίζεται με το CKD-EPI. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες ουσίες που χρήζουν προσαρμογής είναι τα αντιβιοτικά, τα αντιπηκτικά, τα αντιδιαβητικά δισκία αλλά και οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες. Επιπλέον, τα σκιαγραφικά που περιέχουν γαδολίνιο αντενδείκνυται σε περιπτώσεις οξείας νεφρικής βλάβης και σε $GFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ επειδή υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης μιας σοβαρής παρενέργειας, της νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης.

Παρακολούθηση

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του KDIGO οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο χρήζουν συχνής παρακολούθησης. Η συχνότητα των follow-up εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου και κυμαίνεται από ετήσια έως τετράμηνη. Ο έλεγχος περιλαμβάνει εργαστηριακές εξετάσεις για αποκλεισμό αναιμίας, ηλεκτρολυτικών διαταραχών και διαταραχών του οστικού μεταβολισμού. Συνήθεις

εξετάσεις που ζητούνται είναι η γενική αίματος, ένας πλήρης βιοχημικός έλεγχος, μέτρηση παραθορμόνης, 25-υδροξύ βιταμίνης D όπως και μέτρηση λιπιδίων(111).

Η αναιμία είναι μια συχνή επιπλοκή της χρόνιας νεφρικής νόσου. Πρέπει να αναπληρώνονται οι αποθήκες σιδήρου και εάν δεν σημειωθεί άνοδος του αιματοκρίτη, καλό είναι να παραπέμπονται οι ασθενείς σε νεφρολόγο για χορήγηση ερυθροποιητίνης. Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές παρατηρούνται στο 3-11% των ασθενών με ΧΝΝ(112). Το πρώτο και πιο βασικό βήμα στην αντιμετώπιση είναι η αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες. Η διατροφή πρέπει να είναι πτωχή σε κάλιο και φώσφορο σε περιπτώσεις υπερκαλιαιμίας και υπερφωσφαταιμίας, ενώ ασθενείς με χαμηλά διττανθρακικά μπορούν να λάβουν συμπληρώματα από το στόμα(111,113). Είναι γνωστό άλλωστε πως η χρόνια μεταβολική οξέωση επιταχύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ(114,115). Η ανεπάρκεια βιταμίνης D, οι υψηλές τιμές παραθορμόνης και η υπερφωσφαταιμία πρέπει επίσης να διορθώνονται με χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D, ασβεστίου και δεσμευτικά φωσφόρου.

Πρόγνωση

Η χρόνια νεφρική νόσος αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα υγείας καθώς μπορεί να οδηγήσει σε νόσο τελικού σταδίου συνεπώς εξάρτηση από εξωνεφρική κάθαρση. Η εξέλιξη σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια εξαρτάται από τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης και την πρωτεϊνουρία. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για εξέλιξη της νόσου αποτελούν ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η ηλικία, το φύλο, η παχυσαρκία, η αναιμία και άλλα. Ωστόσο δεν υπάρχουν πολλά προγνωστικά μοντέλα εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου. Σύμφωνα με μελέτες, άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών με ιστορικό υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και διαβήτη είχαν σταδίου 4 νεφρική ανεπάρκεια σε ποσοστό 18,3% ενώ άτομα ηλικίας 40-64 σε ποσοστό 5,2%. Σε περιπτώσεις μη συμμόρφωσης με τη φαρμακευτική αγωγή και ελλιπούς ιατρικής παρακολούθησης η εξωνεφρική κάθαρση αποτελεί μονόδρομο. Γι' αυτό τον λόγο είναι σημαντικό να γίνεται έλεγχος στις ομάδες αυξημένου κινδύνου αλλά και να δημιουργηθούν προγνωστικά μοντέλα τα οποία θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη και σε ερευνητικό επίπεδο. Δεν υπάρχουν πολλά προγνωστικά μοντέλα εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου με αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα(116). Παραδείγματα τέτοιων μοντέλων είναι το Kidney Failure Risk Equation (KFRE) και το CKD G4+. Το KFRE υπολογίζει την πιθανότητα ένταξης σε εξωνεφρική κάθαρση σε διάστημα 2 και 5 χρόνων σε άτομα

με $\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ενώ το CKD G4+ υπολογίζει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά και θάνατο σε άτομα με $\text{GFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (117-120).

Η περαιτέρω έρευνα και μελέτη των προγνωστικών δεικτών θα συμβάλει στην καλύτερη διαχείριση της χρόνιας νεφρικής νόσου και της πρόληψης των καρδιαγγειακών συμβάντων τα οποία μπορούν να οδηγήσουν στο θάνατο.

ΚΑΡΔΙΟΝΕΦΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Ορισμός-Σταδιοποίηση

Ο όρος καρδιονεφρικό σύνδρομο (ΚΝΣ) αναφέρεται σε ένα φάσμα διαταραχών στις οποίες η σχέση της καρδιάς και του νεφρού είναι τόσο αλληλένδετη ώστε η δυσλειτουργία του ενός οργάνου να μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του άλλου. Ο πρώτος ορισμός του συνδρόμου διατυπώθηκε το 2004 από το Working Group του National Heart, Lung, and Blood Institute. Σύμφωνα με αυτόν, ΚΝΣ είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των νεφρών και του κυκλοφορικού συστήματος το οποίο έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του κυκλοφορόντος όγκου αίματος. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε επιδείνωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας και σε εξέλιξη της νόσου. Επίσης ο ορισμός αναφέρει ότι σε πιο προχωρημένες καταστάσεις όπου η νεφρική λειτουργία είναι πολύ επιδεινωμένη, τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας δεν υποχωρούν με τη θεραπεία. Λίγα χρόνια αργότερα το 2008, η Acute Dialysis Quality Initiative περιέγραψε δυο τύπους καρδιονεφρικού συνδρόμου με γνώμονα το πρωταρχικό όργανο που οφείλεται για το σύνδρομο. Έτσι διατυπώθηκαν οι εξής φαινότυποι: ο καρδιονεφρικός και ο νεφροκαρδιακός που αργότερα υποδιαιρέθηκαν σε πέντε με βάση τη χρονιότητα της βλάβης και τα όργανα που συμμετείχαν (Πίνακας 6)(121).

Σκοπός αυτής της ταξινόμησης είναι η πιο ακριβής και αξιόπιστη παρουσίαση της κλινικής εικόνας των διαφόρων τύπων του συνδρόμου για κλινικούς, θεραπευτικούς, επιδημιολογικούς και ερευνητικούς σκοπούς. Στην κλινική πράξη βέβαια είναι αρκετά δύσκολο να υπάρξει σαφής διαχωρισμός και κατάταξη καθώς μπορεί να υπάρχουν αλληλεπικαλύψεις και μεταβάσεις από τον ένα τύπο στον άλλο(3). Επιπλέον, πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν διχογνωμίες για τη χρήση της κρεατινίνης ως βιοδείκτης για τη διάγνωση οξείας νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η υπερφόρτωση όγκου μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς φυσιολογικές ή χαμηλότερες τιμές κρεατινίνης. Η επίδραση της αραίωσης μπορεί να παρερμηνευτεί ως οξεία νεφρική βλάβη και έτσι να μειωθεί ή να διακοπεί λανθασμένα η χορήγηση διουρητικών. Ασθενείς με απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας που παραμένουν σε συμφόρηση σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα και αυξημένο κίνδυνο επανανοσηλειών(122-124).

Πίνακας 6. Ταξινόμηση καρδιονεφρικών συνδρόμων.			
Τύπος	Ονοματολογία	Περιγραφή	Κλινικό παράδειγμα
1	Οξύ ΚΝΣ	ΚΑ οδηγεί σε ΟΝΒ	ΟΣΣ που οδηγεί σε καρδιογενές σοκ και ΟΝΒ, ΟΚΑ που οδηγεί σε ΟΝΒ
2	Χρόνιο ΚΝΣ	ΧΚΑ οδηγεί σε ΧΝΝ	ΧΚΑ
3	Οξύ ΝΚΣ	ΟΝΒ οδηγεί σε ΟΚΑ	ΚΑ στα πλαίσια ΟΝΒ λόγω υπερφόρτωσης όγκου και μεταβολικών διαταραχών
4	Χρόνιο ΝΚΣ	ΧΝΝ οδηγεί σε ΧΚΑ	Υπερτροφία αριστερής κοιλίας και ΚΑ λόγω ΧΝΝ-σχετιζόμενης μυοκαρδιοπάθειας
5	Δευτεροπαθές ΚΝΣ	Συστηματικό νόσημα οδηγεί σε ΚΑ και ΝΑ	Αμυλοείδωση, σήψη, κίρρωση
ΝΚΣ: νεφροκαρδιακό σύνδρομο, ΟΝΒ: οξεία νεφρική βλάβη, ΚΝΣ: καρδιονεφρικό σύνδρομο, ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, ΧΚΑ: χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος, ΟΚΑ: οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, ΝΑ: νεφρική ανεπάρκεια, ΟΣΣ: οξύ στεφανιαίο σύνδρομο			

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεση του καρδιονεφρικού συνδρόμου είναι αρκετοί και πολύπλοκοι. Σύμφωνα με την παραδοσιακή ερμηνεία, η αδυναμία της καρδιάς να εξωθήσει αίμα στην περιφέρεια οδηγεί σε υποάρδευση του νεφρού. Αυτό με τη σειρά του ενεργοποιεί τον άξονα ΡΑΑ, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και την έκκριση βαζοπρεσίνης με αποτέλεσμα να έχουμε αύξηση του προφορτίου, κατακράτηση υγρών και περαιτέρω επιδείνωση της αντλίας(125). Αυτό όμως δεν είναι ο μόνος μηχανισμός που εξηγεί το σύνδρομο.

Εκτός από τις αιμοδυναμικές μεταβολές, στην παθοφυσιολογία του καρδιονεφρικού συνδρόμου εμπλέκεται ένα πλήθος διαταραχών που περιλαμβάνει την ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, τη χρόνια φλεγμονή, την

παραγωγή νιτρικού οξέος και αντιδραστικών ελευθέρων ριζών οξυγόνου αλλά και την ενεργοποίηση του ΣΡΑ(126).

Σε πειραματικά μοντέλα έχει φανεί ότι σε περιπτώσεις οξείας νεφρικής βλάβης, παράγοντες όπως η IL-1, η IL-6 και ο TNFα βρίσκονται σε αυξημένα επίπεδα στο αίμα. Αυτοί έχουν κατασταλτική δράση στο μυοκάρδιο μειώνοντας το κλάσμα εξώθησης. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου οδηγούν σε κυτταρική λύση, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αθηροσκλήρυνση ενώ η παραγωγή τους ευνοείται από τη συμφόρηση και την ισχαιμία. Ο FGF-23 οφείλεται σε ένα σημαντικό βαθμό για την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας που είναι χαρακτηριστικό της ουραιμικής μυοκαρδιοπάθειας στον Τύπο 4. Αποτέλεσμα της υπερτροφίας είναι η μείωση της πυκνότητας των τροχοειδών ειδικά στο ενδοκάρδιο. Αυτό συμβάλει στην περαιτέρω εξέλιξη της μυοκαρδιοπάθειας. Επίσης, οι ουραιμικές τοξίνες που έχουν οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο αυξάνουν τη σύνθεση και την απελευθέρωση προ φλεγμονωδών κυτταροκινών και οξειδωτικού στρες που με τη σειρά τους οδηγούν σε πάχυνση του μέσου χιτώνα της καρωτίδας και σε υπερτροφία της κοιλίας. Αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει και τη μεγάλη θνητότητα και θνησιμότητα των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια.

Ένας ακόμη μηχανισμός που είναι άξιος αναφοράς είναι ο ρόλος του ενδοθηλίου. Η διάταση του από την περιφερική συμφόρηση ενεργοποιεί την προ φλεγμονώδη δράση του. Αυτό είναι μια ακόμη απόδειξη για την αξία στην αποσυμφόρηση στο ΚΝΣ(3,127).

Πρόγνωση

Η πρόγνωση των ασθενών με ΚΝΣ είναι πτωχή. Σχετίζεται με πιο αυξημένα ποσοστά θνητότητας και θνησιμότητας από ότι η καρδιακή και η νεφρική ανεπάρκεια μεμονωμένα. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένοι δείκτες που βοηθούν τον κλινικό ιατρό να εκτιμήσει την πρόγνωση των ασθενών αυτών. Η άνοδος της τιμής της κρεατινίνης και η μείωση της κάθαρσης αποτελούν δείκτες δυσμενούς πρόγνωσης σε ασθενείς με απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας. Άλλοι παράγοντες που προμηνύουν κακή πρόγνωση είναι η oligουρία, η υπονατρίαμία, τα οιδήματα και η αντίσταση στα διουρητικά. Όπως η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας είναι δείκτης κακής πρόγνωσης για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, έτσι και οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και καρδιακή ανεπάρκεια έχουν χαμηλά ποσοστά επιβίωσης(128, 129). Επιπλέον, η χρήση διουρητικών, β αναστολέων και

η ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση σχετίζονται με αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνητότητα στο ΚΝΣ τύπου 1(130). Ιδιαίτερη αξία έχει η μέτρηση του κλάσματος εξώθησης αλλά και των συν νοσηροτήτων οι οποίες μπορούν να επιταχύνουν την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Σημαντικό είναι να ελέγχεται η χρήση φαρμάκων του άξονα όπως και η ανάγκη για υψηλές δόσεις διουρητικών. Ακόμη, η συνύπαρξη μικροαλβουμινουρίας και αναιμίας είναι δείκτες κακής έκβασης. Τέλος, η στενή παρακολούθηση των ασθενών με πνευμονική υπέρταση και τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια ίσως έχει κάποιο θετικό αντίκτυπο στην πρόγνωση τους η οποία είναι ιδιαίτερα πτωχή(131).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΚΒΑΣΗΣ ΚΑΡΔΙΟΝΕΦΡΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας με υψηλό επιπολασμό και σημαντική οικονομική επιβάρυνση. Η διαχείριση της οξείας απορρύθμισης της καρδιακής ανεπάρκειας (ADHF) αποτελεί σημαντική πρόκληση. Αν και η επιβίωση από χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια έχει βελτιωθεί, οι εκβάσεις από την απορρύθμιση έχουν αλλάξει ελάχιστα επειδή εξακολουθεί να υπάρχει υψηλός κίνδυνος θνησιμότητας και επανεισαγωγής στο νοσοκομείο.

Η χρόνια νεφρική νόσος είναι παρούσα στο 17%-30% των ασθενών με ADHF και προμηνύει χειρότερη πρόγνωση. Ωστόσο, η επίδραση της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας (WRF) κατά την εισαγωγή η πρόγνωση είναι αμφιλεγόμενη. Ενώ είναι ευρέως γνωστό ότι το WRF σχετίζεται με χειρότερα αποτελέσματα, αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι το WRF δεν σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα σε ορισμένους ασθενείς. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι αυτός ο πληθυσμός είναι ετερογενής και ότι το WRF μπορεί να προκαλείται από διαταραχές στην αιμοδυναμική που είναι αναστρέψιμες σε ορισμένους ασθενείς με ADHF(132).

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση και ταυτοποίηση ορισμένων κλινικών και εργαστηριακών δεικτών που επηρεάζουν την έκβαση των ασθενών με ΚΝΣ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Δείγμα της μελέτης

Το δείγμα αποτέλεσαν 100 ασθενείς με καρδιονεφρικό σύνδρομο οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στο Νεφρολογικό Τμήμα και στις Καρδιολογικές Κλινικές στο Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά από τον Απρίλιο του 2021 έως τον Νοέμβριο του 2021

Κριτήρια επιλογής του δείγματος

Όλοι οι συμμετέχοντες πληρούσαν τα κριτήρια για τον ορισμό του καρδιονεφρικού συνδρόμου σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία που

ταξινομούνται σε 4 κατηγορίες ανάλογα με τον τύπου του καρδιονεφρικού συνδρόμου(133):

- Τύπος 1: οξεία επιδείνωση καρδιακής λειτουργίας που οδηγεί σε νεφρική βλάβη/δυσλειτουργία.
- Τύπος 2: χρόνιες διαταραχές της καρδιακής λειτουργίας που οδηγούν σε νεφρική βλάβη/δυσλειτουργία.
- Τύπος 3: οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας που οδηγεί σε καρδιακή βλάβη ή δυσλειτουργία.
- Τύπος 4: χρόνια νεφρική νόσος οδηγεί σε καρδιακή βλάβη ή νόσο ή δυσλειτουργία.

Κριτήρια αποκλεισμού

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ΚΝΣ τύπου 5 (συστηματικές διαταραχές που οδηγούν σε νεφρική και καρδιακή βλάβη ή δυσλειτουργία) και ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονταν σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης.

Μεθοδολογία

Πρόκειται για συγχρονική μελέτη παρατήρησης με δειγματοληψία ευκολίας.

Παρακολουθήθηκαν οι ασθενείς καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Ορισμένα στοιχεία τα οποία συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη αποτελούν ήταν η νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), η χρήση μεθόδου εξωνεφρικής κάθαρσης (αιμοκάθαρση) και η ανάγκη για νεφρολογική παρέμβαση. Σαν σύνθετο καταληκτικό σημείο ορίστηκε η βελτίωση της κλινικοεργαστηριακής εικόνας, και ο θάνατος ή η ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση.

Κλινικές και εργαστηριακές μετρήσεις

Μετά την επιλογή των ασθενών, σημειώθηκαν πληροφορίες από το ιατρικό ιστορικό τους. Οι πληροφορίες αυτές περιλάμβαναν δημογραφικά στοιχεία (ηλικία, φύλο, βάρος), κοινωνικές συνήθειες (κάπνισμα, κατάχρηση αλκοόλ) και χρόνιες παθήσεις όπως αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία, στεφανιαία νόσο, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, κολπική μαρμαρυγή, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αρτηριοπάθεια. Επιπλέον, σημειώθηκαν στοιχεία σχετικά με προηγούμενη χρήση φαρμάκων όπως αναστολέων του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, β-αναστολέων,

ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου, αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών. Όσον αφορά την κλινική εικόνα, εκτιμήθηκε η λειτουργική κλάση κατά NYHA, ο τύπος του καρδιονεφρικού συνδρόμου, η παρουσία οξέος πνευμονικού οιδήματος, υπότασης, ολιγουρίας/ανουρίας, περιφερικών οιδημάτων, κυάνωσης, ασκίτη και λοίμωξης. Η εργαστηριακή διερεύνηση περιλάμβανε τις ακόλουθες κατηγορίες εξετάσεων:

- Δείκτες νεφρικής λειτουργίας-ηλεκτρολύτες: ουρία και κρεατινίνη ορού, κάλιο ορού, μαγνήσιο, νάτριο, ασβέστιο και φώσφορο.
- Αιματολογικοί δείκτες: αιμοσφαιρίνη, λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια, βιταμίνη B12, σίδηρο, φερριτίνη, κορεσμός τρανσφερίνης, φυλλικό οξύ, δ-διμερή.
- Μεταβολικό προφίλ: γλυκόζη, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, LDL, HDL, ουρικό οξύ, αθηρωματικός δείκτης, τριγλυκερίδια.
- Δείκτες ηπατικής λειτουργίας: ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [Aspartate transaminase (AST)], αλανινική αμινοτρανσφεράση [Alanine transaminase (ALT)], αλκαλική φωσφατάση [Alkaline phosphatase (ALP)] και γ-Γλουταμυλοτρανσφεράση [Gamma-Glutamyl Transpeptidase – GGT (γ-GT)].
- Δείκτες οξείας φάσης: λευκά αιμοσφαίρια, C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ινωδογόνο, φερριτίνη, αλβουμίνη ορού, ταχύτητα καθίζησης ερυθρών.
- Καρδιολογικοί δείκτες: υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη I (hsTNI), νατριουρητικό πεπτιδίο (NTproBNP)
- Άλλοι δείκτες: οξεοβασική ισορροπία, 25-υδροξύ βιταμίνη D, παραθορμόνη (PTH).

Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) υπολογίστηκε με βάση την εξίσωση του CKD-EPI (2021)(134).

Υπερηχοκαρδιογραφία

Η δια θωρακική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη πραγματοποιήθηκε από τον ίδιο ειδικό χρησιμοποιώντας το μηχάνημα i33 Phillips. Η δύο διαστάσεων M-mode μελέτη της αριστερής κοιλίας έγινε χρησιμοποιώντας την παραστερνική προβολή στον μακρύ άξονα όπου μετρήθηκαν η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας (LVEDD), η διάμετρος του αριστερού κόλπου, το πάχος του οπίσθιου τοιχώματος (PWT) και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (VST). Η μέτρηση έγινε χρησιμοποιώντας το μέσο όρο από τα αποτελέσματα των μετρήσεων 3 ή 5

καρδιακών κύκλων σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό και κολπική μαρμαρυγή αντίστοιχα, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες(135).

Η μάζα της αριστερής κοιλίας υπολογίστηκε με τη μέθοδο του Devereux et al.(136). Σύμφωνα με αυτήν, $\text{μάζα της αριστερής κοιλίας} = 0,8 \times (1,04 \times [(LVID + VST + PWT)^3 - LVID^3]) + 0,6$, όπου LVID είναι η εσωτερική διάμετρος της αριστερής κοιλίας. Η αξιοπιστία της μέτρησης έχει αποδειχθεί από προηγούμενες μελέτες. Ως υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ορίστηκε η μάζα της αριστερής κοιλίας προσαρμοσμένη στο BSA όταν ξεπερνούσε την τιμή 115g/m^2 στους άνδρες και 95g/m^2 στις γυναίκες(135).

Η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας εκτιμήθηκε με τον υπολογισμό του κλάσματος εξώθησης της (LVEF) χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του Simpson(135). Η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας εκτιμήθηκε από το λόγο μεταξύ του E και του A (μιτροειδικές ταχύτητες)(137). Η εκτίμηση της συστολικής πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας (PASP) και των βαλβιδοπαθειών έγινε με βάση τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες(138, 139).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι συνεχείς μεταβλητές εξετάστηκαν για την κανονικότητα της κατανομής με το τεστ Kolmogorov-Smirnov παράλληλα με την επισκόπηση των p-p plots. Έτσι σύμφωνα με αυτά, αν ακολουθούσαν κανονική κατανομή παρουσιάστηκαν σαν μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση ενώ αν δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή σαν διάμεση τιμή (25° - 75° εκατοστημόριο). Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως συχνότητες και ποσοστά. Το student's t-test χρησιμοποιήθηκε για να ελέγξει τις διαφορές μεταξύ δυο συνεχών μεταβλητών που ακολουθούσαν κανονική κατανομή και το Mann-Whitney U χρησιμοποιήθηκε για να ελέγξει τις διαφορές μεταξύ συνεχών μεταβλητών που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή. Οι κατηγορικές μεταβλητές ελέγχθηκαν με το τεστ χ^2 και διαμορφώνοντας πίνακες συνάφειας. Για την περαιτέρω αξιολόγηση της προγνωστικής σημασίας των μελετώμενων παραγόντων κινδύνου και βιοδεικτών χρησιμοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης. Επιπλέον, σχηματίστηκαν καμπύλες ROC (Receiver operating characteristics) και υπολογίστηκε η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ROC [area under the ROC curve (AUROC)] για επιλεγμένες μεταβλητές. Χρησιμοποιώντας τον Youth index εντοπίστηκαν τα ιδανικά όρια για τις συνεχείς

μεταβλητές και ακολούθως σημειώθηκε η ευαισθησία και η ειδικότητα. Η τιμή $p < 0.05$ ορίστηκε ως στατιστικά σημαντική. Όλες οι στατιστικές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το SPSS λογισμικό (version 25.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι προδιαγραφές και στόχοι της μελέτης συμπλέουν με τις ηθικές κατευθύνσεις της Διακήρυξης του Ελσίνκι του 1975 και συμβαδίζουν με τις αρχές του Γενικού Κανονισμού περί Προστασίας των Προσωπικών Δεδομένων (GDPR). Επιπρόσθετα, η Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Γ. Ν. Ν.Π. «ΑΓΙΟΣ ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ» έχει εγκρίνει την πραγματοποίηση της παρούσης μελέτης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Χαρακτηριστικά του δείγματος

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 100 ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στο Νοσοκομείο λόγω καρδιοεμφρικού συνδρόμου. Η μέση διάρκεια νοσηλείας τους ήταν δέκα ημέρες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 76 έτη ενώ η πλειοψηφία ήταν άνδρες (68%). Όσον αφορά τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου το 62% ήταν καπνιστές ενώ ο επιπολασμός της αρτηριακής υπέρτασης, του σακχαρώδη διαβήτη και της δυσλιπιδαιμίας ήταν 83%, 65% και 80% αντίστοιχα. Ιστορικό στεφανιαίας νόσου σημειώθηκε σε 49 ασθενείς εκ των οποίων το 86% είχε ιστορικό οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Επιπλέον, ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σημειώθηκε σε 17 ασθενείς. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια είχαν 34 άτομα, κολπική μαρμαρυγή 41 άτομα, περιφερική αρτηριοπάθεια 33 ασθενείς. Αναφορικά με τη φαρμακευτική αγωγή που ήδη λάμβαναν, η χρήση διουρητικών σημειώθηκε σε 73 ασθενείς, των αναστολέων του άξονα σε 57 και β-αναστολέων σε 61. Αντιπηκτική και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αναφέρθηκε σε 44 και 40 ασθενείς αντίστοιχα.

Ανάλογα με την κλινική εικόνα οι περισσότεροι ασθενείς είχαν ΚΝΣ τύπου 2 (69%) και ήταν λειτουργικής κλάσης κατά NYHA III-IV (62%). Πνευμονικό οίδημα παρατηρήθηκε σε 55 ασθενείς. Η μέση αρτηριακή πίεση ήταν 83mmHg ενώ υπόταση είχαν 21 ασθενείς. Κοινά κλινικά χαρακτηριστικά ήταν τα περιφερικά οιδήματα (58%), οι πλευριτικές συλλογές (48%), ολιγουρία/ανουρία (47%) και λοιμώξεις (46%). Λιγότερο κοινά ευρήματα αποτέλεσαν η ύπαρξη ασκίτη (17%) και κυάνωσης (12%). Πίνακας 1α και 1β.

Χαρακτηριστικά του δείγματος με βάση το καταληκτικό σημείο

Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν με βάση την έκβαση της νοσηλείας σε δυο κατηγορίες, την ομάδα 1 και την ομάδα 2. Η ομάδα 1 περιλάμβανε όσους ασθενείς πήραν εξιτήριο με βελτιωμένη κλινικοεργαστηριακή εικόνα χωρίς να χρήζουν εξωνεφρικής κάθαρσης και η ομάδα 2 όσους κατέληξαν ή εντάχθηκαν σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης. Οι ασθενείς των δυο ομάδων δεν διέφεραν σημαντικά όσον αφορά την ηλικία, το φύλο και τους άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου πίνακας 2α και 2β. Σχετικά με τις διαφορές στη φαρμακευτική αγωγή, σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη λήψη αναστολέων του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Η χρήση στην ομάδα

1 ήταν υψηλότερη συγκριτικά με την ομάδα 2 (71,2% vs 41,7%, $p=0,003$), ενώ δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στη χρήση διουρητικών, β-αναστολέων και αναστολέων των διαύλων ασβεστίου. Επίσης, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στις 2 ομάδες, σχετικά με τη χρήση αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων

Επιπροσθέτως, δεν σημειώθηκε καμία σημαντική διαφορά όσον αφορά τους τύπους του καρδιοεμφρικού συνδρόμου και τη λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA. Ωστόσο, ένα πολύ μεγάλο ποσοστό των ασθενών της ομάδας 2 ήταν NYHA IV. Οι ασθενείς της ομάδας 2 είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας (Ομάδα 1: 8 ημέρες vs. Ομάδα 2: 13 ημέρες, $p=0,015$) ενώ ένα ακόμη μεγαλύτερο ποσοστό χρειάστηκε νεφρολογική εκτίμηση (Ομάδα 1: 46,2% vs Ομάδα 2: 81,3%, $p<0,001$) και θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης (Ομάδα 1: 26,9% vs Ομάδα 2: 75%, $p<0,001$).

Παρόλο που οι ασθενείς της Ομάδας 2 παρουσίαζαν συχνότερα εικόνα πνευμονικού οιδήματος, περιφερικά οίδημα, υπόταση και πλευριτικές συλλογές, οι διαφορές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Ακόμη, πρέπει να σημειωθεί πως οι λοιμώξεις (Ομάδα 1: 36,5% vs Ομάδα 2: 56,3%, $p=0,048$) και η ολιγουρία/ανουρία ήταν κυρίαρχα στην ομάδα 2 (Ομάδα 1: 28,8% vs Ομάδα 2: 66,7%, $p<0,001$).

Υπερηχογραφικοί δείκτες και κλινική έκβαση

Η διάμεση τιμή του κλάσματος εξώθησης σε όλο το δείγμα ήταν 40% (30-50). Το 31% του δείγματος είχε διατηρημένο κλάσμα ($LVEF \geq 50\%$) ενώ το 69% ήπια μειωμένο ή μειωμένο ($LVEF < 50\%$). Επιπλέον, οι ασθενείς είχαν αυξημένη διάμετρο αριστερού κόλπου [διάμεσος: 48mm (44-51)] και PASP [διάμεσος: 45mmHg (40-60)]. Έπειτα από σύγκριση των υπερηχογραφικών ευρημάτων με κριτήριο την έκβαση (Εικόνα 1), διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά το κλάσμα εξώθησης (Ομάδα 1: 40% vs Ομάδα 2: 40%, $p=0,986$), το LVEDD (Ομάδα 1: 53mm vs Ομάδα 2: 54mm, $p=0,979$), τη διάμετρο του αριστερού κόλπου (Ομάδα 1: 48mm vs Ομάδα 2: 47mm, $p=0,782$), τον λόγο E/A (Ομάδα 1: 1,1 vs Ομάδα 2: 1,0, $p=0,694$), την PASP (Ομάδα 1: 40mmHg vs Ομάδα 2: 50mmHg, $p=0,134$) και τη διάμετρο της ανιούσας αορτής (Ομάδα 1: 35mm vs Ομάδα 2: 35mm, $p=0,999$).

Επίσης, στατιστικά σημαντικές διαφορές δεν ανευρέθηκαν ούτε όσον αφορά στην ύπαρξη υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (Ομάδα 1: 25% vs Ομάδα 2: 40%,

$p=0,152$), στην ανεπάρκεια της τριγλώχινας (Ομάδα 1: 74% vs Ομάδα 2: 81%, $p=0,471$) και της αορτικής βαλβίδας (Ομάδα 1: 28,2% vs Ομάδα 2: 22,5%, $p=0,545$). Αξίζει να σημειωθεί ότι ο επιπολασμός της ανεπάρκειας μιτροειδούς (Ομάδα 1: 76,9% vs Ομάδα 2: 76,2%, $p=0,942$) και της ύπαρξης υποκινησίας των τοιχωμάτων (Ομάδα 1: 67,5% vs Ομάδα 2: 67,4%, $p=0,995$) ήταν σχεδόν ταυτόσημος και στις δύο ομάδες.

Εργαστηριακοί δείκτες και κλινική έκβαση

Σημαντικές αποκλίσεις σημειώθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων αναφορικά με τιμές των εργαστηριακών εξετάσεων, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3 και την Εικόνα 2. Οι ασθενείς της δεύτερης ομάδας είχαν περισσότερο επιδεινωμένη νεφρική λειτουργία, όπως αποδεικνύεται από την τιμή της ουρίας ορού (Ομάδα 1: 99mg/dl vs Ομάδα 2: 156mg/dl, $p=0,001$), της κρεατινίνης ορού (Ομάδα 1: 1.95mg/dl vs Ομάδα 2: 3,95mg/dl, $p=0,001$) αλλά και από το eGFR (Ομάδα 1: 28,7ml/min/1.73m² vs Ομάδα 2: 12,3ml/min/1.73m², $p<0,001$).

Στην ομάδα 2 οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές ήταν περισσότερο έκδηλες. Πιο συγκεκριμένα, οι στατιστικά σημαντικές διαταραχές αφορούσαν το κάλιο (Ομάδα 1: 4,6mmol/l vs Ομάδα 2: 5.2mmol/l, $p=0,018$) και το φωσφόρο (Ομάδα 1: 4.2mg/dl vs Ομάδα 2: 6.1mmol/l, $p=<0,001$). Ωστόσο, εάν και δεν υπήρχαν αξιόλογες διαφορές στην οξεοβασική ισορροπία, η δεύτερη ομάδα έτεινε να έχει χαμηλότερα επίπεδα διττανθρακικών (Ομάδα 1: 21.8±7.7mmol/l vs Ομάδα 2: 18,6±5.5mmol/l, $p=0,064$).

Αναφορικά με τους δείκτες φλεγμονής, η τιμή της C αντιδρώσας πρωτεΐνης ήταν υψηλότερη στη δεύτερη ομάδα, αλλά όχι σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (Ομάδα 1: 14.6mg/dl vs Ομάδα 2: 24mg/dl, $p=0,111$). Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων, της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών, του ινωδογόνου και της φερριτίνης δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, πίνακας 4.

Ένα αρκετά αξιοσημείωτο εύρημα είναι ότι η τιμή της αλβουμίνης στη δεύτερη ομάδα είναι σημαντικά χαμηλότερη (Ομάδα 1: 3.4g/dl vs Ομάδα 2: 3g/dl, $p=0,002$). Ένα άλλο εύρημα ήταν πως η τιμή του NT-proBNP ήταν πιο υψηλή στην Ομάδα 2 (Ομάδα 1: 10223pg/ml vs Ομάδα 2: 50613pg/ml, $p=0,023$) ενώ η τιμή της υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

Το μεταβολικό προφίλ και οι δείκτες ηπατικής λειτουργίας ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες. Τέλος, η ομάδα 2 είχε χαμηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης (Ομάδα 1: 11.8±2,3g/dl vs Ομάδα 2: 10.3±2.3g/dl $p=0,001$) και 25-OH-VitD (Ομάδα 1: 12ng/ml

vs Ομάδα 2: 7ng/ml, $p=0,029$), ενώ οι τιμές της παραθορμόνης (Ομάδα 1: 89pg/ml vs Ομάδα 2: 172pg/ml, $p=0,001$) και των δ-διμερών (Ομάδα 1: 1.41μg/ml vs Ομάδα 2: 2.16μg/ml, $p=0,058$) ήταν πιο αυξημένες σε σημαντικό βαθμό. Ο λόγος 25-OH-VitD/PTH ήταν μικρότερος στη δεύτερη ομάδα ασθενών (Ομάδα 1: 183 vs Ομάδα 2: 36, $p<0,001$).

Προγνωστικοί δείκτες δυσμενούς έκβασης ασθενών με ΚΝΣ

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης για την αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας των εξεταζόμενων παραγόντων κινδύνου και βιοδεικτών (Πίνακας 5). Σε αυτήν την πολύ παραγοντική ανάλυση αποδείχθηκε ότι η τιμή του καλίου στον ορό, τα επίπεδα της 25-OH-VitD αλλά και η μη χρήση αναστολέων του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης αποτελούν τους σημαντικότερους από τους εξεταζόμενους παράγοντες κινδύνου. Πιο συγκεκριμένα η απουσία των αναστολέων του άξονα από τη φαρμακευτική αγωγή συσχετίστηκε με 22 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης του σύνθετου καταληκτικού σημείου (θάνατος ή ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση), με πολύ μεγάλα διαστήματα εμπιστοσύνης (odds ratio: 22,0, 95% confidence interval: 2,7-179,5, $p=0,004$). Επιπλέον, για κάθε 1ng/ml μείωση της 25-OH-VitD, η πιθανότητα εμφάνισης του καταληκτικού σημείου αυξάνεται κατά 10% (odds ratio: 0,90, 95% confidence interval: 0,82-0,99, $p=0,034$). Τέλος, για κάθε αύξηση του καλίου ορού κατά 1mmol/l σημειώθηκε 2,3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα θανάτου/ένταξης σε εξωνεφρική κάθαρση (odds ratio: 2,34, 95% confidence interval: 1,05-5,20, $p=0,037$).

Για την πιο λεπτομερή και ακριβή αξιολόγηση ορισμένων δεικτών ως προγνωστικούς δείκτες έκβασης ασθενών με ΚΝΣ πραγματοποιήθηκε ανάλυση καμπύλων ROC. Όπως φαίνεται από τον πίνακα 6 και την Εικόνα 3 οι εξεταζόμενοι δείκτες είχαν σημαντική προγνωστική ικανότητα όσον αφορά τον θάνατο στο νοσοκομείο και την εξάρτηση από εξωνεφρική κάθαρση. Επιπροσθέτως, ανευρέθηκαν τα ιδανικά όρια για τους αιματολογικούς δείκτες με τον καλύτερο συνδυασμό ευαισθησίας και ειδικότητας. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης, οι πιο ακριβείς προγνωστικοί δείκτες του σύνθετου καταληκτικού σημείου ήταν ο λόγος 25-OH-VitD και PTH με ευαισθησία 79,4% και ειδικότητα 70,4%.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1α. Βασικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης	
Δημογραφικά στοιχεία/ατομικό αναμνηστικό	
Ηλικία, έτη	76.2±11.0
Άρρεν φύλο	68
Κάπνισμα	62
Αιθυλισμός	26
Αρτηριακή υπέρταση	83
Σακχαρώδης διαβήτης	65
Δυσλιπιδαιμία	80
Στεφανιαία νόσος	49
Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	85.7
Αορτοστεφανιαία παράκαμψη	31.3
Διαδερμική αγγειοπλαστική	29.2
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	34
Κολπική μαρμαρυγή	41
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	17
Περιφερική αρτηριακή νόσος	33
Φαρμακευτική αγωγή (κατ' οίκον)	
Διουρητικά	73
Αναστολείς ΣΡΑ	57
Β αναστολείς	61
Αναστολείς διαύλων ασβεστίου	24
Αντιπηκτικά	44
Αντιαιμοπεταλιακά	40
Τύπος καρδιονεφρικού	
I	19
II	69
III	2
IV	10

Πίνακας 1β. Βασικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης	
Κλινική εικόνα	
Τάξη κατά NYHA	
I	4
II	34
III	37
IV	25
Οξύ πνευμονικό οίδημα	55
Υπόταση	21
Μέση αρτηριακή πίεση, mmHg	83 (74-97)
Περιφερικά οιδήματα	58
Πλευριτικές συλλογές	48
Ολιγοανουρία	47
Λοίμωξη	46
Αναπνευστικού	27
Ουροποιητικού	10
Άλλη	9
Κυάνωση	12
Ασκίτης	17
Διάρκεια νοσηλείας	10 (6-15)
Νεφρολογική εκτίμηση	63
Ανάγκη νεφρικής υποκατάστασης	50
ΣΡΑ: σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης, NYHA: New York Heart Association	

Πίνακας 2α. Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης με βάση της έκβαση			
	Ομάδα 1 (N=52)	Ομάδα 2 (N=48)	p
Δημογραφικά στοιχεία/ατομικό αναμνηστικό			
Ηλικία, έτη	75,4±10,1	77,1±11,8	0,459
Άρρεν φύλο	39 (75)	29 (60,4)	0,118
Κάπνισμα	35 (67,3)	27 (56,3)	0,473
Αιθουλισμός	13 (25,0)	13 (27,1)	0,812
Αρτηριακή υπέρταση	44 (84,6)	30 (81,3)	0,654
Σακχαρώδης διαβήτης	32 (61,5)	33 (68,8)	0,450
Δυσλιπιδαιμία	44 (84,6)	36 (75,0)	0,230
Στεφανιαία νόσος	26 (50,0)	23 (47,9)	0,835
Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	23 (88,5)	19 (82,6)	0,559
Αορτοστεφανιαία παράκαμψη	9 (36,0)	6 (26,1)	0,459
Διαδερμική αγγειοπλαστική	7 (28,0)	7 (30,4)	0,853
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	15 (28,8)	19 (39,6)	0,257
Κολπική μαρμαρυγή	22 (42,3)	19 (39,6)	0,782
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	8 (15,4)	9 (18,8)	0,654
Περιφερική αρτηριακή νόσος	13 (25,0)	20 (41,7)	0,077
Φαρμακευτική αγωγή (κατ' οίκον)			
Διουρητικά	39 (75,0)	34 (70,8)	0,639
Αναστολείς ΣΡΑ	37 (71,2)	20 (41,7)	0,003
Β-αναστολείς	33 (63,5)	28 (58,3)	0,599
Αναστολείς διαύλων ασβεστίου	13 (25,0)	11 (22,9)	0,807
Αντιπηκτικά	25 (48,1)	19 (39,6)	0,393
Αντιαιμοπεταλιακά	24 (46,2)	16 (33,3)	0,191
Τύπος καρδιονεφρικού			
I	8	11	0,795
II	38	31	
III	1	1	
IV	5	5	

Πίνακας 2β. Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης με βάση της έκβαση			
	Ομάδα 1 (N=52)	Ομάδα 2 (N=48)	p
Κλινική εικόνα			
Τάξη κατά NYHA			
I	3	1	0,102
II	21	13	
III	20	17	
IV	8	17	
Οξύ πνευμονικό οίδημα	25 (48,1)	30 (62,5)	0,148
Υπόταση	8 (15,4)	13 (27,1)	0,151
Μέση αρτηριακή πίεση	83 (75-97)	83 (73-103)	0,895
Περιφερικά οιδήματα	27 (51,9)	31 (64,6)	0,200
Πλευριτικές συλλογές	22 (42,3)	26 (54,2)	0,236
Ολιγοανουρία	15 (28,8)	32 (66,7)	<0,001
Λοίμωξη	19 (36,5)	27 (56,3)	0,048
Αναπνευστικού	10 (52,6)	17 (63,0)	0,391
Ουροποιητικού	6 (31,6)	4 (14,8)	
Άλλη	3 (15,8)	6 (22,2)	
Κυάνωση	5 (9,6)	7 (14,6)	0,445
Ασκίτης	11 (21,2)	6 (12,5)	0,250
Διάρκεια νοσηλείας	8 (5-11)	13 (6-21)	0,015
Νεφρολογική εκτίμηση	24 (46,2)	39 (81,3)	<0,001
Ανάγκη αιμοκάθαρσης	14 (26,9)	36 (75,0)	<0,001
ΣΡΑ: σύστημα ρενίνης αγγιοτενσίνης, NYHA: New York Heart Association			

Πίνακας 3. Διαφορές σε βιοχημικούς, καρδιακούς, φλεγμονώδεις/οξείας φάσης δείκτες και στην οξεοβασική ισορροπία με βάση την έκβαση των ασθενών με ΚΝΣ.

	Σύνολο (N=100)	Ομάδα 1 (N=52)	Ομάδα 2 (N=48)	p
Νεφρική λειτουργία/Ηλεκτρολύτες ορού				
Ουρία, mg/dl	127 (83-200)	99 (71-173)	156 (91-235)	0,001
Κρεατινίνη, mg/dl	2,25 (1,70-4,80)	1,95 (1,50-3,15)	3,95 (1,93-6,18)	0,001
eGFR, ml/min/1.73m ²	23,2 (9,6-36,2)	28,7 (17,6-39,5)	12,3 (7,5-28,6)	<0,001
K, mmol/l	4,8 (5,7-4,2)	4,6 (4,2-5,4)	5,2 (4,5-6,2)	0,018
Na, mmol/l	140 (134-143)	140 (137-143)	137 (131-143)	0,086
Ca, mg/dl	9,3 (8,9-9,6)	9,3 (9,0-9,6)	9,3 (8,7-9,7)	0,928
Mg, mg/dl	2,2 (1,9-2,4)	2,3 (2,0-2,5)	2,1 (1,8-2,3)	0,057
P, mg/dl	4,5 (3,9-6,4)	4,2 (3,5-4,9)	6,1 (4,3-7,4)	<0,001
Καρδιακοί δείκτες				
hsTnI, ng/l	54 (22-215)	43 (20-154)	74 (24-480)	0,177
NT-proBNP, pg/ml	19279 (8526-60120) (N=45)	10223 (6090-23179) (N=16)	50613 (10589-72143) (N=29)	0,023
Φλεγμονώδεις/οξείας φάσης δείκτες				
WBC, 10 ⁹ /l	8,95 (7,56-11,98)	9,77 (7,82-11,81)	8,23 (6,86-13,38)	0,312
PLT/LY	0,21 (0,13-0,42)	0,18 (0,11-0,31)	0,25 (0,13-0,49)	0,073
PLT/NEU	0,04 (0,02-0,05)	0,04 (0,03-0,05)	0,03 (0,02-0,04)	0,514
NEU/LY	6,85 (3,69-10,57)	5,49 (3,62-9,83)	7,15 (4,25-16,68)	0,116
CRP, mg/l	19,1 (7,4-51,1)	14,6 (5,9-39,6)	24,0 (10,1-57,3)	0,111
TKE, mm/h	50 (24-84)	51 (23-84)	50 (25-68)	0,993
Ινωδογόνο, mg/l	467±162	413±163	496±160	0,285
Αλβουμίνη, g/dl	3,2 (2,8-3,6)	3,4 (3,1-3,8)	3 (2,6-3,4)	0,002
Φερριτίνη, µg/l	99 (49-287)	94 (54-262)	133 (44-310)	0,602
Οξεοβασική ισορροπία				
pH	7,33±0,11	7,35±0,11	7,32±0,11	0,186
pO ₂ , mmHg	91±43	85±26	96±51	0,300
pCO ₂ , mmHg	36±11	38±11	36±11	0,426
HCO ₃ , mmol/l	19,9±6,7	21,8±7,7	18,6±5,5	0,064
eGFR: estimated glomerular filtration rate, hsTnI: high sensitivity troponin I, NT-proBNP: N-terminal pro hormone brain natriuretic peptide, WBC: white blood cells, PLT: platelet, LY: lymphocyte, NEU: neutrophil, CRP: C reactive protein, TKE: ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων				

Πίνακας 4. Διαφορές σε αιματολογικές, μεταβολικές και ηπατολογικές παραμέτρους ανάλογα με την έκβαση των ασθενών με ΚΝΣ.

	Σύνολο (N=100)	Ομάδα 1 (N=52)	Ομάδα 2 (N=48)	p
Αιματολογικές παράμετροι				
Αιμοσφαιρίνη, g/dl	11,1±2,4	11,8±2,3	10,3 ±2,3	0,001
Αιμοπετάλια, 10 ⁹ /l	240 (185-322)	221 (179-319)	247 (190-322)	0,436
Δ-Διμερή, μg/ml	1,76 (1,09-2,85)	1,41 (0,83-2,61)	2,16 (1,35-2,94)	0,058
Φερριτίνη, μg/l	99 (49-287)	94 (54-262)	133 (44-310)	0,602
Σίδηρος, μg/dl	43 (30-66)	47 (33-68)	37 (29-59)	0,312
TSAT, %	11,2 (8,4-22,4)	12,6 (9,1-24,0)	10,8 (8,4-21,8)	0,657
B12, pg/ml	286 (202-606)	282 (198-568)	304 (203-659)	0,680
Φυλλικό οξύ, ng/ml	7,0 (4,9-11,6)	7,4 (5,1-12,7)	6,5 (4,5-11,0)	0,242
Μεταβολικό προφίλ				
Γλυκόζη, mg/dl	126 (100-169)	126 (103-159)	125 (91-193)	0,801
HbA1c, %	6,5 (5,9-7,0)	6,5 (6,0-7,8)	6,4 (5,8-6,9)	0,272
LDL-C, mg/dl	65 (48-89)	67 (48-88)	63 (47-95)	0,627
HDL-C, mg/dl	40±12	41±12	40±13	0,832
Τριγλυκερίδια, mg/dl	117 (78-158)	123 (85-159)	104 (74-156)	0,387
Ουρικό οξύ, mg/dl	7,8±2,6	8,2±2,8	7,4±2,4	0,151
Αθηρωματικός δείκτης	3,3 (2,6-4,3)	3,5 (2,7-4,2)	3,3 (2,5-4,6)	0,667
Δείκτες ηπατικής λειτουργίας				
AST, IU/l	27 (20-47)	25 (19-39)	28 (21-56)	0,299
ALT, IU/l	28 (20-38)	29 (22-37)	25 (17-41)	0,394
ALP, IU/l	84 (55-125)	70 (54-126)	93 (63-125)	0,326
γGT, IU/l	47 (27-96)	65 (28-107)	45 (25-82)	0,251
TSAT: transferrin saturation, HbA1c: glycated hemoglobin, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, γGT: γ glutamyl transferase				

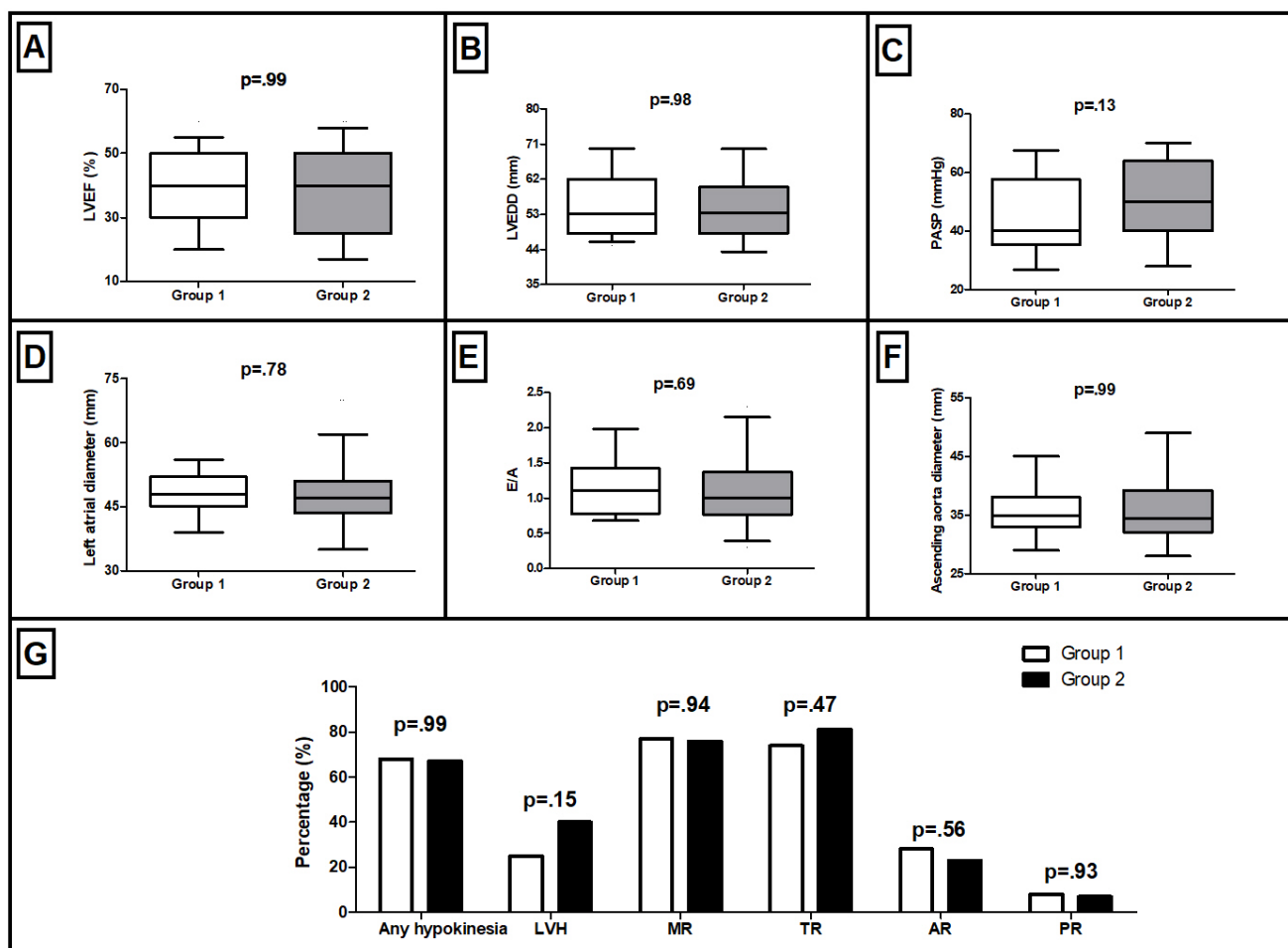
Πίνακας 5. Ανάλυση πολυπαραμετρικής λογιστικής παλινδρόμησης της προγνωστικής σημασίας των εξεταζόμενων παραμέτρων με βάση την εμφάνιση του σύνθετου καταληκτικού σημείου του θανάτου ή της εξάρτησης από εξωνεφρική κάθαρση κατά το εξιτήριο σε ασθενείς νοσηλευόμενους για ΚΝΣ.

Παράμετρος	Odds ratio	95% confidence interval	p
Μη χρήση αναστολέα ΣΡΑ	22,0	2,70-179,50	0,004
Ολιγουρία/Ανουρία	2,8	0,54-14,88	0,218
Αιμοσφαιρίνη	1,0	0,67-1,53	0,942
Κ ορού	2,3	1,05-5,20	0,037
Φωσφόρος ορού	0,9	0,71-1,15	0,408
eGFR	1,0	0,97-1,10	0,324
Αλβουμίνη ορού	0,4	0,11-1,64	0,214
Παραθορμόνη	1,0	1,00-1,02	0,064
25-OH-vitD	0,9	0,82-0,99	0,034
ΣΡΑ: σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, eGFR: estimated glomerular filtration rate			

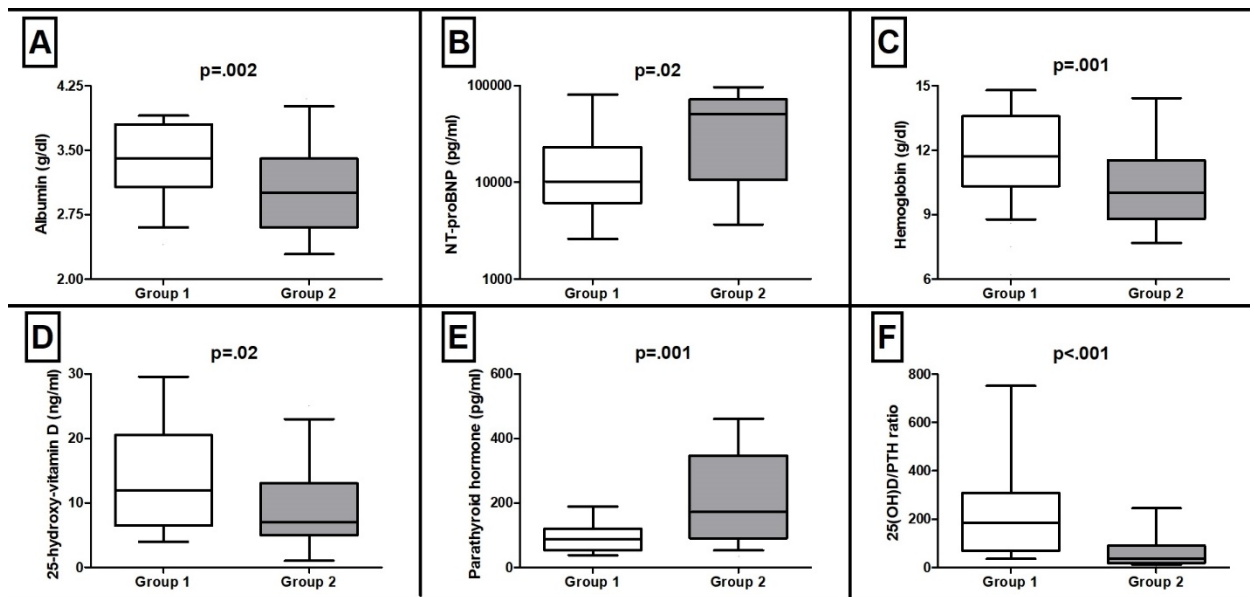
Πίνακας 6. Εξέταση AUROC καμπύλης και καθορισμός ορίων, μαζί με την ευαισθησία και την ειδικότητα, για παράγοντες κινδύνου και δείκτες που σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση σε ασθενείς που νοσηλεύονται με καρδιονεφρικά σύνδρομα.

Παράμετρος	AUROC καμπύλη	95% confidence interval	p	Όριο	Ευαισθησία	Ειδικότητα
Μη χρήση αναστολέα ΣΡΑ	0,71	0,57-0,84	0,006			
Ολιγουρία/Ανουρία	0,60	0,46-0,75	0,117			
Αιμοσφαιρίνη, g/dl	0,65	0,50-0,79	0,048	≤10,8	76,5	66,7
Κ ορού, mmol/l	0,62	0,48-0,76	,117			
Φωσφόρος ορού, mg/dl	0,63	0,48-0,77	0,095			
eGFR, ml/min/1.73m ²	0,71	0,57-0,84	0,006	≤13,4	70,6	66,7
Αλβουμίνη ορού, g/l	0,66	0,52-0,80	0,035	≤3,3	67,6	63,0
Παραθορμόνη, pg/ml	0,74	0,62-0,87	0,001	≥131	61,8	85,2
25-OH-vitD, ng/ml	0,67	0,53-0,80	0,027	≤10	61,8	70,4
25-OH- vitD/Παραθορμόνη	0,81	0,70-0,91	<0,001	≤97,9	79,4	70,4

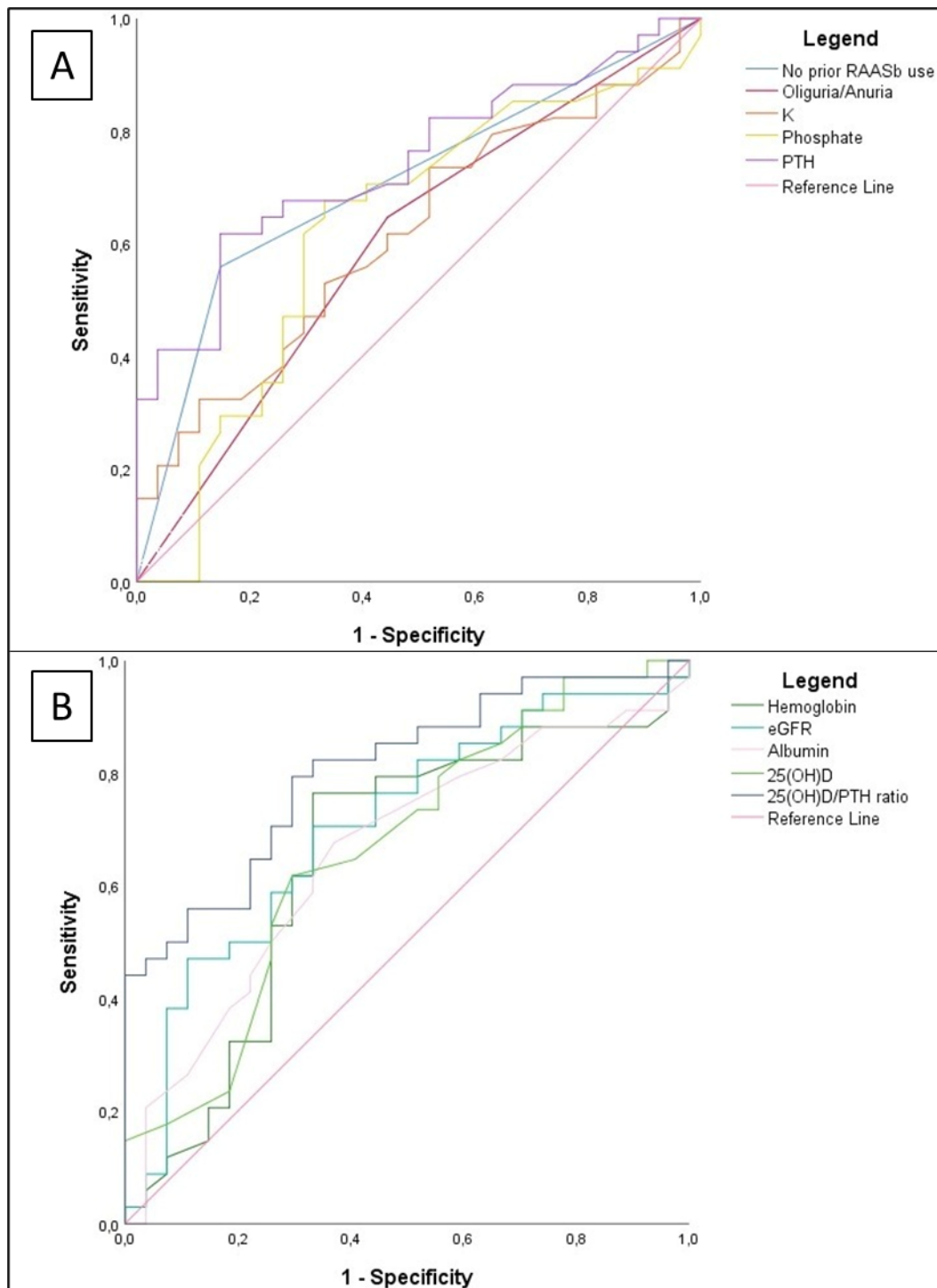
AUROC: area under receiver operating characteristics curve, RAASb: renin-angiotensin-aldosterone system blocker, S: serum, eGFR: estimated glomerular filtration rate, PTH: parathyroid hormone, 25(OH)D: 25-hydroxy-vitamin D



Εικόνα 1 Υπερηχογραφικοί δείκτες με βάση την έκβαση των ασθενών με ΚΝΣ. Whisker plots του A) κλάσματος εξωθήσεως αριστερής κοιλίας [left ventricular ejection fraction (LVEF)], B) τελοδιαστολικής διαμέτρου αριστερής κοιλίας [left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD)], C) συστολικής πίεσης πνευμονικής αρτηρίας [pulmonary artery systolic pressure (PASP)], D) διαμέτρου αριστερού κόλπου (left atrial diameter), E) E/A και F) διαμέτρου ανιούσας αορτής (ascending aorta diameter). G) Ποσοστό ασθενών με ύπαρξη οποιασδήποτε υποκινησίας, υπερτροφίας αριστερής κοιλίας [left ventricular hypertrophy (LVH)], ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδας [mitral valve regurgitation (MR)], ανεπάρκειας τριγλώχινας βαλβίδας [tricuspid valve regurgitation (TR)], ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας [aortic valve regurgitation (AR)] και ανεπάρκειας πνευμονικής βαλβίδας [pulmonary valve regurgitation (PR)].



Εικόνα 2 Διαφορές σε επιλεγμένους δείκτες με βάση την έκβαση των ασθενών με ΚΝΣ. Α) αλβουμίνη ορού, Β) N-Terminal prohormone brain natriuretic peptide (NTproBNP), Γ) αιμοσφαιρίνη, Δ) 25-hydroxy-vitamin D [25(OH)D], Ε) Παραθορμόνη [parathyroid hormone (PTH)] και ΣΤ) ο λόγος 25(OH)D/PTH.



Εικόνα 3 Ανάλυση καμπυλών Receiver operating characteristics (ROC) των παραγόντων κινδύνου και των δεικτών που σχετίζονται με το σύνθετο καταληκτικό σημείο σε ασθενείς με ΚΝΣ.

RAASb: renin-angiotensin-aldosterone system blocker, PTH: parathyroid hormone, eGFR: estimated glomerular filtration rate, 25(OH)D: 25-hydroxy-vitamin D

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αυτή η μελέτη παρατήρησης αξιολόγησε την προγνωστική αξία διάφορων παραγόντων κινδύνου, βιοδεικτών και υπερηχογραφικών δεικτών για ασθενείς που νοσηλεύονται με ΚΝΣ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, οι ασθενείς οι οποίοι κατέληξαν ή εντάχθηκαν σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης κατά το τέλος της νοσηλείας χρησιμοποιούσαν αναστολείς τους άξονα σε μικρότερη συχνότητα και εμφάνιζαν πιο συχνά ολιγουρία/ανουρία και συνυπάρχουσες λοιμώξεις. Παρόλο που οι υπερηχογραφικοί δείκτες δεν είχαν αξιοσημείωτες διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων, οι αιματολογικοί δείκτες διέφεραν σε πολύ σημαντικό βαθμό. Πιο συγκεκριμένα η νεφρική λειτουργία (ουρία ορού, κρεατινίνη και eGFR) ήταν πολύ επηρεασμένη στους ασθενείς που εμφάνισαν το σύνθετο καταληκτικό σημείο. Επίσης, χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης, αλβουμίνης ορού και 25-OH-VitD σε συνδυασμό με υψηλά επίπεδα NTproBNP, καλίου, παραθορμόνης και φωσφόρου αποτέλεσαν χαρακτηριστικά των ασθενών που κατέληξαν ή εντάχθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση συγκριτικά με όσους βελτιώθηκαν κλινικοεργαστηριακά στο τέλος της νοσηλείας. Προεξέχουσας σημασίας δείκτες είναι η απουσία των αναστολέων του άξονα από τη φαρμακευτική αγωγή, τα υψηλά επίπεδα καλίου και τα χαμηλά επίπεδα 25-OH-VitD, τα οποία αποδείχθηκαν προγνωστικοί δείκτες δυσμενούς έκβασης στην πολύ παραγοντική ανάλυση.

Στην παρούσα μελέτη η χρήση των αναστολέων του άξονα πριν από τη νοσηλεία των ασθενών άγγιζε ένα ποσοστό της τάξης του 57%. Οι αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης αποτελούν θεμελιώδη λίθο στη θεραπεία των καρδιακών και νεφρικών παθήσεων καθώς έχουν προστατευτική δράση τόσο στο νεφρό όσο και στην καρδιά όπως έχει αποδειχθεί από προηγούμενες μελέτες(140). Έτσι όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τη χρήση τους στις μέγιστες ανεκτές δόσεις σε ασθενείς με χρόνια νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια(141-143). Βέβαια ο φόβος για πιθανές παρενέργειες ή η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να οδηγήσει στη μη χορήγηση ή και στη διακοπή της χορήγησης τους αντίστοιχα.

Συνήθη αίτια μη έναρξης ή διακοπής της χορήγησης των φαρμάκων αυτών είναι η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η υπερκαλιαιμία και η υπόταση(144). Η διακοπή της χορήγησης συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου, νοσηλείας, καρδιακής ανεπάρκειας αρρυθμιών και οξείας νεφρικής βλάβης(145). Ο κίνδυνος

αυξάνεται περισσότερο με την παρουσία συν νοσηροτήτων όπως είναι η καρδιακή και η νεφρική ανεπάρκεια(145). Όπως φάνηκε και στη μελέτη μας, οι ασθενείς που δεν ανέφεραν χρήση αναστολέων του άξονα είχαν αυξημένη επίπτωση του σύνθετου καταληκτικού σημείου. Η μη χρήση αναστολέων του άξονα ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης του σύνθετου καταληκτικού σημείου όπως φάνηκε στην πολύπαραγοντική ανάλυση, ένα εύρημα όμως που πρέπει να ερμηνευτεί με προσοχή λόγω των μεγάλων διαστημάτων εμπιστοσύνης. Από τα ήδη υπάρχοντα δεδομένα, είναι σαφές ότι πρέπει να γίνουν προσπάθειες για να μεγιστοποιηθεί η χρήση των αναστολέων του άξονα από τους ασθενείς που μπορεί να ωφεληθούν από αυτούς. Επιπλέον, στη μελέτη μας φάνηκε ότι η υπερκαλιαιμία ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης δυσμενούς έκβασης που συσχετίστηκε με 2,3 φορές πιο αυξημένο κίνδυνο για θάνατο ή ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση στο τέλος της νοσηλείας. Η ανάπτυξη των καλιοδεσμευτικών φαρμάκων όπως είναι το patiomer και το sodium zirconium μπορεί να διευκολύνει τη χρήση των αναστολέων του άξονα, συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια των οποίων είναι η υπερκαλιαιμία ειδικά σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια(146,147). Όσον αφορά τη χρήση των αναστολέων του άξονα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, έχει ήδη αναφερθεί η πιθανότητα πιο γρήγορης εξέλιξης νόσου(148), ωστόσο, τα μακροπρόθεσμα συνολικά οφέλη αντισταθμίζουν τον πιθανό αυτόν κίνδυνο. Πρέπει να σημειωθεί ότι κάποιες τελευταίες μελέτες έχουν καταλήξει σε αντικρουόμενα συμπεράσματα(149). Η πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη (STOP-ACEi) η οποία αφορά τη διακοπή της χορήγησης των αναστολέων του άξονα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο αναμένεται να δώσει απαντήσεις πάνω στο θέμα αυτό.

Αναφορικά με τον προγνωστικό ρόλο της βιταμίνης D, στην παρούσα μελέτη για κάθε μείωσή της κατά 1ng/ml, η πιθανότητα επίπτωσης του σύνθετου καταληκτικού σημείου αυξήθηκε κατά 10%. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο λόγος 1,25(OH)VitD/PTH έχει φανεί πως είναι προγνωστικός δείκτης επικείμενης επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και θνητότητας σε ασθενείς με σταθερή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια(156). Με βάση αυτό το εύρημα, αξιολογήθηκε ο λόγος αυτός σε νοσηλευόμενους με ΚΝΣ. Έτσι λοιπόν δείχθηκε πως αποτέλεσε τον πιο έγκυρο προγνωστικό δείκτη του σύνθετου καταληκτικού σημείου (θάνατος ή ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση στο πέρας της νοσηλείας) με ευαισθησία 79,4% και ειδικότητα 70,4%.

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των καρδιακών και των νεφρικών παθήσεων όπως έχει δειχθεί από επιδημιολογικές και άλλου είδους μελέτες(150). Εάν και τα δεδομένα σχετικά με τους ασθενείς με ΚΝΣ είναι ελλιπή, προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D μπορεί να είναι προάγγελος οξείας νεφρικής βλάβης και προγνωστικός δείκτης δυσμενούς έκβασης(151,152), ενώ η πειραματική χορήγηση βιταμίνης D συνοδεύτηκε από αρκετά οφέλη(152). Στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D συσχετίστηκαν με αυξημένη θνητότητα όπως φάνηκε σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση(153). Αναφορικά με την καρδιακή ανεπάρκεια και τις καρδιαγγειακές παθήσεις, τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D συνδέθηκαν με αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς αιμοδυναμικά σταθερούς οι οποίοι νοσηλεύονταν για καρδιακή ανεπάρκεια(154-156). Λαμβάνοντας υπόψιν τη συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων της βιταμίνης D με δυσμενή πρόγνωση στις καρδιακές και νεφρικές παθήσεις, η ανεπάρκειά της θα μπορούσε να είναι ένας σημαντικός προγνωστικός δείκτης σε ασθενείς με ΚΝΣ

Η αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και της δυσμενούς έκβασης των ασθενών έχει δώσει το έναυσμα για περαιτέρω διερεύνηση όχι τόσο του ρόλου της ως δείκτη πρόγνωσης όσο του θεραπευτικού ρόλου σε καρδιακές και νεφρικές παθήσεις(157). Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν ως τώρα επαρκή δεδομένα, ούτε μελέτες που να αφορούν τη χορήγηση βιταμίνης D σε ασθενείς με ΚΝΣ. Στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, υπάρχουν μελέτες παρατήρησης που δείχνουν σημαντικά οφέλη με τη θεραπεία υποκατάστασης, ωστόσο δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να επιβεβαιώνουν αυτά τα αποτελέσματα(158). Ο ευεργετικός ρόλος της υποκατάστασης με βιταμίνη D στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι αμφισβητήσιμος, βέβαια αυτή η παρέμβαση μπορεί να σχετίζεται με την υποστροφή της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας(159). Υπάρχουν αρκετά ζητήματα τα οποία πρέπει να μελετηθούν εκτενέστερα όπως παραδείγματος χάριν τα κριτήρια έναρξης θεραπείας υποκατάστασης, ο τύπος και η δόση της βιταμίνης και τα θεραπευτικά όρια(160). Πρέπει να σημειωθεί πως η U-shaped σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και της ολικής θνητότητας έχει ήδη αποδειχθεί(161), καθώς και ότι τοξικά επίπεδα αυτής μπορεί να οδηγήσουν σε νεφρική βλάβη(152).

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη αυτή έχει αρκετούς περιορισμούς. Αρχικά πρόκειται για μια μονοκεντρική μελέτη της οποίας ο αριθμός του δείγματος είναι περιορισμένος. Επίσης, η παρακολούθηση των ασθενών έγινε από τη μέρα εισαγωγής τους μέχρι την ημέρα που έλαβαν εξιτήριο. Έτσι δεν γνωρίζουμε την πιο μακροπρόθεσμη πρόγνωση. Τέλος, στη μελέτη δε συμπεριλάβαμε ασθενείς με καρδιονεφρικό τύπου V και ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη που αφορούσε νοσηλευόμενους ασθενείς με ΚΝΣ, η υψηλή τιμή παραθορμόνης, η χαμηλή τιμή 25-υδροξύ βιταμίνη D, η μη λήψη αναστολέων του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και η χαμηλή τιμή του λόγου 25OHVitD/PTH συσχετίστηκαν με αυξημένη επίπτωση ενδονοσοκομειακής θνητότητας και ένταξης σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης. Οι παρατηρήσεις μας χρήζουν περαιτέρω έρευνας και επαλήθευσης από νέες μελλοντικές μελέτες.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΚΒΑΣΗΣ ΚΑΡΔΙΟΝΕΦΡΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο όρος καρδιονεφρικό σύνδρομο (ΚΝΣ) αναφέρεται σε ένα φάσμα διαταραχών στις οποίες η σχέση της καρδιάς και του νεφρού είναι τόσο αλληλένδετη ώστε η δυσλειτουργία του ενός οργάνου να μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του άλλου. Σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά θνητότητας, θνησιμότητας και επανανοσηλειών. Έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία διάφοροι δείκτες δυσμενούς έκβασης του συνδρόμου όπως η αντίσταση στα διουρητικά και η αναιμία.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση και ταυτοποίηση ορισμένων κλινικών και εργαστηριακών δεικτών που επηρεάζουν την έκβαση των ασθενών με ΚΝΣ.

Υλικό και Μέθοδος: Πρόκειται για συγχρονική μελέτη παρατήρησης με δειγματοληψία ευκολίας. Το δείγμα αποτέλεσαν 100 ασθενείς με καρδιονεφρικό σύνδρομο οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στο Νεφρολογικό Τμήμα και στις Καρδιολογικές Κλινικές στο Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά από τον Απρίλιο του 2021 έως τον Νοέμβριο του 2021. Όλοι οι συμμετέχοντες πληρούσαν τα κριτήρια για τον ορισμό του καρδιονεφρικού συνδρόμου σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία ενώ από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ΚΝΣ τύπου 5 και ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονταν σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης. Ορισμένα στοιχεία τα οποία συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν η νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), η χρήση μεθόδου εξωνεφρικής κάθαρσης (αιμοκάθαρση) και η ανάγκη για νεφρολογική παρέμβαση. Επιπλέον, σημειώθηκαν πληροφορίες από το ιατρικό ιστορικό τους και τον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο που διενεργήθηκε κατά τη νοσηλεία. Σαν σύνθετο καταληκτικό σημείο ορίστηκε η βελτίωση της κλινικοεργαστηριακής εικόνας, και ο θάνατος ή η ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 2 κατηγορίες με βάση το σύνθετο καταληκτικό σημείο. Η ομάδα 1 περιλάμβανε όσους βελτιώθηκαν κλινικοεργαστηριακά και η ομάδα 2 όσους κατέληξαν ή εντάχθηκαν σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης. Οι ασθενείς της ομάδας 2 χρησιμοποιούσαν λιγότερο συχνά αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης ($p=0,003$) ενώ εμφάνιζαν πιο συχνά ολιγουρία/ανουρία ($p<0,001$). Επίσης, σύμφωνα με τον εργαστηριακό έλεγχο είχαν πιο χαμηλές τιμές αιμοσφαιρίνης ($p=0,001$), αλβουμίνης

($p=0,002$) και 25(OH)VitD ($p=0,020$). Επιπλέον, είχαν πιο αυξημένες τιμές φωσφόρου ($p<0,001$), καλίου ($p=0,037$) και παραθορμόνης ($p=0,001$). Έπειτα από πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης, η χαμηλή τιμή 25(OH)VitD ($p=0,034$) και η μη χρήση αναστολέων του άξονα ($p=0,004$) ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες θανάτου ή ένταξης σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης. Τέλος ο λόγος 25(OH)VitD/PTH ήταν ο πιο αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης του σύνθετου καταληκτικού σημείου (ευαισθησία: 79,4%, ειδικότητα: 70,4%).

Συμπεράσματα: Η μη χρήση αναστολέων του άξονα, η υψηλή τιμή παραθορμόνης, η χαμηλή 25(OH)VitD και ο χαμηλός λόγος 25(OH)VitD/PTH συσχετίστηκαν με πτωχή πρόγνωση σε νοσηλευόμενους ασθενείς με καρδιονεφρικό σύνδρομο.

Λέξεις κλειδιά: καρδιονεφρικό σύνδρομο, καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, βιταμίνη D, αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

FACTORS ASSOCIATED WITH ADVERSE PROGNOSIS OF PATIENTS HOSPITALISED FOR CARDIORENAL SYNDROME

Abstract

Introduction: The Cardiorenal syndrome can be generally defined as a pathophysiologic disorder of the heart and kidneys, whereby acute or chronic dysfunction in one organ may induce acute or chronic dysfunction in the other organ. It is characterized by high morbidity, mortality and frequent hospitalizations. Several factors have been associated with poor outcome such as anemia and diuretic resistance.

Objective: The evaluation of prognostic role of risk factors and biomarkers in patients hospitalized for cardiorenal syndrome

Methods: In this observational cohort study, 100 patients hospitalized for cardiorenal syndrome were recruited. The exclusion criteria were dialysis dependence and cardiorenal syndrome type 5. Socio-demographic characteristics and a personal medical history were recorded upon admission while an array of blood markers was measured. Moreover, a cardiac ultrasound was performed. The need for nephrologist consultation and urgent hemodialysis session as well as the hospitalization in the Intensive Care Unit were also recorded. The endpoint of interest was a composite of death or dialysis dependence at discharge.

Results: Patients were classified into two groups. Group 1 involved the patients whose medical condition improved while Group 2 involved all the patients who died or became dialysis-dependent at discharge. Group 2 patients used renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers less often ($p=0,003$) and more frequently presented with oliguria/anuria ($p<0,001$). Moreover, group 2 patients had lower hemoglobin ($p=0,001$), serum albumin ($p=0,002$) and 25(OH)VitD ($p=0,020$). Serum potassium ($p=0,037$), phosphate ($p<0,001$), and parathyroid hormone ($p=0,001$) were higher in Group 2. In a multivariate regression analysis, lack of prior RAAS blocker use ($p=0,004$) and lower 25(OH)VitD levels ($p=0,034$) were independently associated with an increased risk of death or dialysis dependence. 25(OH)VitD/ PTH ratio was the most accurate predictor of the composite endpoint (sensitivity: 79.4%, specificity: 70.4%).

Conclusion: Low 25(OH)VitD levels, low PTH levels, low 25(OH)VitD/ PTH ratio and lack of prior RAAS blockers use were associated with poor prognosis in patients hospitalized for cardiorenal syndrome.

Keywords: cardiorenal syndrome, heart failure, kidney disease, vitamin D, renin-angiotensin-aldosterone system blocker

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jentzer JC, van Diepen S, Barsness GW, Katz JN, Wiley BM, Bennett CE, et al. Changes in comorbidities, diagnoses, therapies and outcomes in a contemporary cardiac intensive care unit population. *American heart journal*. 2019;215:12-9.
2. Sinha SS, Sjoding MW, Sukul D, Prescott HC, Iwashyna TJ, Gurm HS, et al. Changes in Primary Noncardiac Diagnoses Over Time Among Elderly Cardiac Intensive Care Unit Patients in the United States. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2017;10(8):e003616.
3. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):e840-e78.
4. Jentzer JC, Chawla LS. A Clinical Approach to the Acute Cardiorenal Syndrome. *Critical care clinics*. 2015;31(4):685-703.
5. Vandenberghe W, Gevaert S, Kellum JA, Bagshaw SM, Peperstraete H, Herck I, et al. Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal medicine*. 2016;6(2):116-28.
6. Sun YB, Liu BC, Zou Y, Pan JR, Tao Y, Yang M. Risk factors of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Renal failure*. 2016;38(9):1353-8.
7. Wang C, Pei YY, Ma YH, Ma XL, Liu ZW, Zhu JH, et al. Risk factors for acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction. *Chinese medical journal*. 2019;132(14):1660-5.
8. Holland EM, Moss TJ. Acute Noncardiovascular Illness in the Cardiac Intensive Care Unit. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(16):1999-2007.
9. Goldfarb M, van Diepen S, Liszkowski M, Jentzer JC, Pedraza I, Cercek B. Noncardiovascular Disease and Critical Care Delivery in a Contemporary Cardiac and Medical Intensive Care Unit. *Journal of intensive care medicine*. 2019;34(7):537-43.
10. Jentzer JC, Wiley B, Bennett C, Murphree DH, Keegan MT, Gajic O, et al. Early noncardiovascular organ failure and mortality in the cardiac intensive care unit. *Clinical cardiology*. 2020;43(5):516-23.

11. Cartin-Ceba R, Kashiouris M, Plataki M, Kor DJ, Gajic O, Casey ET. Risk factors for development of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Critical care research and practice*. 2012;2012:691013.
12. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive care medicine*. 2015;41(8):1411-23.
13. Yang Y, George KC, Luo R, Cheng Y, Shang W, Ge S, et al. Contrast-induced acute kidney injury and adverse clinical outcomes risk in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *BMC nephrology*. 2018;19(1):374.
14. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Kolodziejczak MM, Palmer SC, Dias S, et al. Prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cardiovascular procedures-a systematic review and network meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(2):e0168726.
15. Teixeira C, Garzotto F, Piccinni P, Brienza N, Iannuzzi M, Gramaticopolo S, et al. Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury. *Critical care*. 2013;17(1):R14.
16. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019;394(10212):1949-64.
17. Triposkiadis FK, Butler J, Karayannis G, Starling RC, Filippatos G, Wolski K, et al. 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. *International journal of cardiology*. 2014;172(1):115-21.
18. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *Jama*. 2013;310(23):2533-43.
19. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018;391(10120):572-80.

20. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1333-41.
21. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7-11.
22. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1424-31.
23. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, et al. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(4):342-50.
24. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858.
25. Smeets M, Vaes B, Mamouris P, Van Den Akker M, Van Pottelbergh G, Goderis G, et al. Burden of heart failure in Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database. *BMJ Open*. 2019;9(1):e022972.
26. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596.
27. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(7):772-7.
28. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492.
29. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):531-9.
30. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular

dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):242-52.

31. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):352-80.
32. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574-85.
33. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(23):e014240.
34. Clarke CL, Grunwald GK, Allen LA, Baron AE, Peterson PN, Brand DW, et al. Natural history of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6(6):680-6.
35. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, Jiang R, Redfield MM. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2012;5(6):720-6.
36. Lupon J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, Perera-Lluna A, Lopez-Ayerbe J, et al. Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(6):591-601.
37. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1597-605.
38. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(10):1258-69.

39. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med.* 2015;175(6):996-1004.
40. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2018;6(8):678-85.
41. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Kober L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1404-13.
42. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J.* 2014;35(1):25-32.
43. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93(9):1137-46.
44. Al-Mohammad A, Mant J, Laramie P, Swain S, Chronic Heart Failure Guideline Development G. Diagnosis and management of adults with chronic heart failure: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2010;341:c4130.
45. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM.* 1997;90(5):335-9.
46. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation.* 2011;124(25):2865-73.
47. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess.* 2009;13(32):1-207, iii.
48. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(5):518-27.
49. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in

- agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1301-10.
50. Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, Donal E, Goliash G, Cardim N, et al. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(9):961-8.
 51. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(2):101-38.
 52. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement-Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J*. 2009;30(3):278-89.
 53. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of Imaging Techniques for Diagnosis, Prognosis and Management of Heart Failure Patients: Cardiac Magnetic Resonance. *Curr Heart Fail Rep*. 2015;12(4):276-83.
 54. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):75.
 55. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77.
 56. Gheorghiade M, Shah AN, Vaduganathan M, Butler J, Bonow RO, Rosano GM, et al. Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes: academics', clinicians', industry's, regulators', and payers' perspectives. *Heart Fail Clin*. 2013;9(3):285-90, v-vi.

57. Anker SD, Schroeder S, Atar D, Bax JJ, Ceconi C, Cowie MR, et al. Traditional and new composite endpoints in heart failure clinical trials: facilitating comprehensive efficacy assessments and improving trial efficiency. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(5):482-9.
58. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):1123-33.
59. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
60. Gayat E, Arrigo M, Littnerova S, Sato N, Parenica J, Ishihara S, et al. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(2):345-54.
61. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(6):613-25.
62. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24.
63. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.
64. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(3):225-37.
65. Sohaib SM, Finegold JA, Nijjer SS, Hossain R, Linde C, Levy WC, et al. Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials. *JACC Heart Fail.* 2015;3(4):327-36.
66. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac

- Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(6):628-34.
67. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34(46):3547-56.
 68. Cleland JG, Mareev Y, Linde C. Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? *Eur Heart J*. 2015;36(30):1948-51.
 69. Cunningham C, Kwok CS, Satchithananda DK, Patwala A, Khan MA, Zaidi A, et al. Cardiac resynchronisation therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalisation in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2015;101(18):1456-62.
 70. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart*. 2015;101(22):1800-6.
 71. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Canos DA, O'Callaghan KM, Carpenter JL, et al. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med*. 2014;174(8):1340-8.
 72. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, et al. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4(6):464-72.
 73. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1624-34.
 74. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, et al. Significance of Ischemic Heart Disease in Patients With Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study. *Circ Heart Fail*. 2017;10(6).
 75. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, Jr., et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association

- heart failure staging criteria in the community. *Circulation*. 2007;115(12):1563-70.
76. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1505-35.
 77. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, et al. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail*. 2015;21(6):519-34.
 78. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC Heart Fail*. 2020;8(7):523-36.
 79. Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Villa-Arranz A, Delgado-Jimenez J, et al. Preoperative INTERMACS profiles determine postoperative outcomes in critically ill patients undergoing emergency heart transplantation: analysis of the Spanish National Heart Transplant Registry. *Circ Heart Fail*. 2013;6(4):763-72.
 80. Kittleson MM, Shah P, Lala A, McLean RC, Pamboukian S, Horstmanshof DA, et al. INTERMACS profiles and outcomes of ambulatory advanced heart failure patients: A report from the REVIVAL Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(1):16-26.
 81. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(6):535-41.
 82. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, Heinzl FR, Lyon AR, Manstein DJ, et al. Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J*. 2019;40(44):3626-44.
 83. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(2):137-55.
 84. Gustafsson F, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(5):595-602.
 85. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Jr., Hsich E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International

- Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(10):1056-66.
86. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(10):951-64.
 87. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(1):1-23.
 88. Butt JH, Fosbol EL, Gerds TA, Andersson C, McMurray JJV, Petrie MC, et al. Readmission and death in patients admitted with new-onset versus worsening of chronic heart failure: insights from a nationwide cohort. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(10):1777-85.
 89. Javaloyes P, Miro O, Gil V, Martin-Sanchez FJ, Jacob J, Herrero P, et al. Clinical phenotypes of acute heart failure based on signs and symptoms of perfusion and congestion at emergency department presentation and their relationship with patient management and outcomes. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1353-65.
 90. Miro O, Garcia Sarasola A, Fuenzalida C, Calderon S, Jacob J, Aguirre A, et al. Departments involved during the first episode of acute heart failure and subsequent emergency department revisits and rehospitalisations: an outlook through the NOVICA cohort. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1231-44.
 91. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2725-36.
 92. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1242-54.
 93. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola VP, Rosano G, Laroche C, et al. Acute heart failure congestion and perfusion status - impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-

- EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1338-52.
94. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1315-41.
95. Menon V, Slater JN, White HD, Sleeper LA, Cocke T, Hochman JS. Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. *Am J Med.* 2000;108(5):374-80.
96. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-84.
97. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(4):241-57.
98. Virzi GM, Breglia A, Brocca A, de Cal M, Bolin C, Vescovo G, et al. Levels of Proinflammatory Cytokines, Oxidative Stress, and Tissue Damage Markers in Patients with Acute Heart Failure with and without Cardiorenal Syndrome Type 1. *Cardiorenal Med.* 2018;8(4):321-31.
99. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev.* 2016;37(2):85-98.
100. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA.* 2019;322(13):1294-304.
101. Ricardo AC, Anderson CA, Yang W, Zhang X, Fischer MJ, Dember LM, et al. Healthy lifestyle and risk of kidney disease progression, atherosclerotic events, and death in CKD: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(3):412-24.
102. Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol.* 2016;32(11):1263-82.

103. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16.
104. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(9):884-94.
105. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17.
106. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-68.
107. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127-e248.
108. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int*. 2020;98(4):839-48.
109. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(6):632-44.
110. Alicic RZ, Neumiller JJ, Johnson EJ, Dieter B, Tuttle KR. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition and Diabetic Kidney Disease. *Diabetes*. 2019;68(2):248-57.
111. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBD UWG. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention,

- and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(1):1-59.
112. Inker LA, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Cirillo M, Collins JF, et al. Relationship of Estimated GFR and Albuminuria to Concurrent Laboratory Abnormalities: An Individual Participant Data Meta-analysis in a Global Consortium. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(2):206-17.
 113. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutierrez OM, et al. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis*. 2017;70(6):737-51.
 114. Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, Broglio KR, Rajab MH, Wesson DE. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int*. 2010;78(3):303-9.
 115. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(9):2075-84.
 116. Chang HL, Wu CC, Lee SP, Chen YK, Su W, Su SL. A predictive model for progression of CKD. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(26):e16186.
 117. Eckardt KU, Bansal N, Coresh J, Evans M, Grams ME, Herzog CA, et al. Improving the prognosis of patients with severely decreased glomerular filtration rate (CKD G4+): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2018;93(6):1281-92.
 118. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Carrero JJ, Djurdjev O, Heerspink HJL, et al. Predicting timing of clinical outcomes in patients with chronic kidney disease and severely decreased glomerular filtration rate. *Kidney Int*. 2018;93(6):1442-51.
 119. Tangri N, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Appel LJ, Astor BC, et al. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016;315(2):164-74.
 120. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA*. 2011;305(15):1553-9.

121. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010;31(6):703-11.
122. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzeddine OF, et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail*. 2015;8(4):741-8.
123. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J*. 2013;34(11):835-43.
124. Testani JM, McCauley BD, Chen J, Shumski M, Shannon RP. Worsening renal function defined as an absolute increase in serum creatinine is a biased metric for the study of cardio-renal interactions. *Cardiology*. 2010;116(3):206-12.
125. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341(8):577-85.
126. Haase M, Muller C, Damman K, Murray PT, Kellum JA, Ronco C, et al. Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*. 2013;182:99-116.
127. Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology. *Cardiol Clin*. 2019;37(3):251-65.
128. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail*. 2002;8(3):136-41.
129. Pokhrel N, Maharjan N, Dhakal B, Arora RR. Cardiorenal syndrome: A literature review. *Exp Clin Cardiol*. 2008;13(4):165-70.
130. Hu W, He W, Liu W, Fang X, Wu Y, Yu F, et al. Risk Factors and Prognosis of Cardiorenal Syndrome Type 1 in Elderly Chinese Patients: A Retrospective Observational Cohort Study. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41(5):672-9.

131. Abdel-Qadir HM, Chugh S, Lee DS. Improving prognosis estimation in patients with heart failure and the cardiorenal syndrome. *Int J Nephrol*. 2011;2011:351672.
132. Yamada T, Ueyama H, Chopra N, Yamaji T, Azushima K, Kobayashi R, et al. Systematic Review of the Association Between Worsening Renal Function and Mortality in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Kidney Int Rep*. 2020;5(9):1486-94.
133. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *European heart journal*. 2010;31(6):703-11.
134. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(19):1737-49.
135. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39 e14.
136. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *The American journal of cardiology*. 1986;57(6):450-8.
137. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277-314.
138. Augustine DX, Coates-Bradshaw LD, Willis J, Harkness A, Ring L, Grapsa J, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract*. 2018;5(3):G11-G24.
139. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular

- Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(4):303-71.
140. Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM. Cardiorenal protection during chronic renin–angiotensin–aldosterone system suppression: evidences and caveats. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2015;1(2):126-31.
 141. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*. 2021;42(36):3599-726.
 142. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work G. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney international*. 2021;99(3S):S1-S87.
 143. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work G. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney international*. 2020;98(4S):S1-S115.
 144. Yildirim T, Arici M, Piskinpasa S, Aybal-Kutlugun A, Yilmaz R, Altun B, et al. Major barriers against renin–angiotensin–aldosterone system blocker use in chronic kidney disease stages 3–5 in clinical practice: a safety concern? *Renal failure*. 2012;34(9):1095-9.
 145. Humphrey TJL, James G, Wittbrodt ET, Zarzuela D, Hiemstra TF. Adverse clinical outcomes associated with RAAS inhibitor discontinuation: analysis of over 400 000 patients from the UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Clinical kidney journal*. 2021;14(10):2203-12.
 146. Palmer BF. Potassium Binders for Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease- Diet, Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy, and Hemodialysis. *Mayo Clinic proceedings*. 2020;95(2):339-54.
 147. Silva-Cardoso J, Brito D, Frazão JM, Ferreira A, Bettencourt P, Branco P, et al. Management of RAASi-associated hyperkalemia in patients with cardiovascular disease. *Heart failure reviews*. 2021;26(4):891-6.
 148. Ahmed AK, Kamath NS, El Kossi M, El Nahas AM. The impact of stopping inhibitors of the renin–angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25(12):3977-82.

149. Qiao Y, Shin J-I, Chen TK, Inker LA, Coresh J, Alexander GC, et al. Association Between Renin-Angiotensin System Blockade Discontinuation and All-Cause Mortality Among Persons With Low Estimated Glomerular Filtration Rate. *JAMA internal medicine*. 2020;180(5):718-26.
150. Panteli AE, Theofilis P, Vordoni A, Vlachopoulos G, Koukoulaki M, Kalaitzidis RG. Narrative review of recent studies on the role of vitamin D in the prevention of cardiac and renal risk and additional considerations for COVID-19 vulnerability. *Current vascular pharmacology*. 2021.
151. Zapatero A, Dot I, Diaz Y, Gracia MP, Pérez-Terán P, Climent C, et al. Severe vitamin D deficiency upon admission in critically ill patients is related to acute kidney injury and a poor prognosis. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2018;42(4):216-24.
152. Graidis S, Papavramidis TS, Papaioannou M. Vitamin D and Acute Kidney Injury: A Two-Way Causality Relation and a Predictive, Prognostic, and Therapeutic Role of Vitamin D. *Front Nutr*. 2021;7:630951-.
153. Jayedi A, Soltani S, Shab-Bidar S. Vitamin D Status and All-Cause Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(7):2136-45.
154. Dai L, Liu M, Chen L. Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Adult Patients With Existing Cardiovascular Disease. *Front Nutr*. 2021;8(693).
155. Cubbon RM, Lowry JE, Drozd M, Hall M, Gierula J, Paton MF, et al. Vitamin D deficiency is an independent predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *European Journal of Nutrition*. 2019;58(6):2535-43.
156. Kusunose K, Okushi Y, Okayama Y, Zheng R, Abe M, Nakai M, et al. Association between Vitamin D and Heart Failure Mortality in 10,974 Hospitalized Individuals. *Nutrients*. 2021;13(2):335.
157. Siasos G, Theofilis P, Oikonomou E, Tousoulis D. Vitamin D: A cardiovascular risk biomarker or a treatment target? *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*. 2019;60(2):114-6.
158. Lu RJ, Zhu SM, Tang FL, Zhu XS, Fan ZD, Wang GL, et al. Effects of vitamin D or its analogues on the mortality of patients with chronic kidney disease: an

updated systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical nutrition*. 2017;71(6):683-93.

159. Zhao JD, Jia JJ, Dong PS, Zhao D, Yang XM, Li DL, et al. Effect of vitamin D on ventricular remodelling in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ open*. 2018;8(8):e020545.
160. Boucher BJ. Why do so many trials of vitamin D supplementation fail? *Endocr Connect*. 2020;9(9):R195-R206.
161. Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Yetley EA, Looker AC, Schleicher RL, et al. Is there a reverse J-shaped association between 25-hydroxyvitamin D and all-cause mortality? Results from the U.S. nationally representative NHANES. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(7):3001-9.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΚΛΙΝΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Αριθμός Μητρώου:.....		Ονοματεπώνυμο:.....	
Φύλο			
Ηλικία			
Βάρος			
Ύψος			
BMI			
Τύπος Καρδιονεφρικού:			
Αρτηριακή υπέρταση:		Ναι =1, Όχι = 2, Υπό αγωγή=3 Παρούσα τιμή: ΣΑΠ=.....ΔΑΠ=.....	
Σακχαρώδης διαβήτης		Ναι =1, Όχι = 2	
Δυσλιπιδαιμία ,		Ναι =1, Όχι = 2	
Στεφανιαία νόσος:		Ναι =1, Όχι = 2 Ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου =... Προηγ. αγγειοπλαστική= Προηγ.CABG=	
Παθήσεις πνευμόνων		Ναι =1, Όχι = 2, αν ναι ποια=.....	
ΑΕΕ		Ναι =1, Όχι = 2	
Νόσος Καρωτίδων		Ναι=1, Όχι =2	
Περιφερική αγγειακή νόσος		Ναι=1, Όχι=2	
Βηματοδότης/Απινιδιστής		Βηματοδότης =α, απινιδιστής=β	
Φαρμακευτική αγωγή:		1=διουρητικά, αν ναι τι κατηγορίας=.....	
		2= α-Μεα/ αναστολείς αγγειοτενσίνης	
		3= β-αναστολείς	
		4= αναστολείς διαύλων ασβεστίου	
		Διυδροπυριδίνες=α μη διυδροπυριδίνες=β	
		5=αντιπηκτικά	
		6=αντιαιμοπεταλιακά	
7= αντιδιαβητική αγωγή, Ινσουλίνη =α, δισκία=β, αν β τι κατηγορίας=....			
Άλλο καρδιολογικό ιστορικό		Ναι =1, Όχι = 2, εάν ναι τι;.....	
Καρδιακή Ανεπάρκεια		Ναι =1, Όχι=2 Στάδιο κατά NYHA	
Κάπνισμα		Ναι =1, Όχι = 2, πρώην =3 Εάν ναι, αριθμός τσιγάρων/ ημέρα & έτη Έτη διακοπής (αν διακοπή>1έτος):.....	
Χρήση αλκοόλ		Ναι =1, Όχι = 2, πρώην =3	

Κλινική εικόνα	1 δύσπνοια/ορθόπνοια Ναι =1, Όχι = 2,
	2 οιδήματα Ναι =1, Όχι = 2,
	3 ολιγουρία/ανουρία Ναι =1, Όχι = 2,
	4 υπόταση Ναι =1, Όχι = 2,
	5 συνυπάρχουσα λοίμωξη Ναι =1, Όχι = 2, Ουροποιητικού=3 , αναπνευστικού=4, άλλη=5
	6.βραδυκαρδία Ναι =1, Όχι = 2,
	7.ταχυκαρδία Ναι =1, Όχι = 2,
	8.κυάνωση Ναι =1, Όχι = 2,
	9.παρουσία ασκίτη Ναι =1, Όχι = 2,
	10.πλευριτικές συλλογές Ναι =1, Όχι = 2,
	11.οξύ πνευμονικό οίδημα Ναι =1, Όχι = 2,
Εργαστηριακά ευρήματα	WBC
	Hb
	Plts
	Na/Cl
	K
	Cr
	Ur
	glc
	LDL
	HDL
	TG
	AST
	ALT
	γ-GT
	ALP
	Alb
	Tbil
	INR
	CRP
	TSH
	fT3/fT4
	HbA1c
	hsTNI
	Pro-BNP
	PCT
	φερριτίνη
	ινωδογόνο
	d-dimers
	EB ούρων
	Νάτριο ούρων

	TKE
	PTH
	25(OH)VitD
	Ουρικό οξύ
	Αθηρωματικός δείκτης
Αέρια αρτηριακού αίματος	PO2
	PCO2
	HCO3
	pH
	Iac
Ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα	PR
	QRS
	QT
	ST-T
	BBB
Υπερηχογραφικά ευρήματα	EF
	LVH
	LVEDD
	LA
	E/A
	RVSP
	Υποκινησίες Βαλβιδοπάθειες
Νοσηλεία στη MEM	Ναι=1, Όχι=2, αν ναι, πόσες μέρες...
Ημέρες νοσηλείας	
Κλήση νεφρολόγου	Ναι=1, Όχι=2, αν ναι στις πόσες μέρες....
Έκβαση	Βελτίωση συμπτωμάτων- Σταθεροποίηση
	Ένταξη σε Χρόνια Περιοδική Αιμοκάθαρση
	Επανενοσηλεία για ΚΑ
	Θάνατος