



ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

**«Επίδραση της εμφάνισης
καρδιονεφρικού συνδρόμου στην
έκβαση των ασθενών με οξεία καρδιακή
ανεπάρκεια»**

Όνοματεπώνυμο φοιτητή: Γεώργιος Αλετράς, Α.Μ.: 3257

Επιβλέπων Καθηγητής: Κωνσταντίνος Στυλιανού, Επίκουρος
Καθηγητής Νεφρολογίας, Ιατρικής Σχολής Κρήτης

Ηράκλειο, Αύγουστος 2024



ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ:

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΥΓΧΡΟΝΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**«Επίδραση της εμφάνισης καρδιονεφρικού συνδρόμου
στην έκβαση των ασθενών με οξεία καρδιακή
ανεπάρκεια»**

Γεώργιος Αλετράς, Α.Μ.: 3257

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Εργασία Ειδίκευσης υποβλήθηκε στο Τμήμα Ιατρικής του Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης για την απόκτηση του τίτλου μεταπτυχιακών σπουδών ειδίκευσης στην Επιστήμη της Νεφρολογίας

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων καθηγητής: Κωνσταντίνος Στυλιανού, Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας,
Ιατρικής Σχολής Κρήτης

2^ο μέλος: Στυλιανός Παναγούτσος, Καθηγητής Νεφρολογίας ΔΠΘ

3^ο μέλος: Κωνσταντία Κανταρτζή, Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας ΔΠΘ

Ηράκλειο, Αύγουστος 2024



DEMOCRITUS UNIVERSITY OF THRACE
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF MEDICINE
SECTOR OF INTERNAL MEDICINE

POSTGRADUATE COURSE:
METHODOLOGY OF MODERN TREATMENT OF RENAL FAILURE

MASTER DISSERTATION

“Impact of Cardiorenal Syndrome on Outcomes in patients with Acute Heart Failure”

Georgios Aletras, Registration Number: 3257

A thesis submitted in partial fulfilment of the requirements for the degree of the Master in Nephrology, Department of Medicine, Democritus University of Thrace

COMMITTEE OF EXAMINERS

Supervisor: Konstantinos Stylianos, Associate Professor of Nephrology, School of Medicine, University of Crete

Member 2: Stylianos Panagoutsos, Professor of Nephrology, Democritus University of Thrace

Member 3: Konstantia Kantartzi, Associate Professor of Nephrology, Democritus University of Thrace

Heraklion, August 2024

Πίνακας περιεχομένων

Υπεύθυνη δήλωση περί λογοκλοπής.....	7
Ευχαριστίες.....	8
Πρόλογος.....	9-10
Σύντομη Περίληψη.....	11-12
Abstract.....	13-14
Πίνακας συμβόλων-ακρωνυμίων.....	15-18
Εισαγωγή.....	19-46
Κυρίως κείμενο	
1. Καρδιακή ανεπάρκεια:	
1.1. Ορισμός-Επιδημιολογία.....	19
1.2. Αιτιολογία.....	19
1.3. Ταξινόμηση.....	20-22
1.3.1. Ταξινόμηση με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.....	20
1.3.2. Ταξινόμηση με βάση τη σοβαρότητα της συμπτωματολογίας και τη φυσική δραστηριότητα.....	21
1.3.3. Ταξινόμηση με βάση την πρόοδο της νόσου.....	21
1.3.4. Άλλοι τρόποι ταξινόμησης.....	22
1.4. Φυσική ιστορία και πρόγνωση.....	22-23
1.5. Κλινική εικόνα-Διάγνωση.....	23-26
1.6. Θεραπευτική αντιμετώπιση.....	26-30
1.6.1. Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (HF _r EF).....	26-28
1.6.2. Καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (HF _m rEF).....	28-29
1.6.3. Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (HF _p rEF).....	29-30
1.7. Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια.....	30-33
2. Νεφρική νόσος:	
2.1. Αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας.....	33-34

2.2. Οξεία νεφρική βλάβη.....	34-36
2.2.1. Ορισμός και ταξινόμηση.....	34-35
2.2.2. Αίτια οξείας νεφρικής βλάβης.....	35-36
2.3. Χρόνια νεφρική νόσος.....	36-39
3. Καρδιονεφρικό σύνδρομο.....	39-46
3.1. Ορισμός και ταξινόμηση.....	39-40
3.2. Παθοφυσιολογία.....	41-42
3.3. Τύποι καρδιονεφρικού συνδρόμου.....	42-44
3.3.1. Καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 1 (Οξύ καρδιονεφρικό σύνδρομο).....	42-43
3.3.2. Καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 2.....	43
3.3.3. Καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 3.....	43-44
3.3.4. Καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 4.....	44
3.3.5. Καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 5.....	44
3.4. Διάγνωση.....	44-46
3.4.1. Κρεατινίνη ορού (Cr).....	44-45
3.4.2. Συστατίνη C.....	45
3.4.3. Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR).....	45
3.4.4. Άλλοι βιοδείκτες.....	45-46
3.5. Πρόγνωση.....	46
Μέθοδοι-Σκοπός:	
1. Σκοπός της μελέτης.....	47
2. Υλικό και μέθοδος.....	47
2.1. Δείγμα της μελέτης.....	47
2.2. Κριτήρια επιλογής.....	47
2.3. Κριτήρια αποκλεισμού.....	47-48
2.4. Μεθοδολογία.....	48-52
2.4.1. Προφίλ ασθενών και εργαστηριακές παράμετροι.....	48-50
2.4.2. Απεικονιστικές παράμετροι.....	50
2.4.3. Καταληκτικά σημεία.....	50-51
2.4.4. Στατιστική ανάλυση.....	51-52
2.4.5. Δεοντολογία μελέτης.....	52
Αποτελέσματα:	
1. Χαρακτηριστικά του δείγματος.....	52-59

1.1. Γενικά χαρακτηριστικά.....	52-53
1.2. Χαρακτηριστικά ασθενών με βάση την εμφάνιση ACRS.....	53-59
2. Προβλεπτικοί παράγοντες ACRS.....	60-61
3. ACRS και θνητότητα.....	61-64
4. Επίδραση ACRS στη νεφρική λειτουργία μετά από 6 μήνες.....	64-67
Συζήτηση.....	67-71
Συμπεράσματα.....	71
Βιβλιογραφία.....	72-75
Παραρτήματα:	
Παράρτημα 1.....	75
Παράρτημα 2.....	76-78
Παράρτημα 3.....	78

Υπεύθυνη δήλωση περί λογοκλοπής

Δήλωση μη λογοκλοπής και ανάληψη προσωπικής ευθύνης:

Με ατομική μου ευθύνη και γνωρίζοντας τις κυρώσεις (3, που προβλέπονται από τις διατάξεις της παραγράφου 6 του άρθρου 22 του Ν. 1599/1986, δηλώνω ότι:

Με πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων, δηλώνω ενυπογράφως ότι είμαι αποκλειστικός συγγραφέας της παρούσας Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας στο πλαίσιο του ΠΜΣ «Μεθοδολογία της σύγχρονης αντιμετώπισης της νεφρικής ανεπάρκειας» του Τμήματος Ιατρικής του ΔΠΘ, για την ολοκλήρωση της οποίας κάθε βοήθεια είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται λεπτομερώς στην εργασία αυτή.

Έχω αναφέρει πλήρως και με σαφείς αναφορές όλες τις πηγές χρήσης δεδομένων, απόψεων, θέσεων και προτάσεων, ιδεών και λεκτικών αναφορών, είτε κατά κυριολεξία είτε βάσει επιστημονικής παράφρασης.

Αναλαμβάνω την προσωπική και ατομική ευθύνη, ότι σε περίπτωση αποτυχίας στην υλοποίηση των ανωτέρω δηλωθέντων στοιχείων, είμαι υπόλογος έναντι λογοκλοπής, γεγονός που σημαίνει αποτυχία στη Μεταπτυχιακή Διπλωματική μου Εργασία, πέραν των λοιπών συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων

Δηλώνω, συνεπώς, ότι αυτή η ΜΔΕ προετοιμάστηκε και ολοκληρώθηκε από εμένα προσωπικά και αποκλειστικά και ότι αναλαμβάνω πλήρως όλες τις συνέπειες του νόμου στην περίπτωση κατά την οποία αποδειχθεί, διαχρονικά, ότι η εργασία αυτή ή τμήμα της δε μου ανήκει, διότι είναι προϊόν λογοκλοπής άλλης πνευματικής ιδιοκτησίας.

Όνομα και Επώνυμο Συγγραφέα:

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΑΛΕΤΡΑΣ

Υπογραφή:

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΑΛΕΤΡΑΣ

Τόπος και Ημερομηνία:

ΗΡΑΚΛΕΙΟ, 21 ΑΥΓΟΥΣΤΟΥ 2024

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνετέλεσαν στην ολοκλήρωση αυτής της διπλωματικής εργασίας. Πρώτα από όλα, στον επιβλέποντα καθηγητή μου, τον κύριο Κωνσταντίνο Στυλιανού για τη συνεχή καθοδήγηση όλο αυτό το χρονικό διάστημα και τις ουσιαστικές συμβουλές και παρατηρήσεις καθώς και σε όλους του Καθηγητές του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Μεθοδολογία της σύγχρονης αντιμετώπισης της νεφρικής ανεπάρκειας».

Επίσης θα ήθελα να απευθύνω ένα μεγάλο ευχαριστώ στο διευθυντή της Καρδιολογικής Κλινικής του Βενιζελείου Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, κύριο Φουκαράκη Εμμανουήλ αλλά και στους συναδέλφους μου, τόσο ειδικούς όσο και ειδικευόμενους της ίδιας κλινικής για την άψογη καθημερινή συνεργασία και στη συμβολή τους για τη συλλογή των δεδομένων όλο αυτό το διάστημα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου για την υποστήριξη όλα αυτά τα χρόνια και φυσικά τη σύζυγό μου για την αμέριστη αγάπη και συμπαράσταση που μου δείχνει καθημερινά σε οτιδήποτε κάνω.

Πρόλογος

Ο όρος καρδιονεφρικό σύνδρομο (CRS) περικλείει όλο το φάσμα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ καρδιάς και νεφρού, στο οποίο η οξεία ή χρόνια δυσλειτουργία του ενός επάγει οξεία ή χρόνια δυσλειτουργία του άλλου οργάνου. Η πρώτη επίσημη προσπάθεια για τον ορισμό του συνδρόμου χρονολογείται το 2004 από την Ομάδα εργασίας του National Heart, Lung and Blood Institute, σύμφωνα με τον οποίο το καρδιονεφρικό σύνδρομο είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης νεφρού και κυκλοφορικού συστήματος, γεγονός που αυξάνει τον κυκλοφορούντα όγκο αίματος και αυτό με τη σειρά του έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση των συμπτωμάτων HF και την εξέλιξη της νόσου. Σε πιο προχωρημένες καταστάσεις, η δυσλειτουργία του καρδιονεφρικού άξονα οδηγεί στο καρδιονεφρικό σύνδρομο, στο οποίο η προσπάθεια για αντιμετώπιση της συμπτωματολογίας συμφόρησης περιορίζεται επιπλέον από την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Το 2008, η Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) εισήγαγε ένα λιγότερο «καρδιο-κεντρικό» ορισμό, διαχωρίζοντας τις μορφές του CRS σε δύο κατηγορίες, τα καρδιονεφρικά και τα νεφροκαρδιακά σύνδρομα, οι οποίες ομαδοποιήθηκαν περαιτέρω σε πέντε συνολικά υποτύπους με βάση την χρονιότητα της νόσου και την αντίστοιχη συμμετοχή οργάνων. (1,2)

Το οξύ καρδιονεφρικό σύνδρομο αποτελεί τη συχνότερη υποκατηγορία στο φάσμα του καρδιονεφρικού συνδρόμου και χαρακτηρίζεται από οξεία επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε οξεία νεφρική βλάβη. Η επίπτωση του κυμαίνεται από 27% έως 50% του συνόλου των ασθενών με καρδιονεφρικό σύνδρομο και από 10% έως 71% των ασθενών που νοσηλεύονται λόγω οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Η συνύπαρξη χρόνιας νεφρικής νόσου είναι συχνή και συνδέεται με την οξεία νεφρική βλάβη, η οποία μπορεί να θεωρηθεί και ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου θνητότητας στην ομάδα των ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων με έμφραγμα με ανάσπαση του ST διαστήματος και/ή μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Αρκετά μέσα είναι διαθέσιμα για τη διάγνωση του οξέος καρδιονεφρικού συνδρόμου, με την κρεατινίνη (Cr) ωστόσο να αποτελεί τον συχνότερα έως σήμερα χρησιμοποιούμενο δείκτη στην κλινική πράξη, παρά τους όποιους περιορισμούς της. Παραδοσιακά, η οξεία νεφρική βλάβη σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια ορίζεται ως αύξηση της Cr ίση ή μεγαλύτερη από 0,3 mg/dl σε σχέση με τη βασική τιμή, η οποία παρατηρείται εντός 48 ωρών ή αύξηση πάνω από μιάμιση φορά εντός 7 ημερών. (1,3)

Η εμφάνιση οξέος καρδιονεφρικού συνδρόμου σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας, ενώ οι ασθενείς αυτοί οδηγούνται συχνότερα σε χρόνια

νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή εμφανίζουν περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής τους λειτουργίας. (4) Στους ασθενείς με οξύ καρδιονεφρικό σύνδρομο ωστόσο, πρέπει πάντα να γίνεται προσπάθεια ερμηνείας του μηχανισμού πρόκλησης της νεφρικής βλάβης καθώς όπως είναι γνωστό δεν ανευρίσκεται το ίδιο υπόβαθρο σε όλες τις περιπτώσεις οξείας νεφρικής βλάβης και σε κάποιες περιπτώσεις αυτή εμφανίζεται στα πλαίσια αιμοδυναμικών μεταβολών και όχι πραγματικής σπειραματικής ή σωληναριακής βλάβης (π.χ. έναρξη αναστολέων του άξονα), γεγονός που συνδέεται με καλοηθέστερη πρόγνωση. (5)

Οι βασικοί πυλώνες αντιμετώπισης του οξέος καρδιονεφρικού συνδρόμου ομοιάζουν με αυτούς της αντιμετώπισης της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας και επικεντρώνονται στην αποσυμφόρηση με τη χρήση διουρητικών της αγκύλης και/ή συνδυασμού διουρητικών με διαφορετικό μηχανισμό δράσης (π.χ. θειαζιδικά) ή σε ακραίες περιπτώσεις υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με μη ικανοποιητική απόκριση στη διουρητική αγωγή, στην έναρξη των αναστολέων του άξονα, β-αναστολέων και αναστολέων του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης (SGLT2i) με αποδεδειγμένο όφελος στη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (HF) και χρόνια νεφρική νόσο (CKD) καθώς και στη χρήση συσκευών υποβοήθησης της καρδιακής λειτουργίας με στόχο τη βελτίωση της καρδιακής παροχής. (1)

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η ανάδειξη των παραγόντων εκείνων που σχετίζονται με την εμφάνιση του συνδρόμου, η συσχέτιση του με τις κλινικές εκβάσεις των ασθενών καθώς και κατά πόσο η εμφάνιση του συμβάλλει στη συνολική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και την αυξημένη επίπτωση τόσο της ενδονοσοκομειακής όσο και μακροπρόθεσμης θνητότητας (έως και 180 ημέρες μετά τη νοσηλεία).

Σύντομη περίληψη

Εισαγωγή-Σκοπός: Το οξύ καρδιονεφρικό σύνδρομο (ACRS) περιλαμβάνει ένα φάσμα διαταραχών, οι οποίες επάγουν την εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (AHF). Η εμφάνιση ACRS έχει σχετιστεί με δυσμενέστερη πρόγνωση, ενώ η αντιμετώπισή του αποτελεί συχνή θεραπευτική πρόκληση. Σκοπός της εργασίας ήταν η καταγραφή των συχνότερων συννοσηροτήτων και κλινικών παραμέτρων των ασθενών με ACRS και η αξιολόγηση της κλινικής τους έκβασης.

Μέθοδοι-Υλικά: Αναδρομική μελέτη παρατήρησης των νοσηλευόμενων ασθενών λόγω AHF της Καρδιολογικής κλινικής του Βενιζελείου από τον Φεβρουάριο έως και το Νοέμβριο 2023. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς με ελλιπή καταχωρημένα δεδομένα και τελικού σταδίου ΧΝΝ. Καταγραφή δημογραφικών χαρακτηριστικών, βασικών συννοσηροτήτων, χρόνιας φαρμακευτικής αγωγής, εργαστηριακών και υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων στην εισαγωγή και κατά τη νοσηλεία, καθώς και των συνολικών ημερών νοσηλείας και του αριθμού των θανάτων. Παρακολούθηση των ασθενών για τους επόμενους 6 μήνες και προσδιορισμός για τους επιβιώσαντες, της νέας βασικής τιμής Cr, του συνολικού αριθμού επισκέψεων στα επείγοντα, των επανανοσηλειών, της ανάγκης για υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας και θανάτων. Ως ACRS ορίστηκε η αύξηση της Cr κατά $\geq 0,3\text{mg/dl}$ ή $\geq 1,5$ φορά από τη βασική τιμή και διαχωρισμός σε δύο ομάδες βάσει της εμφάνισης ACRS.

Αποτελέσματα: 112/218 νοσηλευόμενους ασθενείς εμφάνισαν ACRS, οι οποίοι ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, με συχνότερη συνύπαρξη ΧΝΝ, ενώ η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου αυξανόταν συναρτήσει της λειτουργικής κλάσης κατά NYHA και του σταδίου ΧΝΝ. Οι ασθενείς αυτοί ακόμα εμφάνιζαν χαμηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης, βασικής τιμής GFR και εισόδου, όπως και υψηλότερες τιμές NT-proBNP. Για τους προβλεπτικούς παράγοντες της εμφάνισης ACRS μετά από διενέργεια πολυπαραγοντικής ανάλυσης, η διαφορά της κρεατινίνης εισόδου από τη βασική τιμή (OR 3.53, 95% CI 2.02-6.18, $p<0.001$) και το στάδιο ΧΝΝ κατά KDIGO (OR 2.30, 95% CI 1.64-3.23, $p<0.001$) αναδείχθηκαν ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης του συνδρόμου.

Όσον αφορά τα καταληκτικά σημεία που μελετήθηκαν, η εμφάνιση ACRS σχετίστηκε με υψηλότερη επίπτωση θνητότητας ενώ ταυτόχρονα αναδείχτηκε και ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου θνητότητας στους 6 μήνες. Η χρήση αγγειοδραστικών φαρμάκων ήταν συχνότερη σε ACRS, με τους επιβιώσαντες ασθενείς με ACRS να παραμένουν περισσότερες ημέρες στο νοσοκομείο, να εμφανίζουν συχνότερα επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και

ανάγκης επανανοσηλείας για όλες τις αιτίες μετά από 6 μήνες, καθώς και περισσότερες επισκέψεις στα Επείγοντα και υψηλότερη επίπτωση ανάγκης RRT μετά από 3 μήνες.

Συμπεράσματα: Η εμφάνιση ACRS είναι συχνή μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών με AHF, με τη διαφορά της κρεατινίνης εισόδου από τη βασική τιμή και το στάδιο ΧΝΝ κατά KDIGO να αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες για την εμφάνιση του. Το οξύ καρδιονεφρικό σύνδρομο συσχετίστηκε με υψηλότερη ποσοστά νοσηρότητας, ενώ αποτέλεσε και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου θνητότητας στους 6 μήνες, γεγονός που αναδεικνύει τη σημασία της έγκαιρης αναγνώρισης και εξατομικευμένης διαχείρισης των ασθενών σε υψηλότερο κίνδυνο ώστε να βελτιωθεί η πρόγνωσή τους.

Λέξεις-κλειδιά: Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, Οξύ καρδιονεφρικό σύνδρομο, Οξεία νεφρική βλάβη, Θνητότητα, Στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου

Abstract

Introduction: Acute cardiorenal syndrome (ACRS) encompasses a spectrum of disorders that induce acute kidney injury in the setting of acute heart failure (AHF). ACRS is associated with a poorer prognosis and presents significant therapeutic challenges. This study aimed to identify the most frequent comorbidities and clinical parameters associated with ACRS in hospitalized AHF patients and evaluate their impact on clinical outcomes.

Methods: This retrospective observational study included patients hospitalized for AHF at the Venizeleio Cardiology Department between February and November 2023. Patients with incomplete data and end-stage CKD were excluded. Demographic characteristics, baseline comorbidities, chronic medications, laboratory and echocardiographic parameters at admission and during hospitalization, total hospital days, and in-hospital mortality were recorded. Survivors were followed for six months to assess changes in serum creatinine, emergency room visits, readmissions, need for renal replacement therapy, and mortality. ACRS was defined as an increase in serum creatinine by ≥ 0.3 mg/dL or ≥ 1.5 times the baseline value.

Results: Of the 218 hospitalized AHF patients, 112 (51.4%) developed ACRS. Patients with ACRS were older, had a higher prevalence of CKD, and were more likely to present with advanced NYHA functional class and CKD stage. They also exhibited lower hemoglobin, baseline and admission estimated glomerular filtration rate (eGFR), and higher NT-proBNP levels. Multivariate analysis identified KDIGO CKD stage (OR 2.30, 95% CI 1.64-3.23, $p < 0.001$) and the difference between the admission creatinine and the baseline value (OR 3.53, 95% CI 2.02-6.18, $p < 0.001$) as independent risk factors for ACRS occurrence.

ACRS emerged as a significant risk factor for adverse outcomes. It was associated with higher in-hospital mortality and emerged as an independent risk factor for mortality at six months. These patients also required more frequent vasoactive medications, had longer hospital stays, experienced more frequent worsening of renal function, had higher all-cause readmission rates at six months, and had more emergency department visits and a higher incidence of RRT requirement at three months.

Conclusions: ACRS is a frequent complication among hospitalized AHF patients, with KDIGO CKD stage and the difference between the admission creatinine and the baseline value being independent predictors of its occurrence. The presence of ACRS is associated with significantly worse short- and mid-term outcomes, including increased mortality. Early identification of

patients at risk for ACRS and individualized management strategies are crucial to improve prognosis in this high-risk population.

Keywords: Acute heart failure, Acute cardiorenal syndrome, Acute kidney injury, Mortality, CKD stage

Πίνακας συμβόλων/ακρωνύμιων

6MWT 6 Minute Walking Test [Δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών]

95% CI 95% Confidence Interval [95% διάστημα εμπιστοσύνης]

ACE-I Angiotensin converting enzyme inhibitors [Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης]

ACR Albumin to Creatinine ratio [Λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη]

ACRS Acute cardiorenal syndrome [Οξύ καρδιονεφρικό σύνδρομο]

ADHF Acute decompensated heart failure [Οξεία απορρύθμιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας]

Admission ΔCr Παρουσία διαφοράς ίσης ή μεγαλύτερης από 0.3 mg/dl μεταξύ της τιμής Cr κατά την εισαγωγή και της ελάχιστης τιμής Cr κατά τη νοσηλεία

ADQI Acute Dialysis Quality Initiative

AER Albumin excretion rate [Ρυθμός αποβολής αλβουμίνης]

AF Atrial Fibrillation [Κολπική μαρμαρυγή]

AHF Acute heart failure [Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια]

ANCOVA Analysis of covariance [Ανάλυση συνδιακύμανσης]

ARNI Angiotensin receptor neprilysin inhibitor

AUROC Area under the ROC curve

BMI Body Mass index [Δείκτης μάζας σώματος]

BNP B-type natriuretic peptide [B-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο]

CAD Coronary artery disease [Στεφανιαία νόσος]

CCT Cardiac Computed Tomography [Αξονική τομογραφία καρδιάς]

CKD Chronic Kidney Disease [Χρόνια νεφρική νόσος]

CMR Cardiac magnetic resonance [Μαγνητική τομογραφία καρδιάς]

CPET Cardiopulmonary exercise testing [Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως]

CRP C-reactive protein [C- αντιδρώσα πρωτεΐνη]

CRS Cardiorenal syndrome [Καρδιονεφρικό σύνδρομο]

CRT-P Cardiac resynchronization therapy [Θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού]

CRT-D Cardiac resynchronization therapy with defibrillator

CS Cardiogenic shock [Καρδιογενής καταπληξία]

CTCA Computed tomography coronary angiography [Αξονική στεφανιογραφία]

ESC European Society of Cardiology [Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία]

ePASP Estimated Pulmonary Artery Systolic Pressure [εκτιμώμενη συστολική αρτηριακή πίεση πνευμονικής αρτηρίας]

GDPR General Data Protection Regulation [Γενικός Κανονισμός περί Προστασίας των Προσωπικών Δεδομένων]

GLS Global Longitudinal Strain [Συνολική επιμήκης παραμόρφωση]

HbA1c Glycosylated hemoglobin [Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη]

HCM Hypertrophic Cardiomyopathy [Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια]

HF Heart Failure [Καρδιακή ανεπάρκεια]

HFimpEF Heart Failure with improved ejection fraction [Καρδιακή ανεπάρκεια με βελτιωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας]

HFmrEF Heart Failure with mildly reduced ejection fraction [Καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας]

HFpEF Heart Failure with preserved ejection fraction [Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας]

HFrEF Heart Failure with reduced ejection fraction [Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας]

Hs-cTnI High-sensitive cardiac troponin I [Υψηλής ευαισθησίας καρδιακή τροπονίνη I]

HTN Hypertension [Αρτηριακή Υπέρταση]

ICD Implantable cardioverter defibrillator [Εμφυτεύσιμος απινιδωτής]

IL-6 Interleukin-6 [Ιντερλευκίνη 6]

IRHF Isolated Right Heart Failure [Μεμονωμένη δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια]

IQR Interquartile range [Ενδοτεταρτημοριακό εύρος]

KDIGO Kidney disease improving global outcomes

KIM-1 Kidney injury molecule 1

LAVi Left Atrial Volume index [Δείκτης όγκου του αριστερού κόλπου]

Lateral e' Early diastolic mitral annulus velocity of the lateral wall

LBBB Left Bundle Branch Block [Αποκλεισμός αριστερού σκέλους]

LGE Late gadolinium enhancement [Όψιμη ενίσχυση από Γαδολίνιο]

LVEDP Left Ventricular End-Diastolic Pressure [Τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας]

LVEF Left ventricular ejection fraction [Κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας]

LVMI Left Ventricular Mass Index [Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας]

MDRD Modification of diet in renal disease

mmHg Millimeters of mercury [χιλιοστά της στήλης υδραργύρου]

NGAL Neutrophil gelatinase-associated lipocalin

NPs Natriuretic peptides [Νατριουρητικά πεπτίδια]

NT-proBNP N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

NYHA New York Heart Association [Καρδιολογική εταιρεία της Νέας Υόρκης]

OR Odds ratio

PCWP Pulmonary Capillary Wedge Pressure [Πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών]

PVO2 Venous oxygen partial pressure

ROC Receiver operating characteristics

RRT Renal Replacement Therapy [Θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης]

RV S' Peak systolic tissue velocity at the tricuspid annulus

RWT Relative Wall Thickness [Σχετικό πάχος τοιχωμάτων]

SCD Sudden cardiac death [Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος]

SD Standard deviation [Τυπική απόκλιση]

Septal e' Early diastolic mitral annulus velocity of the septum

SGLT2i Sodium-glucose Cotransporter-2 inhibitors [Αναστολείς συµµεταφορέα γλυκόζης-νατρίου 2]

TNF-a Tumor necrosis factor a

TRV max Tricuspid regurgitation maximum velocity [Μέγιστη ταχύτητα τριγλωχινικής ανεπάρκειας]

TSH Thyroid stimulating hormone [Θυρεοειδοτρόπος ορµόνη]

VEGF Vascular endothelial growth factor [Αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου]

α-MEA Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης

ΑΠ Αρτηριακή πίεση

ΑΥΑ Αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II

ΒΓΝΗ Βενιζέλειο Γενικό Νοσοκοµείο Ηρακλείου

ΔCr1 Διαφορά μεταξύ της τιµής Cr εισαγωγής και της βασικής τιµής Cr

ΔGFR (6M-BASELINE) Διαφορά μεταξύ ρυθµού σπειραµατικής διήθησης 6 μήνες από την εισαγωγή και της αρχικής βασικής τιµής

ΗΚΓ Ηλεκτροκαρδιογράφηµα

ΜΕΘ Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

ΜΣΑΦ Μη στεροειδή αντιφλεγµονώδη φάρµακα

ΟΝΒ Οξεία νεφρική βλάβη

ΟΠΟ Οξύ πνευµονικό οίδηµα

ΣΑΠ Συστολική αρτηριακή πίεση

ΣΒ Σωματικό βάρος

ΣΔτ2 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

ΧΝΝ Χρόνια νεφρική νόσος

Κυρίως κείμενο

Εισαγωγή

1. Καρδιακή ανεπάρκεια

1.1. Ορισμός-Επιδημιολογία:

Η καρδιακή ανεπάρκεια (HF) είναι η τελική κατάληξη όλων των νοσημάτων του καρδιαγγειακού συστήματος, τα οποία οφειλόμενα είτε σε δομική είτε σε λειτουργική παθολογία προκαλούν μείωση της καρδιακής παροχής ή/και αύξηση των πιέσεων πλήρωσης των καρδιακών κοιλοτήτων κατά την άσκηση ή και την ηρεμία. (6) Η καρδιακή ανεπάρκεια ορίζεται ως ένα σύνθετο κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από τυπική συμπτωματολογία (π.χ. αίσθημα δύσπνοιας, οιδήματα κάτω άκρων και εύκολη κόπωση), η οποία μπορεί να συνοδεύεται και από τα αντίστοιχα κλινικά σημεία (π.χ. περιφερικό οίδημα, διατεταμένες σφαγίτιδες κ.λπ.). (7)

Ο επιπολασμός της HF στον ενήλικο πληθυσμό φαίνεται να είναι 1-2%, ποσοστό ωστόσο που εκτιμάται να είναι στην πραγματικότητα υψηλότερο λόγω του γεγονότος ότι στις κλινικές μελέτες συμμετέχουν τα ήδη διαγνωσμένα περιστατικά. Ο επιπολασμός αυξάνεται ακόμα περισσότερο με την πρόοδο της ηλικίας - από λιγότερο του 1% σε ενήλικες ηλικίας κάτω των 55 ετών, σε πάνω από 10% σε αυτούς ηλικίας 70 ετών και άνω (7) – αλλά και από τη συνύπαρξη άλλων παραγόντων όπως είναι τα μεταβολικά νοσήματα και ο καθιστικός τρόπος ζωής. (6) Από τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, πιστεύεται ότι περίπου το 50% έχουν μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF), ενώ οι υπόλοιποι έχουν διατηρημένο ή ήπια επηρεασμένο LVEF. (8)

1.2. Αιτιολογία:

Η αιτιολογία της HF ποικίλει ανάλογα τη γεωγραφική περιοχή. Τα σημαντικότερα αίτια της νόσου στον Δυτικό κόσμο παραμένουν η στεφανιαία νόσος (CAD), η αρρυθμιστή αρτηριακή υπέρταση (HTN) και οι βαλβιδοπάθειες, ενώ σε αναπτυσσόμενες χώρες της Ασίας και της Αφρικής η ρευματική βαλβιδοπάθεια αποτελεί συχνή αιτία HF. (9) Άλλα συχνά αίτια HF αποτελούν οι μυοκαρδιοπάθειες, ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία. (7) Πιο αναλυτικά τα αίτια της HF περιγράφονται στο Παράρτημα 1.

1.3. Ταξινόμηση:

1.3.1. Ταξινόμηση με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας:

Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) κατηγοριοποιούν τους ασθενείς με HF σε 3 κατηγορίες ανάλογα με το LVEF και την παρουσία δομικών μεταβολών ή βιοχημικών δεικτών. Η ταξινόμηση αυτή παρουσιάζεται αναλυτικά στον Πίνακα 1. (7)

Τα τελευταία χρόνια έχει προστεθεί επιπλέον μια κατηγορία των ασθενών εκείνων με το βελτιωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (HFimpEF). Κατά την αρχική εκτίμηση των ασθενών αυτών είχε ανευρεθεί LVEF<40% και στο επόμενο διάστημα σημειώθηκε μια αύξηση τουλάχιστον κατά 10 μονάδες ώστε κατά τη δεύτερη μέτρηση το LVEF υπολογίστηκε πάνω από 40%. (10)

Στον πίνακα 1 αναφέρεται η ύπαρξη δομικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών ενδεικτικών διαστολικής δυσλειτουργίας. Αυτά (7,11) είναι:

- Μάζα LV $\geq 95\text{g/m}^2$ (γυναίκες) ή $\geq 115\text{g/m}^2$ (άνδρες)
- Λόγος πάχους τοιχωμάτων $> 0,42$
- Όγκος αριστερού κόλπου $> 34\text{ ml/m}^2$ (φλεβοκομβικός ρυθμός)
- E/E' ηρεμίας >9
- NT-proBNP $> 125\text{ pg/ml}$ (φλεβοκομβικός ρυθμός), $>365\text{ pg/ml}$ (κολπική μαρμαρυγή)
- BNP $>35\text{ pg/ml}$ (φλεβοκομβικός ρυθμός), $>105\text{ pg/ml}$ (κολπική μαρμαρυγή)
- Συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας $>35\text{mmHg}$ ή μέγιστη ταχύτητα ανεπάρκειας τριγλώχινας $>2,8\text{ m/sec}$

Τύπος HF	HFpEF	HFmrEF	HFrEF
Κριτήρια	Συμπτώματα/σημεία	Συμπτώματα/σημεία	Συμπτώματα/σημεία
	LVEF \geq 50%	LVEF 41-49%	LVEF \leq 40%
	Αυξημένα επίπεδα NPs	Αυξημένα επίπεδα NPs και	----
	Τουλάχιστον 1 από τα παρακάτω: Δομική νόσος*, Διαστολική δυσλειτουργία*	Τουλάχιστον 1 από τα παρακάτω: Δομική νόσος*, Διαστολική δυσλειτουργία*	

Πίνακας 1. Κατηγοριοποίηση HF ανάλογα με το LVEF (7)

1.3.2. Ταξινόμηση με βάση τη σοβαρότητα της συμπτωματολογίας και τη φυσική δραστηριότητα:

Ο απλούστερος τρόπος ταξινόμησης της βαρύτητας της HF είναι η λειτουργική ταξινόμηση κατά την Καρδιολογική εταιρεία της Νέας Υόρκης (NYHA), ο οποίος βασίζεται κυρίως στη συμπτωματολογία του ασθενούς. (7) Η λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA περιγράφεται στον παρακάτω πίνακα. (Πίνακας 2)

Κατηγορία κατά NYHA

Κατηγορία I	Η συνήθης σωματική δραστηριότητα δεν προκαλεί δύσπνοια ή κόπωση. Δεν υπάρχει περιορισμός της σωματικής δραστηριότητας
Κατηγορία II	Η συνήθης σωματική δραστηριότητα προκαλεί δύσπνοια ή κόπωση. Μικρός περιορισμός της σωματικής δραστηριότητας
Κατηγορία III	Μικρότερη του κανονικού σωματική δραστηριότητα προκαλεί δύσπνοια ή κόπωση. Υπάρχει σημαντικός περιορισμός της σωματικής δραστηριότητας
Κατηγορία IV	Αδυναμία εκτέλεσης οποιασδήποτε σωματικής δραστηριότητας χωρίς δυσφορία. Εμφάνιση συμπτωμάτων και σε ηρεμία

Πίνακας 2. Ταξινόμηση HF ανάλογα με τη συμπτωματολογία (NYHA)

1.3.3. Ταξινόμηση HF με βάση την πρόοδο νόσου:

Σύμφωνα με τη νεότερη ταξινόμηση της Αμερικάνικης Καρδιολογικής εταιρείας (2005), η HF διακρίνεται σε 4 στάδια, σύμφωνα με την παρουσία σημείων και συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας καθώς και καρδιακών δομικών μεταβολών. Τα στάδια αυτά περιγράφονται αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα (10) (Πίνακας 3)

Στάδιο Χαρακτηριστικά

A	Υψηλού κινδύνου ασθενείς, χωρίς ωστόσο συμπτωματολογία και δομική καρδιακή νόσο
B	Υπάρχει δομική καρδιακή νόσος αλλά δεν υπάρχουν συμπτώματα/σημεία HF
C	Υπάρχει δομική καρδιακή νόσος με προηγούμενη ή ταυτόχρονη παρουσία συμπτωμάτων/σημείων HF
D	Ανθεκτική HF, για την οποία απαιτείται εξειδικευμένη αντιμετώπιση

Πίνακας 3. Ταξινόμηση Αμερικάνικης Καρδιολογικής εταιρείας με βάση την παρουσία σημείων-συμπτωμάτων HF και δομικής νόσου (10)

1.3.4. Άλλοι τρόποι ταξινόμησης:

Υπάρχουν ακόμη αρκετοί εναλλακτικοί τρόποι ταξινόμησης της καρδιακής ανεπάρκειας. Η HF ανάλογα με την χρονική ταχύτητα εμφάνισης του συνδρόμου, διακρίνεται σε οξεία και χρόνια. Στην περίπτωση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας υπάρχει γνωστό ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας και χαρακτηρίζεται από σταδιακή εμφάνιση της συμπτωματολογίας, ενώ αντίθετα η οξεία μορφή της χαρακτηρίζεται από αιφνίδια έναρξη ή/και οξεία επιδείνωση σημείων και συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας και μπορεί να αποτελεί είτε επιδείνωση παλαιότερα διαγνωσμένης καρδιακής ανεπάρκειας ή πρώτη εκδήλωση του συνδρόμου. (7)

Ακόμα η HF μπορεί να είναι αποτέλεσμα δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας συνεπώς μπορεί να ταξινομηθεί ανάλογα με την κοιλότητα που προσβάλλεται σε δεξιά ή αριστερή HF. Παρ' ότι στις περισσότερες περιπτώσεις η δεξιά HF είναι αποτέλεσμα της επαγόμενης πνευμονικής υπέρτασης από δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός αιτιών που μπορεί να προκαλέσουν μεμονωμένη δεξιά HF (π.χ. έμφραγμα δεξιάς κοιλίας, αρρυθμιογόνος μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας). (7)

Τέλος η HF μπορεί να ταξινομηθεί ανάλογα με το υποκείμενο αίτιο, όποτε και μπορεί να χαρακτηριστεί ως ισχαιμική/μη ισχαιμική, βαλβιδική, υπερτασική κ.λπ. (10)

1.4. Φυσική ιστορία και πρόγνωση:

Η πρόγνωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια έχει βελτιωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια, ωστόσο παραμένει ακόμα πτωχή όπως και η ποιότητα ζωής τους, ιδιαίτερα σε αυτούς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Οι ασθενείς με HFmrEF εμφανίζουν καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά με τους ασθενείς με μειωμένο LVEF, ενώ σημειώνεται ότι η μείωση του κλάσματος εξώθησης αποτελεί χειρότερο προγνωστικό δείκτη σε σχέση με τη διατήρηση σταθερού κλάσματος εξωθήσεως. Σε γενικές γραμμές οι ασθενείς με διατηρημένο LVEF εμφανίζουν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης συγκριτικά με τους ασθενείς με μειωμένη συστολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, γεγονός ωστόσο που αμφισβητείται από κάποιες μελέτες παρατήρησης. (7)

Μετά την αρχική διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, οι ασθενείς αυτοί χρήζουν νοσηλείας κατά μέσο όρο μια φορά ετησίως. (12) Ο αριθμός των νοσηλείων λόγω HF αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά στο μέλλον – έως και 50% όπως υπολογίζεται μέσα

στα επόμενα 25 έτη - λόγω της αύξησης του παγκόσμιου πληθυσμού, του υψηλότερου προσδόκιμου επιβίωσης και του ολοένα και αυξανόμενου επιπολασμού συννοσηροτήτων. (8) Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά τις συννοσηρότητες, ο ΣΔτ2 αυξάνει 1,5 φορά τον κίνδυνο νοσηλείας λόγω HF, ενώ η κολπική μαρμαρυγή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος (BMI), οι υψηλότερες τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) καθώς και ο χαμηλότερος εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες για νοσηλεία λόγω HF. (9)

1.5. Κλινική εικόνα-Διάγνωση:

Η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας απαιτεί την παρουσία συμπτωμάτων και/ή σημείων HF καθώς και αντικειμενικά ευρήματα καρδιακής δυσλειτουργίας. Τα τυπικά αλλά και τα λιγότερα τυπικά συμπτώματα και τα σημεία HF απεικονίζονται στον παρακάτω πίνακα. (7) (Πίνακας 4)

<u>Συμπτώματα</u>		<u>Σημεία</u>	
Τυπικά	Λιγότερο τυπικά	Τυπικά	Λιγότερο τυπικά
Δύσπνοια	Συριγμός	Διάταση σφαγιτίδων	Περιφερικό οίδημα
Οίδημα κάτω άκρων	Νυχτερινός βήχας	Καρδιακό φύσημα	Αύξηση ΣΒ (>2kg/week)
Ορθόπνοια	Μείωση όρεξης	Ηπατοσφαγιτιδικό σημείο	Ελάττωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος βάσης
Παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια	Αίσθημα φουσκώματος	3 ^{ος} καρδιακός τόνος	Ταχυκαρδία/Ταχύπνοια
Μειωμένη ανοχή στην κόπωση	Σύγχυση (ηλικιωμένοι)	Παρεκτόπιση καρδιακής ώσης	Διαταραχές ρυθμού
	Αίσθημα παλμών		Ηπατομεγαλία/Ασκίτης
	Συγκοπή		Καχεξία

Πίνακας 4. Τυπικά και λιγότερα τυπικά συμπτώματα και σημεία HF (7)

Στη διάγνωση της HF κατέχει πολύ σημαντικό ρόλο και το ιστορικό καθώς το προηγούμενο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, η συνύπαρξη HTN, ΣΔτ2, CAD ή ΧΝΝ καθιστούν πολύ πιο πιθανή τη διάγνωση του συνδρόμου. (7)

Πέραν όμως του ιστορικού, ένα σύνολο εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων μπορούν να συμβάλλουν στη διάγνωση της HF. Αυτές είναι:

- A. Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ): Η HF είναι σπάνια (πιθανότητα κάτω από 2%) σε ασθενείς με φυσιολογικό ΗΚΓ. Συχνά ευρήματα αποτελούν τα κύματα Q, οι διαταραχές της ενδοκοιλιακής αγωγής, η κολπική μαρμαρυγή και τα σημεία υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας. (7)
- B. Νατριουρητικά πεπτιδία (NPs): Αποτελούν ομάδα ορμονών που εκκρίνεται σε αυξημένες ποσότητες όταν υπάρχει υπερφόρτιση όγκου/πίεσης σε οποιαδήποτε καρδιακή κοιλότητα. (13) Η χρήση τους στη διάγνωση της HF σε ασθενείς με τυπικά συμπτώματα και σημεία είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη και συστήνεται και από τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC. Αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων πέραν του διαγνωστικού τους ρόλου, έχουν και προγνωστική σημασία και μπορούν περαιτέρω να κατευθύνουν τη συνολική αντιμετώπιση των ασθενών. Υπάρχουν πολλές αιτίες αυξημένων τιμών νατριουρητικών πεπτιδίων τόσο καρδιακές όσο και μη καρδιακές (Πίνακας 5). Για τη διάγνωση της χρόνιας HF, τιμές BNP κάτω από 35 pg/ml ή NT-proBNP κάτω από 125 pg/ml αποκλείουν τη διάγνωση του συνδρόμου. (7)

<u>Καρδιακής αιτιολογίας</u>	<u>Μη καρδιακής αιτιολογίας</u>
Καρδιακή ανεπάρκεια	Προχωρημένη ηλικία
Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο	ΙΑΕΕ
Πνευμονική εμβολή	Υπαραχνοειδής αιμορραγία
Μυοκαρδίτιδα	Νεφρική δυσλειτουργία
Υπερτροφία αριστερής κοιλίας	Ηπατική δυσλειτουργία
HCM ή περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια	Παρανεοπλασματικά σύνδρομα
Βαλβιδική καρδιακή νόσος	ΧΑΠ
Συγγενείς καρδιοπάθειες	Σοβαρές λοιμώξεις
Κολπικές και κοιλιακές ταχυαρρυθμίες	Εγκαύματα
Τραυματισμός καρδιάς	Αναιμία
Πνευμονική υπέρταση	Ορμονικές διαταραχές (Θυρεοτοξίκωση, Διαβητική κετοξέωση)
Καρδιοανάταξη, shock από ICD	
Χειρουργική επέμβαση που αφορά την καρδιά	

Πίνακας 5. Αίτια αυξημένων τιμών NPs (10)

- C. Αιματολογικός-Βιοχημικός έλεγχος: Είναι χρήσιμος για την αποκάλυψη ενδεχόμενης αναιμίας, την εκτίμηση της νεφρικής (ουρία, κρεατινίνη, eGFR) και ηπατικής λειτουργίας (τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη, χρόνος προθρομβίνης κ.λπ), πιθανών ηλεκτρολυτικών διαταραχών (π.χ, υπονατρίαζα, υπερκαλιαιμία, υποκαλιαιμία κ.λπ.) και την αναγνώριση καταστάσεων οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν επιδείνωση της HF (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης, υπερθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός κ.λπ.). (7)
- D. Διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα: Αποτελεί θεμελιώδους σημασίας διαγνωστική εξέταση για την εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας και τη στοιχειοθέτηση υποβόσκουσας δομικής καρδιοπάθειας. Γίνεται εκτίμηση του LVEF και άλλων παραμέτρων όπως είναι οι διαστάσεις των καρδιακών κοιλοτήτων, το πάχος των τοιχωμάτων, η παρουσία τμηματικών διαταραχών της κινητικότητας, η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας, η βαλβιδική λειτουργία και οι δείκτες διαστολικής λειτουργίας. (7)
- E. Ακτινογραφία θώρακος: Συνιστάται για τη διερεύνηση άλλων πιθανών αιτιών δύσπνοιας, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να αναδείξει έμμεσα σημεία HF όπως είναι η παρουσία πνευμονικής συμφόρησης ή η καρδιομεγαλία. (7)

Αφού τεθεί η διάγνωση της HF είναι πολύ σημαντική η ανεύρεση της υποκείμενης αιτιολογίας του συνδρόμου. Μια πληθώρα διαγνωστικών εξετάσεων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για το σκοπό αυτό όπως είναι η μαγνητική καρδιάς (CMR), η δυναμική υπερηχογραφία, η κλασική ή η αξονική στεφανιογραφία (CTCA), το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, η καρδιο-αναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (CPET) και ο δεξιός καθετηριασμός. Κάθε διαγνωστική εξέταση έχει διαφορετικές ενδείξεις και χρησιμοποιείται σε διαφορετικές περιπτώσεις. (7)

Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς συστήνεται για τον χαρακτηρισμό του μυοκαρδιακού ιστού σε περιπτώσεις υποψίας διηθητικών νοσημάτων και για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ ισχαιμικής και μη ισχαιμικής αιτιολογίας διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας μέσω της χρήσης της όψιμης ενίσχυσης από γαδολίνιο (LGE). Σε ασθενείς με HFpEF, βαλβιδοπάθειες ή ανεξήγητο αίσθημα δύσπνοιας η δυναμική υπερηχογραφία μπορεί να συμβάλει στη διάγνωση, ενώ σημαντικός είναι ο ρόλος της σε υποψήφιους ασθενείς για επαναγγείωση όσον αφορά την αξιολόγηση της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου. Η CTCA συστήνεται σε ασθενείς με χαμηλή προς μέτρια πιθανότητα για ΣΝ και σε εκείνους με μη διαγνωστικές μη επεμβατικές εξετάσεις αποκλεισμού ισχαιμίας, ενώ η κλασική στεφανιογραφία συστήνεται στις περιπτώσεις εκείνων ασθενών με στηθάγχη παρά τη

λήψη της ενδεικνυόμενης αγωγής, συμπτωματικές κοιλιακές αρρυθμίες και σε εκείνους με HFrEF και υψηλή πιθανότητα για στεφανιαία νόσο. Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης ενδείκνυται στις περιπτώσεις ανεξήγητου αισθήματος δύσπνοιας ή/και μειωμένης ανοχής στην κόπωση, ενώ ο δεξιός καθετηριασμός πρέπει να εξετάζεται στις περιπτώσεις υποψίας συμπιεστικής περικαρδίτιδας, περιοριστικής μυοκαρδιοπάθειας, συγγενούς καρδιοπάθειας και σε πιθανή πνευμονική υπέρταση ώστε να τεθεί η διάγνωση και να καθοριστεί η περαιτέρω διαχείριση των ασθενών αυτών. (7)

1.6. Θεραπευτική αντιμετώπιση:

1.6.1. Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (HFrEF):

Η καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (HFrEF) είναι το σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την παρουσία συμπτωμάτων (με ή χωρίς κλινικά σημεία) καρδιακής ανεπάρκειας με ταυτόχρονη συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ($LVEF \leq 40\%$). (7) Η φαρμακευτική θεραπεία αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης των ασθενών αυτών και πρέπει να εφαρμόζεται πριν την εμφύτευση συσκευών. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της HFrEF στοχεύει στη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών, στη μείωση του κινδύνου νοσηλείας λόγω απορρύθμισης του συνδρόμου και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής μέσω της αντιμετώπισης των συμπτωμάτων και της βελτίωσης της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών. (7) Ο βασικός κορμός της θεραπείας αποτελείται από φάρμακα που αναστέλλουν τους νευροορμονικούς μηχανισμούς που ευθύνονται σε μεγάλο βαθμό για την παθογένεση και επιδείνωση του συνδρόμου και, πιο συγκεκριμένα τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Η αγωγή αυτή περιλαμβάνει τρεις κατηγορίες φαρμάκων, τα οποία επιτυγχάνουν μείωση της θνητότητας και του κινδύνου επανανοσηλείας καθώς και βελτίωση της ποιότητας ζωής. Αυτές οι κατηγορίες είναι:

- Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE-I) ή εναλλακτικά ο διπλός αναστολέας των υποδοχέων I αγγειοτενσίνης II και της νεπριλυσίνης (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI) σακουμπιτρίλη-βαλσαρτάνη,
- Οι β- αποκλειστές, και
- Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών (MRA): Σπιρονολακτόνη, Επλερενόνη

Η έναρξη των παραπάνω κατηγοριών φαρμάκων ξεκινά σε σταθερούς ασθενείς με χαμηλές δόσεις, οι οποίες στη συνέχεια πρέπει να τιτλοποιούνται σταδιακά με στόχο την επίτευξη των μέγιστων δόσεων των αντίστοιχων κλινικών μελετών, ή εάν αυτό δεν είναι εφικτό στις μέγιστες ανεκτές από τον ασθενή δόσεις. (7) Επιπλέον των παραπάνω κατηγοριών φαρμάκων, οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης τύπου 2 (SGLT2i), και συγκεκριμένα η Εμπαγλιφλοζίνη και η Νταπαγλιφλοζίνη έχει πρόσφατα αποδειχθεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου ή νοσηλείας για HF με ταυτόχρονη ευεργετική δράση στη νεφρική λειτουργία σε όλους τους ασθενείς με HFrEF ανεξάρτητα από την συνύπαρξη ΣΔ ή όχι. Η Εμπαγλιφλοζίνη και Νταπαγλιφλοζίνη χορηγούνται σε μια σταθερή δόση (10mg μια φορά την ημέρα) που δεν απαιτεί τιτλοποίηση. (7)

Άλλες κατηγορίες φαρμάκων που έχουν θέση στη θεραπευτική αντιμετώπιση, ιδιαίτερα σε ασθενείς που παραμένουν συμπτωματικοί ενώ λαμβάνουν ήδη τη βασική φαρμακευτική θεραπεία είναι η διγοξίνη, η ιβαμπραδίνη, η υδραλαζίνη και ο δινιτρικός ισοσορβίτης. Τα διουρητικά, ιδιαίτερα αυτά της αγκύλης (π.χ. φουροσεμίδη, τορασεμίδη) είναι απαραίτητα για την αντιμετώπιση και την πρόληψη της συμφόρησης, ωστόσο δεν υπάρχουν ισχυρά βιβλιογραφικά δεδομένα που να καταδεικνύουν το προγνωστικό τους όφελος. (7)

Το άλλο σκέλος του θεραπευτικού αλγορίθμου της HFrEF αφορά την εμφύτευση συσκευών και συγκεκριμένα εμφυτεύσιμοι απινιδωτή (ICD), αμφικουλιακού βηματοδότη (CRT-P) ή συνδυασμού τους (CRT-D) καθώς αρκετοί ασθενείς με HF καταλήγουν από αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (SCD) και οι θεραπείες αυτές έχουν φανεί ότι μειώνουν την ετήσια επίπτωσή του. Η εμφύτευση ενός απινιδωτή αποτελεί το αποτελεσματικότερο μέσο αντιμετώπισης των δυνητικά θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών και παρά την ύπαρξη αντιαρρυθμικών φαρμάκων που μειώνουν τη συχνότητα των ταχυαρρυθμιών και του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου δεν παρατηρείται μείωση της συνολικής θνητότητας από την χρήση τους, αλλά αντίθετα σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να προκαλέσουν και αύξηση αυτής. Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC η εμφύτευση ICD συστήνεται τόσο για πρωτογενή όσο και για δευτερογενή πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Όσον αφορά τη δευτερογενή πρόληψη συστήνεται η εμφύτευση ICD σε ασθενείς που επιβίωσαν από κάποια κοιλιακή αρρυθμία που προκάλεσε αιμοδυναμική αστάθεια και οι οποίοι αναμένεται να ζήσουν πάνω από ένα έτος με καλή λειτουργική κατάσταση, επί απουσίας αναστρέψιμων αιτιών καθώς και με την προϋπόθεση ότι η αρρυθμία δεν έχει εκδηλωθεί σε λιγότερο από 48 ώρες μετά από οξύ

έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αντίστοιχα στο κομμάτι της πρωτογενούς πρόληψης συστήνεται η τοποθέτηση ICD για μείωση του κινδύνου SCD και της θνητότητας σε συμπτωματικούς ασθενείς (κλάση II-III κατά NYHA) με LVEF ίσο ή μικρότερο του 35% παρά τη λήψη της ενδεδειγμένης θεραπείας για διάστημα άνω των τριών μηνών και με την προϋπόθεση ότι οι ασθενείς αυτοί αναμένεται να ζήσουν για πάνω από ένα έτος με καλή λειτουργική κατάσταση, ενώ αντίθετα δεν προκρίνεται η εμφύτευσή του σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια των πρώτων 40 ημερών και σε ασθενείς λειτουργικής κλάσης IV κατά NYHA. (7)

Δεδομένου ότι ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με HF_rEF έχουν διευρυσμένο QRS με μορφολογία κυρίως αριστερού σκελικού αποκλεισμού (LBBB) το οποίο οδηγεί σε μη αποτελεσματική συστολή της αριστερής κοιλίας, η χρήση του αμφικολιακού βηματοδότη σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών έχει επιτύχει σημαντικό όφελος μέσω της μείωσης της θνητότητας καθώς και τη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας και ποιότητας ζωής. Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για την καρδιακή ανεπάρκεια, η τοποθέτηση CRT συστήνεται σε συμπτωματικούς ασθενείς με LVEF ίσο ή μικρότερο του 35% παρά τη λήψη της ενδεδειγμένης θεραπείας με φλεβοκομβικό ρυθμό και διάρκεια QRS μεγαλύτερη ή ίση των 150msec με μορφολογία LBBB, ενώ λιγότερο ισχυρή ένδειξη έχει για τους ασθενείς με:

- Διάρκεια QRS ίση ή πάνω από 150msec και διαφορετική μορφολογία QRS από LBBB ή
- Σε μορφολογία LBBB με διάρκεια QRS 130-149 msec (7)

Η εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία του καρδιακού επανασυγχρονισμού αποτελεί συχνή πρόκληση, ωστόσο υπάρχουν διάφορα χαρακτηριστικά τα οποία προβλέπουν τη βελτίωση της θνησιμότητας και θνητότητας. Τέτοια χαρακτηριστικά είναι η παρουσία ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας (λιγότερες πιθανότητες βελτίωσης λόγω ύπαρξης μυοκαρδιακής ουλής), η μορφολογία του QRS (καλύτερη ανταπόκριση των ασθενών με LBBB) και το φύλο, όπου οι γυναίκες πιθανά λόγω μικρότερης σωματοδομής φαίνεται να υπερτερούν. (7)

1.6.2. Καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (HF_mrEF):

Η καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας απαιτεί την παρουσία ήπιας επηρεασμένης συστολικής λειτουργικότητας της αριστερής

κοιλίας (LVEF 41-49%) συνοδευόμενη από σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. Στους ασθενείς αυτούς συνήθως συνυπάρχουν και αυξημένες τιμές NPs ή ενδείξεις δομικής καρδιακής νόσου (π.χ. αυξημένες διαστάσεις αριστερού κόλπου, υπερτροφία αριστερής κοιλίας κ.λπ.), γεγονός που καθιστά πιο πιθανή τη διάγνωση. Όσον αφορά τα χαρακτηριστικά των ασθενών, αυτά ομοιάζουν περισσότερο με τους ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης καθώς εμφανίζεται κυρίως σε νέους άνδρες με πιθανότερη τη συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου και απουσία κολπικής μαρμαρυγής και άλλων συννοσηροτήτων. (7)

Στο κομμάτι της θεραπευτικής αντιμετώπισης, δυστυχώς απουσιάζουν τυχαιοποιημένες μελέτες για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών με τα δεδομένα που έχουν προκύψει να βασίζονται σε αναλύσεις υποομάδων από μελέτες, οι οποίες δεν είχαν εξ αρχής σχεδιαστεί με επίκεντρο τους ασθενείς με HFmrEF. (7,14) Εξαιρέση αποτελούν οι SGLT2i, για τους οποίους ανακοινώθηκαν πρόσφατα δύο μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες, οι EMPEROR-Preserved και DELIVER (15,16) οι οποίες εμφάνισαν μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου και των επανανοσηλειών λόγω HF τόσο στο ενδιάμεσο όσο και στο διατηρημένο κλάσμα εξώθησης με αποτέλεσμα να λάβουν ισχυρή ένδειξη για χορήγηση στους ασθενείς με HFmrEF (ένδειξη I) στις ανανεωμένες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας το 2023. (17) Για τους αναστολείς του άξονα, τους αναστολείς των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών και τους β-αναστολείς όπως αναφέρθηκε και παραπάνω δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα με αποτέλεσμα να έχουν λάβει ασθενή ένδειξη μετά και από τις ανανεωμένες οδηγίες της ESC. (17) Τέλος, όπως σε όλο το φάσμα της καρδιακής ανεπάρκειας συστήνεται η χρήση διουρητικών στους ασθενείς με σημεία και συμπτώματα συμφόρησης. (7)

1.6.3. Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (HFpEF):

Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν ασθενείς με παρουσία σημείων και συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας, διατηρημένου LVEF ($\geq 50\%$) και ενδείξεων δομικής καρδιακής νόσου (π.χ. υπερτροφία αριστερής κοιλίας, διάταση αριστερού κόλπου κ.λπ.) συνοδευόμενα και από αντίστοιχα αυξημένες τιμές NPs. Η διάγνωση της HFpEF αποτελεί συχνή κλινική πρόκληση, γεγονός που αποδεικνύεται και από την ύπαρξη πολλών διαφορετικών διαγνωστικών κριτηρίων που έχουν προταθεί κατά καιρούς στις κλινικές δοκιμές, με δύο ωστόσο διαφορετικές προσεγγίσεις από αυτές να είναι οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες στην κλινική πράξη. (Παράρτημα 2) (7,18,19)

Όσον αφορά το κομμάτι της θεραπευτικής αντιμετώπισης της HFpEF, η μόνη κατηγορία φαρμάκων που έχει λάβει απόλυτη ένδειξη για τους ασθενείς αυτούς από τις τελευταίες αναθεωρημένες οδηγίες της ESC για την καρδιακή ανεπάρκεια το 2023 είναι οι αναστολείς του συµμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου (SGLT2i), καθώς ανέδειξαν σημαντική µείωση των νοσηλειών για HF και της επίπτωσης καρδιαγγειακού θανάτου. (17) Πέρα από την χορήγηση των SGLT2i, τα διουρητικά συστήνονται και σε αυτήν την κατηγορία ασθενών επί εμφάνισης σημείων και συµπτωμάτων συµφόρησης ενώ ταυτόχρονα συστήνεται και η αναζήτηση και επιθετική αντιμετώπιση τόσο καρδιαγγειακών όσο και μη καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων. Κάποιες γενικές αρχές της ανωτέρω θεραπευτικής προσέγγισης αποτελούν η διακοπή του καπνίσματος, η µείωση του σωματικού βάρους, η τακτική σωματική άσκηση καθώς και η αντιμετώπιση σημαντικών παραγόντων κινδύνου όπως είναι η στεφανιαία νόσος, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία. (7)

1.7. Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια:

Η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (AHF) αποτελεί κλινικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από αιφνίδια έναρξη ή/και οξεία επιδείνωση σημείων και συµπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας και απαιτεί άµεση ιατρική εκτίµηση και αντιμετώπιση, ενώ συχνά οδηγεί σε εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκοµείο. Η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια συνιστά µία από τις πιο συχνές αιτίες νοσηλείας για τους ασθενείς άνω των 65 ετών και µπορεί να αποτελεί είτε πρώτη εκδήλωση του συνδρόµου, είτε συχνότερα επιδείνωση παλαιότερα διαγνωσµένης καρδιακής ανεπάρκειας. (7) Παρά τη σηµαντική πρόοδο που έχει σηµειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες στη θεραπευτική αντιμετώπιση της AHF, τα ποσοστά θνητότητας και επανανοσηλειών των ασθενών που παρουσιάζονται µε AHF παραµένουν υψηλά. Χαρακτηριστικά, η ενδονοσοκοµειακή θνητότητα στους ασθενείς αυτούς κυµαίνεται µεταξύ 4-10%, µε την θνητότητα µετά από ένα έτος από το εξιτήριο από το νοσοκοµείο να φτάνει σε ποσοστό 25-30% και ταυτόχρονα στο ίδιο διάστηµα ακόµα µεγαλύτερο ποσοστό ασθενών να απαιτεί επανεισαγωγή στο νοσοκοµείο. Στην κλινική πράξη ωστόσο, οι περισσότερες νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας δεν οφείλονται στην πραγµατικότητα σε «οξεία» παθολογία αλλά είναι αποτέλεσµα σταδιακής αύξησης των πιέσεων πλήρωσης σε προϋπάρχουσα δοµική καρδιακή νόσο συνεπικουρούµενες από την παρουσία συγκεκριµένων αναγνωρίσιµων εκλυτικών παραγόντων. Οι συχνότεροι εκλυτικοί παράγοντες είναι το οξύ στεφανιαίο σύνδροµο, η αρρυθµιστη

αρτηριακή πίεση (ΑΠ), η κοιλιακή μαρμαρυγή και άλλες τάχυ- ή βραδυαρρυθμίες, οι λοιμώξεις (αναπνευστικού, ουροποιητικού), η μη συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή καθώς και οι υγιεινοδιαιτητικές παρεκτροπές (αυξημένη κατανάλωση ύδατος και άλατος, λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων), ενώ εξίσου σημαντικόι αλλά λιγότερο συχνοί είναι οι διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας, η οξεία πνευμονική εμβολή, μηχανικά αίτια (π.χ. οξεία βαλβιδική ανεπάρκεια, τραύμα θώρακος) και ο καρδιακός επιπωματισμός. (7,14,20)

Όσον αφορά τους κλινικούς τύπους, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) του 2021 για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της οξείας και χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, μπορούμε να διακρίνουμε τέσσερεις κλινικές εκδηλώσεις της AHF: την οξεία απορρύθμιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, το οξύ πνευμονικό οίδημα, τη μεμονωμένη ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας και την καρδιογενή καταπληξία, για τις οποίες αυτή η κατηγοριοποίηση πιθανά φέρει θεραπευτική και προγνωστική αξία. (7)

Η οξεία απορρύθμιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (ADHF) αποτελεί την πιο κοινή μορφή οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (αντιστοιχεί περίπου 50-70% των περιπτώσεων). Οφείλεται σε δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας συνοδευόμενη από αυξημένες πιέσεις πλήρωσης, η οποία οδηγεί σε κατακράτηση υγρών και άλατος. Εμφανίζεται συνήθως σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας με σταδιακή εκδήλωση σημείων και συμπτωμάτων συμφόρησης. Το οξύ πνευμονικό οίδημα (ΟΠΟ) οφείλεται κυρίως σε διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας συνοδευόμενη από αύξηση του μεταφορτίου, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε ανακατανομή των υγρών και επακόλουθη πνευμονική συμφόρηση. Η συμπτωματολογία εμφανίζεται αιφνίδια με παρουσία δύσπνοιας, ταχύπνοιας και σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας. Η μεμονωμένη δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια (IRHF) οφείλεται σε δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας ή/και προτριχοειδική πνευμονική υπέρταση. Η εμφάνιση της συμπτωματολογίας μπορεί να είναι αιφνίδια ή προοδευτική και εκδηλώνεται με σημεία χαμηλής καρδιακής παροχής και υπόταση. Τέλος, η καρδιογενής καταπληξία (CS) αποτελεί την κλινική εκδήλωση AHF με τα υψηλότερα ποσοστά ενδονοσοκομειακής θνητότητας. Η καρδιογενής καταπληξία οφείλεται σε πρωτοπαθή δυσλειτουργία της καρδιάς, η οποία οδηγεί σε σοβαρή μείωση της καρδιακής παροχής και ιστική υποάρδευση με τελική έκβαση την εμφάνιση πολυοργανικής ανεπάρκειας και θανάτου. Η εμφάνισή της μπορεί να είναι αιφνίδια (π.χ. στα πλαίσια οξέος στεφανιαίου συνδρόμου) ή σταδιακή (προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια) και εκδηλώνεται με κλινικά και εργαστηριακά

σημεία υποάρδευσης (ψυχρά, υγρά άκρα, διαταραχή επιπέδου συνείδησης, υπόταση και αυξημένες τιμές κρεατινίνης και γαλακτικού).

Η διαγνωστική προσέγγιση της AHF ξεκινάει από την στιγμή της πρώτης επαφής με τον ιατρό και αποσκοπεί στην αναγνώριση της κλινικών συμπτωμάτων και σημείων καθώς και στην ανεύρεση και την αντιμετώπιση των υποκείμενων εκλυτικών παραγόντων. Για τη διάγνωση πέραν του ιστορικού, των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων συμφόρησης, μπορεί να συμβάλλει το ηλεκτροκαρδιογράφημα, το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, ο υπέρηχος πνευμόνων, η ακτινογραφία θώρακος καθώς και τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων, ώστε να ξεκινήσει άμεσα η κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση. (7,14)

Η αντιμετώπιση των ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια χωρίζεται αδρά σε 3 φάσεις: την φροντίδα στην οξεία φάση, τη σταθεροποίηση και τη μετάβαση στην από του στόματος θεραπείες και τη μετάβαση στη φροντίδα μετά το εξιτήριο. (7)

Στην οξεία φάση πρωταρχικός σκοπός είναι η βελτιστοποίηση της αιμοδυναμικής κατάστασης και η αποτελεσματική αποσυμφόρηση του ασθενούς. Τρεις κατηγορίες φαρμάκων αποτελούν τους βασικούς πυλώνες της πρώτης φάσης και αυτά είναι τα διουρητικά της αγκύλης, τα αγγειοδιασταλτικά και τα ινότροπα/αγγειοσυσπαστικά, τα οποία χορηγούνται ενδοφλεβίως. Τα διουρητικά της αγκύλης χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της κεντρικής και περιφερικής συμφόρησης, τα ενδοφλέβια αγγειοδιασταλτικά για την αντιμετώπιση της συμφόρησης σε ασθενείς με υψηλή ή/και διατηρημένη αρτηριακή πίεση και τα ενδοφλέβια ινότροπα (π.χ. δοβουταμίνη, μιλρινόνη) και αγγειοσυσπαστικά (π.χ. νορεπινεφρίνη) για περιπτώσεις περιφερικής υποάρδευσης, συμπτωματικής υπότασης και καρδιογενούς καταπληξίας. Ακόμη σε ασθενείς με αναπνευστική δυσχέρεια χορηγείται οξυγόνο ή μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός, ενώ σε περίπτωση μη ανταπόκρισης στα παραπάνω μέτρα (π.χ. αντίσταση στη διουρητική αγωγή, εμμένουσα υποάρδευση) πρέπει να εξετάζονται περαιτέρω θεραπευτικές παρεμβάσεις όπως η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών με αυτά της αγκύλης ή η υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας επί ανεπαρκούς διούρησης καθώς και η μηχανική υποστήριξη της καρδιαγγειακής λειτουργίας σε περιπτώσεις σοκ ανθεκτικού στη θεραπεία με ινότροπα και αγγειοσυσπαστικά. (7)

Η δεύτερη φάση ξεκινά μετά την αιμοδυναμική σταθεροποίηση του ασθενούς και τη βελτίωση των συμπτωμάτων με κύριο σκοπό τη μετάβαση στην από του στόματος θεραπεία, ενώ σε αυτό το στάδιο γίνεται και η έναρξη ή η σταδιακή αύξηση της δόσης

των ακρογωνιαίων λίθων της αγωγής HF που έχει αναφερθεί παραπάνω (αναστολείς του άξονα, SGLT2i κ.λπ.). Η τελευταία χρονικά φάση της νοσηλείας του ασθενούς επικεντρώνεται στην επιβεβαίωση της ετοιμότητας του ασθενούς για εξιτήριο και στον σχεδιασμό της μακροχρόνιας στρατηγικής, πλέον ως εξωτερικός ασθενής. (7,17)

2. Νεφρική νόσος:

2.1. Αξιολόγηση νεφρικής λειτουργίας:

Στην κλινική πράξη, η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας γίνεται με τη μέτρηση στον ορό της ουρίας, της κρεατινίνης και με τον υπολογισμό της κάθαρσης της κρεατινίνης. Η ουρία αποτελεί το κυριότερο τελικό προϊόν του καταβολισμού των πρωτεϊνών, με τα επίπεδά της να σχετίζονται με τη σπειραματική διήθηση, τη σωληναριακή επαναρρόφηση και τη νευροορμονική ενεργοποίηση, ενώ αυξημένες τιμές μπορεί να ανευρεθούν και σε άλλες καταστάσεις όπως η υπογκαιμία και η αιμορραγία πεπτικού. Η κρεατινίνη προέρχεται από την κρεατίνη, η οποία απελευθερώνεται από τα μυϊκά κύτταρα ως προϊόν καταβολισμού και μετατρέπεται σε κρεατινίνη στο ήπαρ. Τα επίπεδα της κρεατινίνης επηρεάζονται από τη μυϊκή μάζα, τη διαίτα, το φύλο, τη φυλή, την ηλικία καθώς και από τη λήψη φαρμάκων που αναστέλλουν την έκκριση της στα ούρα, με τις φυσιολογικές τιμές στον ορό να κυμαίνονται μεταξύ 0.6 mg/dl έως 1.2 mg/dl. Η τιμή της κρεατινίνης δεν αντιπροσωπεύει επακριβώς τη νεφρική λειτουργία καθώς μπορεί να υπάρχει και έκπτωση αυτής σε ποσοστό έως και 50% μέχρι να παρατηρηθεί άνοδος της κρεατινίνης πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα, φαινόμενο που παρατηρείται χαρακτηριστικά στα ηλικιωμένα άτομα με μειωμένη μυϊκή μάζα. Η καλύτερη μέθοδος εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας είναι ο προσδιορισμός της κάθαρσης της κρεατινίνης, που στην κλινική πράξη γίνεται με την χρήση εξισώσεων που προσεγγίζουν κατά πολύ την ακριβή τιμή λαμβάνοντας υπόψιν παραμέτρους όπως την ηλικία, το φύλο, το σωματικό βάρος κ.λπ. Ένα βασικό μειονέκτημα των παραπάνω εξισώσεων είναι η χρήση των ενδογενών παραμέτρων που αναφέρθηκαν προηγουμένως (σωματικό βάρος, μυϊκή μάζα κ.λπ.), γεγονός που δε συμβαίνει με τον υπολογισμό της κάθαρσης μιας άλλης ουσίας, της συστατίνης C. Η συστατίνη C παράγεται σταθερά από όλα τα εμπύρνα κύτταρα, δεν επηρεάζεται από τη διαίτα και την κατάσταση θρέψης, ωστόσο το υψηλό κόστος και η μικρή κλινική εμπειρία, την καθιστούν λιγότερο ελκυστική επιλογή στην καθημερινή κλινική πρακτική. (5,21)

Από την πληθώρα εξισώσεων που χρησιμοποιούνται προκρίνεται ιδιαίτερα η χρήση της εξίσωσης CKD-EPI, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή αρχόμενη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Η εξίσωση αυτή απαιτεί χρήση ειδικής εφαρμογής στον υπολογιστή ή σε κινητό τηλέφωνο και απαιτείται το φύλο, η ηλικία, η τιμή κρεατινίνης και η φυλή (η τελευταία σε περίπτωση που χρησιμοποιηθεί η εξίσωση CKD-EPI 2009) για τον υπολογισμό του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας ακόμα περιλαμβάνει τη αξιολόγηση συνύπαρξης αλβουμινουρίας/πρωτεϊνουρίας, η οποία μπορεί να υπολογιστεί από το λόγο μικρολευκωματίνης προς κρεατινίνη σε πρωινό δείγμα ούρων, ενώ σε περιπτώσεις διαφοροδιαγνωστικών διλημάτων μπορεί να διενεργηθούν και πιο ειδικές εξετάσεις όπως το ίζημα ούρων, απεικονιστικές μέθοδοι κ.λπ.

2.2. Οξεία νεφρική βλάβη:

2.2.1. Ορισμός και ταξινόμηση:

Ο όρος οξεία νεφρική βλάβη (ONB) υποδηλώνει την παρουσία μιας αιφνίδιας λειτουργικής ή δομικής βλάβης των νεφρών, η οποία εκδηλώνεται εντός χρονικού διαστήματος ωρών ή λίγων ημερών. Διάφορα κριτήρια (RIFLE, AKIN, KDIGO) έχουν χρησιμοποιηθεί για τον ορισμό της, χρησιμοποιώντας την αύξηση της τιμής της κρεατινίνης στον ορό, τη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της ποσότητας των ούρων. (18) Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Kidney disease improving outcomes (KDIGO) του 2012, η οξεία νεφρική βλάβη ορίζεται ως ένα από τα ακόλουθα:

- Αύξηση της κρεατινίνης ορού κατά 0.3 mg/dl ή παραπάνω εντός 48 ωρών, ή
- Αύξηση της τιμής της κρεατινίνης πάνω από μιάμιση φορά της βασικής τιμής, η οποία είναι γνωστή ή εκτιμάται να έχει συμβεί εντός των προηγούμενων επτά ημερών, ή
- Αποβολή ούρων < 0.5 ml/kg/h για 6 ώρες

Αντίστοιχα η ταξινόμηση της οξείας νεφρικής βλάβης σύμφωνα με τις ίδιες κατευθυντήριες οδηγίες παρατίθεται στον παρακάτω πίνακα. (Πίνακας 6) (22)

Για την εφαρμογή των κριτηρίων ταξινόμησης απαιτείται η γνώση της βασικής τιμής της κρεατινίνης, η οποία μπορεί να προσδιοριστεί με διάφορους τρόπους, ιδιαίτερα όταν δε διατίθενται προηγούμενες τιμές αυτής. Η βασική νεφρική λειτουργία ορίζεται ως η τιμή της κρεατινίνης μέσα στις προηγούμενες 7 ημέρες, ή ως η τιμή κρεατινίνης εισόδου ή η

μέση τιμή από παλαιότερες μετρήσεις είτε νοσηλείας, είτε σε εξωτερική βάση σε ένα διάστημα από 7 έως 365 ημέρες ή τέλος μέσω θεωρητικής συμπλήρωσης της τιμής κρεατινίνης ή ανάστροφος υπολογισμός της βάσης την εξίσωση MDRD. (23)

Η συχνότητα εμφάνισης της ONB στους νοσηλευόμενους ασθενείς ποικίλλει από 0.7% έως 31%, με τη θνητότητα να κυμαίνεται από 20% έως 50% στους ασθενείς, οι οποίοι τελικά τίθενται σε υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. (24) Η ενδοноσοκομειακή νοσηρότητα και θνητότητα σχετίζεται με το αίτιο της βλάβης, την ηλικία, την κλινική κατάσταση του ασθενούς και την παρουσία ή μη ανεπάρκειας άλλων οργάνων.

Στάδιο	Κρεατινίνη ορού	Αποβολή ούρων
1	Αύξηση 1.5-1.9 φορές της βασικής τιμής ή Αύξηση >0.3 mg/dl	<0.5 ml/kg/h για 6-12 ώρες
2	Αύξηση 2-2.9 φορές της βασικής τιμής	< 0.5 ml/kg/h για \geq 12 ώρες
3	Αύξηση 3 φορές της βασικής τιμής ή Αύξηση της Cr \geq 4 mg/dl ή Έναρξη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης ή Σε ασθενείς <18 ετών πτώση του εκτιμώμενου GFR <35ml/min/1.73m ²	<0.3 ml/kg/h για \geq 24 ώρες ή Ανουρία για \geq 12 ώρες

Πίνακας 6. Ταξινόμηση οξείας νεφρικής βλάβης κατά KDIGO (22)

2.2.2. Αίτια οξείας νεφρικής βλάβης:

Η οξεία νεφρική βλάβη με βάση τις αιτίες που την προκαλούν διακρίνεται σε 3 κατηγορίες:

- Προνεφρική, η οποία οφείλεται σε καταστάσεις που προκαλούν μείωση της νεφρικής αιμάτωσης, χωρίς ανατομική βλάβη του νεφρικού παρεγχύματος
- Νεφρική, η οποία οφείλεται σε άμεση προσβολή του νεφρικού παρεγχύματος
- Μετανεφρική, η οποία οφείλεται σε καταστάσεις οι οποίες προκαλούν απόφραξη της ουροφόρου οδού

Η προνεφρική οξεία νεφρική βλάβη οφείλεται σε μειωμένη άρδευση των νεφρών που παρατηρείται σε καταστάσεις υπογκαιμίας ή σε ασθενείς με αυξημένο όγκο εξωκυττάριου υγρού αλλά μειωμένο δραστικό όγκο αίματος. Δε συνοδεύεται από ανατομική βλάβη του νεφρικού παρεγχύματος και συχνά είναι αναστρέψιμη μετά την έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση του υποκείμενου αιτίου, ωστόσο σε αντίθετη περίπτωση μπορεί να οδηγήσει σε οξεία σκληροσυστασιακή νέκρωση, γεγονός που

συσχετίζεται και με χειρότερη πρόγνωση του ασθενούς. Η οξεία νεφρική βλάβη νεφρικής αιτιολογίας οφείλεται σε παράταση της διάρκειας της προνεφρικής οξείας νεφρικής βλάβης αλλά και στη δράση νεφροτοξικών παραγόντων που μπορούν να προκαλέσουν σωληναριακή βλάβη με άμεσο ή έμμεσο τρόπο (π.χ. ενδοφλέβιο σκιαγραφικό, αντιβιοτικά, αντινεοπλασματικά κ.λπ.). Τέλος, η μετανεφρική οξεία νεφρική βλάβη οφείλεται είτε σε απόφραξη της ουροφόρου οδού, η οποία μπορεί να εντοπίζεται στο ύψος μεταξύ εξωτερικού στομίου ουρήθρας και του αυχένα της ουροδόχου κύστης, στην ουροδόχο κύστη ή στους ουρητήρες είτε σε λειτουργική απόφραξη (π.χ. νευρογενής κύστη). Η διακοπή της ροής των ούρων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της υδροστατικής πίεσης στον ουρητήρα και τη μεταφορά στο σπείραμα και στο διάμεσο νεφρικό χώρο με συνέπεια της μείωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης μεταγενέστερα, εάν η απόφραξη δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως. Το υπερηχογράφημα νεφρών και ουροδόχου κύστεως αποτελεί εξέταση εκλογής για τη διάγνωση, ενώ η τοποθέτηση καθετήρα έχει τόσο διαγνωστική όσο και θεραπευτική αξία. (25,26) Στο Παράρτημα 3 παρουσιάζονται αναλυτικότερα τα αίτια της ONB.

2.3. Χρόνια νεφρική νόσος:

Η χρόνια νεφρική νόσος ορίζεται ως η παρουσία δομικών ή λειτουργικών διαταραχών του νεφρού, οι οποίες είναι παρούσες για μία περίοδο τουλάχιστον τριών μηνών. Τα κριτήρια για τη διάγνωση της ΧΝΝ παρουσιάζονται αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα. (Πίνακας 7) (27)

Κριτήρια για τη διάγνωση της ΧΝΝ (οποιοδήποτε ή όλα τα παραπάνω για μία περίοδο τουλάχιστον 3 μηνών)	
Δείκτες νεφρικής βλάβης	Αλβουμινουρία (ACR > 30 mg/g (\geq 3mg/mmol)) Παθολογικό ίζημα ούρων Εμμένουσα αιματουρία Ηλεκτρολυτικές ή άλλες διαταραχές λόγω σωληναριακών διαταραχών Ιστολογικές ανωμαλίες Ανατομικές ανωμαλίες (απεικόνιση) Ιστορικό μεταμόσχευσης νεφρού
Μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR)	GFR < 60 ml/min/1.73m ² (κατηγορίες GFR G3a-G5)

Πίνακας 7. Κριτήρια διάγνωσης χρόνιας νεφρικής νόσου (27)

Η χρόνια νεφρική νόσος ταξινομείται με βάση την αιτία, το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (στάδια G1-G5) και την παρουσία αλβουμινουρίας ή όχι (στάδια A1-A3). Αυτά τα τρία συστατικά του συστήματος ταξινόμησης είναι καθοριστικά για την αξιολόγηση της σοβαρότητας και του κινδύνου που διατρέχουν αυτοί οι ασθενείς. Παρακάτω παρουσιάζεται το σύστημα ταξινόμησης με βάση το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και αλβουμινουρίας (Πίνακες 8,9)

Κατηγορία GFR	GFR (ml/min/1.73m ²)	Ορολογία
G1	>90	Φυσιολογική ή υψηλή
G2	60-89	Ήπια μειωμένη
G3a	45-59	Ήπια προς μέτρια μειωμένη
G3b	30-44	Μέτρια προς σοβαρά μειωμένη
G4	15-29	Σοβαρά μειωμένη
G5	<15	Τελικού σταδίου

Πίνακας 8. Κατηγορίες GFR στη ΧΝΝ (27)

Κατηγορία	AER (mg/24h)	ACR (mg/g)	Ορολογία
A1	<30	<30	Φυσιολογική με ήπια αυξημένη
A2	30-300	30-300	Μέτρια αυξημένη
A3	>300	>300	Σοβαρά αυξημένη

Πίνακας 9. Κατηγορίες αλβουμινουρίας στη ΧΝΝ (27)

Ο επιπολασμός της ΧΝΝ υπολογίζεται περίπου στο 13% του παγκόσμιου πληθυσμού, ποσοστά τα οποία αυξάνονται ραγδαία εξαιτίας του όλο και αυξανόμενου προσδόκιμου επιβίωσης και της επίπτωσης συννοσηροτήτων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η παχυσαρκία και η υπέρταση. Ωστόσο, παρά τον υψηλό επιπολασμό της και των αντίστοιχων κλινικών και οικονομικών επιπτώσεων παραμένει συχνά αδιάγνωστη μέχρι τα πιο προχωρημένα στάδια, καθώς παραμένει ασυμπτωματική για μεγάλο χρονικό διάστημα. Στα αρχικά στάδια η διάγνωση είναι κυρίως εργαστηριακή καθώς απουσιάζουν τυπικά συμπτώματα. Σε προχωρημένου σταδίου ΧΝΝ μπορεί να αναφερθεί συμπτωματολογία όπως κόπωση, κνησμός του δέρματος, πόνος στα οστά ή στις αρθρώσεις, μυϊκές κράμπες και οιδήματα όπως και από το στάδιο 3 και μεταγενέστερα αρχίζουν να εμφανίζονται και οι διαταραχές οστών μετάλλων, η αναιμία, η υπέρταση και η υπερκαλιαιμία. Η περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας προκαλεί υπερτροφία του σπειράματος, σκλήρυνση και ίνωση, οι οποίες οδηγούν σε σημαντική

μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, εκσεσημασμένη αλβουμινουρία και νεφρική ανεπάρκεια (27)

Η ανεύρεση της αιτίας της ΧΝΝ αποτελεί συχνή κλινική πρόκληση και γενικά ταξινομείται με βάση την παρουσία ή την απουσία συστηματικής νόσου και το σημείο της ανατομικής διαταραχής. Παραδείγματα συστηματικής νόσου περιλαμβάνουν τον σακχαρώδη διαβήτη, αυτοάνοσα νοσήματα, χρόνιες λοιμώξεις, κακοήθειες και γενετικές διαταραχές στις οποίες δεν υπάρχει μόνο νεφρική προσβολή, ενώ οι νεφρικές αιτίες περιλαμβάνουν σπειραματοπάθειες, διάμεσες νεφρίτιδες, αγγειίτιδες και κυστικές/συγγενείς νόσους (π.χ. πολυκυστική νόσος των νεφρών). Η ανεύρεση της αιτίας κατέχει σε αρκετές περιπτώσεις καταλυτικό ρόλο στην πρόγνωση και τη συνολικότερη αντιμετώπιση των ασθενών αυτών. (27,28)

Προς το παρόν, η ΧΝΝ δεν είναι ιάσιμη και η θεραπευτική προσέγγιση βασίζεται σε παρεμβάσεις που στοχεύουν στην επιβράδυνση της νεφρικής και καρδιαγγειακής νόσου, δεδομένου ότι οι επιπλοκές της σχετίζονται με πρόοδο της νεφρικής νόσου και την αυξημένη θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο. Η επίδραση στον τρόπο ζωής μέσω υιοθέτησης προτύπων διατροφής όπως η Μεσογειακή και του περιορισμού του άλατος, της πρωτεΐνης, του καλίου και του φωσφόρου αποτελούν απλές παρεμβάσεις με αποδεδειγμένο όφελος στη μείωση του ρυθμού έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας και της θνητότητας στη ΧΝΝ. Για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου συστήνεται η επιθετική ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της KDIGO συστήνεται η έναρξη στατίνης για όλους τους ασθενείς σε πρώιμα στάδια (στάδιο 1 και 2) άνω των 50 ετών, ενώ σε μεταγενέστερα στάδια συνήθως απαιτείται επιπλέον και η προσθήκη εξετιμίμπης. Για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης η ΑΠ στόχος είναι κάτω από 140/90mmHg για ασθενείς με ΧΝΝ και αρτηριακή υπέρταση και κάτω από 130/80 σε ασθενείς με ΧΝΝ και ΣΔτ2 καθώς και επί παρουσίας αλβουμινουρίας. Για την επίτευξη των στόχων ΑΠ συστήνεται η χρήση των αναστολέων του άξονα (α-MEA, AYA) ως φάρμακα πρώτης γραμμής, καθώς έχει αποδειχθεί η καρδιοπροστατευτική και νεφροπροστατευτική τους δράση, ενώ σε περίπτωση που εμφανιστεί υπερκαλιαιμία μπορεί να συγχρηρηθούν τα νεότερα καλιοδεσμευτικά όπως η πατιρομέρη ή το νατριούχο κυκλοπυριτικό ζιρκόνιο, ώστε να αποφευχθεί η διακοπή ή η τιτλοποίηση των αναστολέων του άξονα. (27)

Ο γλυκαιμικός έλεγχος είναι εξίσου σημαντικός καθώς μπορεί να επιβραδύνει το ρυθμό εξέλιξης της νόσου με τις περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες να συστήνουν έναν στόχο γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης γύρω στο 7%. Στους ασθενείς με ΣΔ και ΧΝΝ χρειάζεται να γίνεται προσαρμογή της δόσης στη νεφρική λειτουργία, ενώ προκρίνεται και η χορήγηση κάποιων κλάσεων φαρμάκων όπως είναι οι SGLT2i και η Φινερερόνη, με την παρουσία πληθώρας μελετών που έχουν αποδείξει το τεράστιο προγνωστικό τους όφελος. (28,29)

Τέλος, όλοι οι ασθενείς με ΧΝΝ πρέπει να αποφεύγουν νεφροτοξικά φάρμακα (π.χ. ΜΣΑΦ, αναστολείς αντλίας πρωτονίων κ.λπ.), ενώ θα πρέπει να προσαρμόζεται και η δοσολογία της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής με βάση τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης για την αποφυγή τοξικότητας. Οι ασθενείς με ΧΝΝ πρέπει να έχουν τακτική παρακολούθηση, η συχνότητα της οποίας ποικίλλει ανάλογα της σοβαρότητας της νόσου και κατά τη διάρκεια της οποίας ελέγχονται τόσο η νεφρική λειτουργία όσο και οι επιπλοκές που δυνητικά μπορεί να εμφανιστούν (π.χ. αναιμία, διαταραχές οστών μετάλλων κ.λπ.). (28)

3. Καρδιονεφρικό σύνδρομο

3.1. Ορισμός και ταξινόμηση:

Ο όρος καρδιονεφρικό σύνδρομο (CRS) περιλαμβάνει όλο το φάσμα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ καρδιάς και νεφρού, στο οποίο η οξεία ή χρόνια δυσλειτουργία του ενός επάγει οξεία ή χρόνια δυσλειτουργία του άλλου οργάνου. Η πρώτη επίσημη προσπάθεια για τον ορισμό του συνδρόμου χρονολογείται το 2004 από την Ομάδα εργασίας του National Heart, Lung and Blood Institute, σύμφωνα με τον οποίο το καρδιονεφρικό σύνδρομο είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης νεφρού και κυκλοφορικού συστήματος, γεγονός που αυξάνει τον κυκλοφορούντα όγκο αίματος και αυτό με τη σειρά του έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση των συμπτωμάτων HF και την εξέλιξη της νόσου. Σε πιο προχωρημένες καταστάσεις, η δυσλειτουργία του καρδιονεφρικού άξονα οδηγεί στο καρδιονεφρικό σύνδρομο, στο οποίο η προσπάθεια για αντιμετώπιση της συμπτωματολογίας συμφόρησης περιορίζεται επιπλέον από την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Το 2008, η Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) εισήγαγε ένα λιγότερο «καρδιο-κεντρικό» ορισμό, διαχωρίζοντας τις μορφές του CRS σε δύο κατηγορίες, τα καρδιονεφρικά και τα νεφροκαρδιακά σύνδρομα, οι οποίες ομαδοποιήθηκαν περαιτέρω σε πέντε συνολικά υποτύπους με βάση την χρονιότητα της νόσου και την αντίστοιχη συμμετοχή οργάνων. Η

ταξινόμηση αυτή χρησιμοποιείται έως και σήμερα και παρουσιάζεται αναλυτικά μαζί με τους κυριότερους μηχανισμούς στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 10) (1,2)

Υπότυπος CRS	Μηχανισμός	Παραδείγματα κλινικών καταστάσεων
Τύπος 1 – Οξύ καρδιονεφρικό σύνδρομο	Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια που οδηγεί σε ONB	Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιογενής καταπληξία
Τύπος 2 – Χρόνιο καρδιονεφρικό σύνδρομο	Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια που οδηγεί σε ΧΝΝ	Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ανεξαρτήτως αιτίου
Τύπος 3 – Οξύ νεφροκαρδιακό σύνδρομο	ONB που οδηγεί σε AHF	Υπερφόρτωση με όγκο, Ουραιμικές μεταβολικές διαταραχές, φλεγμονώδεις διεργασίες
Τύπος 4 – Χρόνιο νεφροκαρδιακό σύνδρομο	ΧΝΝ η οποία οδηγεί σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	Υπερτροφία LV και HF από μυοκαρδιοπάθεια σχετιζόμενη με ΧΝΝ
Τύπος 5 – Δευτεροπαθές CRS	Συστηματική νόσος η οποία οδηγεί σε HF και νεφρική ανεπάρκεια	Αμυλοείδωση, σήψη, κίρρωση, Νόσος Fabry

Πίνακας 10. Ταξινόμηση και μηχανισμοί CRS (1,2)

Σκοπός της παραπάνω ταξινόμησης ήταν η πιο αξιόπιστη και ακριβής παρουσίαση της κλινικής εικόνας των διαφόρων τύπων του συνδρόμου για κλινικούς, θεραπευτικούς και ερευνητικούς σκοπούς. Ωστόσο, η εφαρμογή της ανωτέρω ταξινόμησης στην κλινική πράξη αποτελεί συχνά πρόκληση καθώς σε αρκετές περιπτώσεις είναι δύσκολη η διάκριση μεταξύ του εκλυτικού αιτίου και των επακόλουθων παθοφυσιολογικών διαδικασιών δεδομένου των αλληλοσυνδεόμενων διαδικασιών που συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η καρδιακή ανεπάρκεια, η αθηροσκλήρωση, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η αναιμία και οι διαταραχές του μεταβολισμού του σιδήρου και η χρόνια φλεγμονή. Ένας επιπλέον σημαντικός περιορισμός στην εφαρμογή αυτής της ταξινόμησης στην κλινική πρακτική είναι η συχνή αλληλεπικάλυψη των υποτύπων του CRS όπως και η συχνή μετάβαση από τον ένα υπότυπο στον άλλο κατά την πορεία της νόσου. (2)

3.2. Παθοφυσιολογία:

Οι αιμοδυναμικές μεταβολές που σχετίζονται με την οξεία καρδιακή ανεπάρκεια ίσως έχουν καταλυτικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου. Η αρχική υπόθεση ότι σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, η μειωμένη καρδιακή παροχή έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη νεφρική άρδευση, με επακόλουθο τη νεφρική δυσλειτουργία και την ενεργοποίηση του συμπαθητικού και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης δεν αντικατοπτρίζει πλήρως την πολύπλευρη πολυπλοκότητα του συνδρόμου και εξηγεί μερικώς την παθοφυσιολογία του συνδρόμου. Η παραπάνω άποψη υποστηρίχθηκε και από μελέτες μεγάλης κλίμακας όπως η μελέτη ESCAPE, η οποία δεν ανέδειξε άμεση συσχέτιση μεταξύ των αιμοδυναμικών μεταβολών, όπως αυτές εκτιμήθηκαν με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό και της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς και από την καταγραφή ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry), στην οποία η επίπτωση της αύξησης των τιμών της κρεατινίνης ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο έναντι αυτών με διατηρημένο LVEF. (2) Επιπλέον, η πλειοψηφία των μεταβολών στις τιμές της κρεατινίνης είναι συχνά απόρροια των αιμοδυναμικών μεταβολών που επισυμβαίνουν εντός του σπειράματος, οι οποίες μπορεί σε μεγάλο βαθμό να είναι αναστρέψιμες και καλοήθειες. Σε συμφωνία με την προηγούμενη παραδοχή, η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας που εμφανίζεται συχνά με την επιθετική διούρηση σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια ή με την έναρξη φαρμάκων του άξονα και SGLT2i συνδέεται με καλοήγη πρόγνωση και διαφοροποιείται από τις παραδοσιακές αιτίες της οξείας νεφρικής βλάβης, οι οποίες μπορεί να καταλήξουν σε διαμεσοσωληναριακή ίνωση και χρόνια νεφρική νόσο. (1)

Η αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση και η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση επιπλέον αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες στην ανάπτυξη καρδιονεφρικού συνδρόμου. Η σημαντική αύξηση της κεντρικής φλεβικής και της ενδοκοιλιακής πίεσης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οδηγεί σε μείωση της πίεσης διήθησης με αποτέλεσμα τη μειωμένη ενδαγγειακή ροή εντός των σπειραματικών τριχοειδών, την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και τη μειωμένη αποβολή ούρων. Η παραπάνω θεωρία υποστηρίζεται και από το γεγονός ότι η πίεση του δεξιού κόλπου ήταν ο μόνος αιμοδυναμικός παράγοντας που σχετίστηκε με την αρχική νεφρική δυσλειτουργία σε μια πρόσφατη post-hoc ανάλυση της μελέτης ESCAPE καθώς και από μια μεγάλη μελέτη καρδιαγγειακών ασθενών που υποβλήθηκαν σε δεξιό καρδιακό καθετηριασμό, στους

οποίους η αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση σχετίστηκε με μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και αυξημένη θνησιμότητα από κάθε αιτία. (1,2,30)

Στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου ωστόσο συμμετέχουν και αρκετοί μη αιμοδυναμικοί μηχανισμοί, οι οποίοι επιδεινώνουν την καρδιακή ή νεφρική βλάβη και είναι εξίσου σημαντικοί για την εμφάνιση του CRS. Τέτοιοι μηχανισμοί είναι η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η χρόνια φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και η υπερενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. (2)

Η υπέρμετρη ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και ιδιαίτερα τα υψηλά επίπεδα αγγειοτενσίνης II έχει αποδειχθεί ότι έχουν αρνητικές επιπτώσεις τόσο στην καρδιά όσο και στους νεφρούς. Η αγγειοσυσπαστική δράση της αγγειοτενσίνης II αυξάνει σημαντικά το μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας, ενώ ταυτόχρονα η παρατεταμένη αγγειοσυστολή των στεφανιαίων αρτηριών μπορεί να οδηγήσει σε μυοκαρδιακή ισχαιμία και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ιδιαίτερα μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Η αγγειοτενσίνη II επάγει επίσης την υπερτροφία και την αρνητική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, ενώ ταυτόχρονα προκαλεί ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος με απώτερη συνέπεια την ενεργοποίηση των διαδικασιών του οξειδωτικού στρες, τη νεφρική και καρδιακή ίνωση και την περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής και καρδιακής λειτουργίας. Η νεφρική βλάβη που προκαλείται από την αγγειοτενσίνη II οφείλεται στην αυξημένη συστηματική πίεση καθώς και στην αυξημένη ενδονεφρική αγγειοσύσπαση, η οποία οδηγεί σε μειωμένη αιμάτωση του νεφρικού ιστού και επακόλουθες ισχαιμικές βλάβες. (1,2)

Τα κυκλοφορούντα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως του TNF-α και της IL-6 έχουν άμεση καρδιοτοξική και νεφροτοξική δράση όπως έχει φανεί σε πειραματικά μοντέλα, γεγονός που υποστηρίχτηκε και στην κλινική πρακτική με την ανάδειξη σημαντικά αυξημένων επιπέδων δεικτών φλεγμονής (CRP, IL-6) σε ασθενείς με CRS, ιδιαίτερα σε αυτούς με CRS τύπου 5. (1)

3.3. Τύποι καρδιονεφρικού συνδρόμου:

3.3.1. Καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 1 (Οξύ καρδιονεφρικό σύνδρομο):

Το οξύ καρδιονεφρικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από οξεία επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε οξεία νεφρική βλάβη. Αποτελεί τη

συχνότερη υποκατηγορία στο φάσμα του καρδιονεφρικού συνδρόμου, με επίπτωση που κυμαίνεται από 27% έως 50% του συνόλου των ασθενών με καρδιονεφρικό σύνδρομο και από 10% έως 71% των ασθενών που νοσηλεύονται λόγω οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. (1,3) Η συνύπαρξη χρόνιας νεφρικής νόσου είναι συχνή και συνδέεται με την οξεία νεφρική βλάβη, η οποία μπορεί να θεωρηθεί και ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου θνητότητας στην ομάδα των ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων με έμφραγμα με ανάσπαση του ST διαστήματος και/ή μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. (1,3)

3.3.2. Καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 2:

Το καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 2 χαρακτηρίζεται από προοδευτική χρόνια νεφρική δυσλειτουργία, η οποία προκαλείται από την προϋπάρχουσα χρόνια καρδιακή δυσλειτουργία. Η νεφρική δυσλειτουργία είναι συνήθης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια με ποσοστό εμφάνισης που κυμαίνεται μεταξύ 45% και 63% του συνόλου των ασθενών με χρόνια HF, ενώ αποτελεί και σημαντικό προβλεπτικό παράγοντα θνησιμότητας και θνητότητας. (1,31) Συχνά είναι δύσκολη η ταξινόμηση αυτών των ασθενών, δεδομένου ότι συχνά HF και CKD συνυπάρχουν και είναι αδύνατος πολλές φορές ο προσδιορισμός του ποια από τις δύο συννοσηρότητες πρωτοεμφανίστηκε. Οι κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ενέχονται είναι η μείωση της νεφρικής ροής αίματος, η αυξημένη φλεβική συμφόρηση, η νευροορμονική ενεργοποίηση, η χρόνια φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες. (2,31)

3.3.3. Καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 3:

Το καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 3 χαρακτηρίζεται από οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία οδηγεί σε καρδιακή δυσλειτουργία. Το φάσμα του CRS τύπου 3 περιλαμβάνει την οξεία καρδιακή δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της οξείας απορρύθμισης χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και των καρδιακών αρρυθμιών στα πλαίσια οξείας νεφρικής βλάβης, όπως αυτή ορίζεται από τα κριτήρια RIFLE/AKIN ή τα KDIGO. Η οξεία νεφρική βλάβη αντιπροσωπεύει στην πραγματικότητα έναν ανεξάρτητο καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου για θνητότητα στους νοσηλευόμενους ασθενείς, ειδικά για εκείνους που υποβάλλονται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Η οξεία νεφρική βλάβη εμφανίζεται στο 70% των νοσηλευόμενων ασθενών σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) με τα ποσοστά θνητότητας να φτάνουν έως και 80%. Η οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας παραμένει ο πιο συχνός φαινότυπος καρδιακής δυσλειτουργίας

παγκοσμίως και πλήθος τόσο καρδιακών (π.χ. βαλβιδοπάθειες, κολπική μαρμαρυγή, αρτηριακή υπέρταση) όσο και μη καρδιακών (π.χ. νεφρική δυσλειτουργία, σακχαρώδης διαβήτης κ.λπ.) συννοσηροτήτων συμβάλλει στην εμφάνισή του. Η νεφρική δυσλειτουργία έχει σημαντική επίδραση στη θνητότητα των ασθενών με ADHF με τη θνητότητα να κυμαίνεται από 1.9% σε ασθενείς με ήπια νεφρική νόσο έως 7.6% σε ασθενείς με σοβαρά επιδεινωμένη νεφρική λειτουργία. (1)

3.3.4. Καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 4:

Το καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 4 χαρακτηρίζεται από καρδιαγγειακή συμμετοχή σε ασθενείς που πάσχουν από χρόνια νεφρική νόσο οποιουδήποτε σταδίου. Η χρόνια νεφρική νόσος αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, με τους ασθενείς αυτούς να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, δεδομένα που έχουν επιβεβαιωθεί και από μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες. (1)

3.3.5. Καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 5:

Το καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 5 χαρακτηρίζεται από ταυτόχρονη προσβολή καρδιάς και νεφρού στα πλαίσια συστηματικής νόσου και φλεγμονώδους απόκρισης όπως συμβαίνει για παράδειγμα στη σήψη, σε νόσους του συνδετικού ιστού κ.λπ. Πρόκειται στην πραγματικότητα για δευτεροπαθές καρδιονεφρικό σύνδρομο, το οποίο μπορεί να έχει τόσο οξεία όσο και χρόνια εμφάνιση, ωστόσο λόγω της πρόσφατης περιγραφής της συγκεκριμένης οντότητας δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά δεδομένα. (1)

3.4. Διάγνωση:

Αρκετά μέσα είναι διαθέσιμα για τη διάγνωση του CRS, ωστόσο θα επικεντρωθούμε λόγω της θεματολογίας και του σκοπού της παρούσας διπλωματικής εργασίας στο οξύ καρδιονεφρικό σύνδρομο (ACRS).

3.4.1. Κρεατινίνη ορού (Cr):

Τα αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης αντανακλούν μειωμένη απέκκριση της μέσω των νεφρών, γεγονός που συνεπάγεται και μειωμένο GFR. Παραδοσιακά, η οξεία νεφρική βλάβη σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια ορίζεται ως αύξηση της Cr ίση ή

μεγαλύτερη από 0,3 mg/dl σε σχέση με τη βασική τιμή, η οποία παρατηρείται εντός 48 ωρών ή αύξηση πάνω από μιάμιση φορά εντός 7 ημερών. (32)

Ωστόσο, παρά την ευρεία χρήση της κρεατινίνης στην εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας υπάρχουν κάποιοι σημαντικοί περιορισμοί στην χρήση της. Η κρεατινίνη αντανακλά το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, χωρίς να δύναται να εκτιμηθεί μέσω αυτής η σωληναριακή λειτουργία, γεγονός που θα βοηθούσε στην καλύτερη πρόβλεψη και αντιμετώπιση της οξείας νεφρικής βλάβης. Η αύξηση της κρεατινίνης επισυμβαίνει σχετικά καθυστερημένα μετά από οξεία νεφρική βλάβη με αποτέλεσμα να μη μπορεί να διαγνωστεί και να αντιμετωπιστεί έγκαιρα η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ενώ ταυτόχρονα τα επίπεδα της επηρεάζονται από μια σειρά μεταβλητών όπως η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα και η μυϊκή μάζα, με αποτέλεσμα πολλές φορές να υποεκτιμάται η βαρύτητα της νεφρικής βλάβης δεδομένης και της εκθετικής σχέσης με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, δηλ. μικρή αύξηση της Cr μπορεί να υποδηλώνει σημαντική μείωση του GFR. (1)

3.4.2. Συστατίνη C:

Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω μπορεί να αντικαταστήσει την κρεατινίνη για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης καθώς αποτελεί πιο αξιόπιστο δείκτη, ωστόσο η μέτρησή του δεν είναι ευρεία διαθέσιμη, ενώ ταυτόχρονα και το κόστος υψηλότερο, με αποτέλεσμα να μην αποτελεί εξέταση ρουτίνας. (5) Επιπλέον τα επίπεδα συστατίνης ορού ανευρίσκονται αυξημένα σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, χωρίς να συνυπάρχει νεφρική βλάβη, γεγονός που την καθιστά αναξιόπιστη σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. (3)

3.4.3. Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR):

Όπως έχει ήδη αναφερθεί ο υπολογισμός του GFR παραμένει η μέθοδος εκλογής στην εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Παρόλα αυτά, ο υπολογισμός του GFR σε πραγματικό χρόνο παραμένει μια πρόκληση καθώς η χρήση των εξισώσεων εκτίμησης του GFR έχουν επικυρωθεί όταν η κρεατινίνη βρίσκεται σε σταθερή κατάσταση, γεγονός που καθιστά επιτακτική την ανάγκη για ανεύρεση επιπλέον πιο ακριβών βιοδεικτών. (1,3)

3.4.4. Άλλοι βιοδείκτες:

Πολλοί άλλοι βιοδείκτες έχουν αξιολογηθεί για την ακριβή ανίχνευση της οξείας νεφρικής βλάβης και/ή για την πρόβλεψη της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου, όπως είναι ο NGAL, ο KIM-1 κ.λπ. Παρ' ότι αυτοί οι νέοι βιοδείκτες μπορεί να συμβάλλουν στην

παθοφυσιολογική κατανόηση του συνδρόμου, η χρήση τους στην κλινική πρακτική δεν είναι καλά καθορισμένη, ενώ υπάρχει και ο περιορισμός του υψηλότερου κόστους. (1)

Η αλβουμινουρία καθώς και καρδιακοί βιοδείκτες όπως η υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη και το NT-proBNP μπορεί να μην έχουν άμεση διαγνωστική αξία, ωστόσο εμφανίζουν δυσμενή προγνωστική αξία για την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης και συνδέονται με υψηλότερη επίπτωση καρδιαγγειακού θανάτου, θανάτου από κάθε αιτία και επανεισαγωγών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (1)

3.5. Πρόγνωση:

Η εμφάνιση οξέος καρδιονεφρικού συνδρόμου σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας, ενώ οι ασθενείς αυτοί οδηγούνται συχνότερα σε χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή εμφανίζουν περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής τους λειτουργίας. (4) Οι βασικοί πυλώνες αντιμετώπισης του οξέος καρδιονεφρικού συνδρόμου ομοιάζουν με αυτούς της αντιμετώπισης της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας και επικεντρώνονται στην αποσυμφόρηση με τη χρήση διουρητικών της αγκύλης και/ή συνδυασμού διουρητικών με διαφορετικό μηχανισμό δράσης (π.χ. θειαζιδικά) ή σε ακραίες περιπτώσεις υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με μη ικανοποιητική απόκριση στη διουρητική αγωγή, στην έναρξη των αναστολέων του άξονα, β-αναστολέων και SGLT2i με αποδεδειγμένο όφελος στη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών με HF και CKD καθώς και στη χρήση συσκευών υποβοήθησης της καρδιακής λειτουργίας (π.χ. CRT) με στόχο τη βελτίωση της καρδιακής παροχής. (1)

Σε αυτούς τους ασθενείς ωστόσο, πρέπει πάντα να γίνεται προσπάθεια ερμηνείας του μηχανισμού πρόκλησης της νεφρικής βλάβης καθώς όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω δεν ανευρίσκεται το ίδιο υπόβαθρο σε όλες οι περιπτώσεις οξείας νεφρικής βλάβης και σε κάποιες περιπτώσεις αυτή εμφανίζεται στα πλαίσια αιμοδυναμικών μεταβολών και όχι πραγματικής σπειραματικής ή σωληναριακής βλάβης (π.χ. έναρξη αναστολέων του άξονα), γεγονός που συνδέεται και καλοηθέστερη πρόγνωση. (5)

Μέθοδοι-Σκοπός

1. Σκοπός της μελέτης:

Όπως είναι ήδη γνωστό από τη βιβλιογραφία, η εμφάνιση οξέος καρδιονεφρικού συνδρόμου είναι συχνή μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ υπάρχουν αρκετές αναφορές για τη συσχέτισή του με δυσμενείς κλινικές εκβάσεις. (4,33) Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η ανάδειξη των παραγόντων εκείνων που σχετίζονται με την εμφάνιση του συνδρόμου, η συσχέτιση του με τις κλινικές εκβάσεις των ασθενών καθώς και κατά πόσο η εμφάνιση του συμβάλλει στη συνολική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και την αυξημένη επίπτωση τόσο ενδονοσοκομειακής όσο και θνητότητας έως και 180 ημέρες μετά τη νοσηλεία.

2. Υλικό και μέθοδος:

2.1. Δείγμα της μελέτης:

Δείγμα της μελέτης ήταν οι νοσηλευόμενοι ασθενείς της Καρδιολογικής κλινικής του Βενιζελείου Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΒΓΝΗ) με διάγνωση οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν κατά τη διάρκεια μίας περιόδου 10 μηνών, από τον Φεβρουάριο έως και το Νοέμβριο του 2023.

2.2. Κριτήρια επιλογής του δείγματος:

Όλοι οι συμμετέχοντες πληρούσαν τα κριτήρια του ορισμού της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας όπως αυτός παρουσιάστηκε και παραπάνω, με τη διάγνωση να υποστηρίζεται τόσο από κλινικά κριτήρια (αίσθημα δύσπνοιας-ορθόπνοιας, εύκολη κόπωση, οιδήματα κάτω άκρων, διατεταμένες σφαγίτιδες, μη μουσικοί ήχοι κατά την ακρόαση κ.λπ.) όσο και από εργαστηριακά και απεικονιστικά κριτήρια (αυξημένες τιμές NT-proBNP, κεντρική συμφόρηση στην ακτινογραφία θώρακος κ.λπ.)

2.3. Κριτήρια αποκλεισμού:

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση προ της εισαγωγής στο νοσοκομείο καθώς και ασθενείς για τους οποίους δεν υπήρχαν

επαρκή δεδομένα είτε λόγω ελλιπούς εργαστηριακού και απεικονιστικού ελέγχου είτε λόγω πρώιμης αποχώρησής τους από την Καρδιολογική κλινική του ΒΓΝΗ και αδυναμίας παρακολούθησης της πορείας τους (π.χ. διακομιδή σε πιο εξειδικευμένα κέντρα, ενυπόγραφη αποχώρηση).

2.4. Μεθοδολογία:

Πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης των νοσηλευόμενων ασθενών της Καρδιολογικής κλινικής με διάγνωση οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Τα δεδομένα αντλήθηκαν τόσο από τους φακέλους νοσηλείας των ασθενών όσο και από το ηλεκτρονικό σύστημα «ΠΑΝΑΚΕΙΑ» μέσω του οποίου υπήρχε πρόσβαση στην αγωγή νοσηλείας, στις εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια αυτής όπως επίσης και σε προηγούμενες εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις σε βάθος πενταετίας, οι οποίες όμως έπρεπε να είχαν πραγματοποιηθεί σε δημόσια δομή. Πολλοί εκ των ασθενών αυτών παρακολούθηθηκαν στο τακτικό Καρδιολογικό ιατρείο του ΒΓΝΗ μετά το πέρας της νοσηλείας τους, ενώ με τους υπόλοιπους ασθενείς υπήρξε τηλεφωνική επικοινωνία και παρακολούθηση της πορείας τους μέσω του ηλεκτρονικού συστήματος aMed στο οποίο είναι καταχωρημένο το σύνολο των εργαστηριακών εξετάσεων, των επισκέψεων σε τακτικά ιατρεία και τμήμα επειγόντων περιστατικών όπως και το σύνολο των νοσηλείων με τις αντίστοιχες διαγνώσεις εισόδου και εξόδου στα δημόσια νοσοκομεία της Κρήτης. Τα παραπάνω δεδομένα από την παρακολούθηση των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν για την καταγραφή των καταληκτικών σημείων και του επαναπροσδιορισμού της νεφρικής λειτουργίας, που θα αναλυθεί στη σχετική υποενότητα.

Ως οξύ καρδιονεφρικό σύνδρομο ορίστηκε η οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας στα πλαίσια της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Η οξεία νεφρική βλάβη ορίστηκε με βάση τα κριτήρια KDIGO (βλέπε και παραπάνω) δηλ. αύξηση της κρεατινίνης ορού κατά 0,3 mg/dl ή παραπάνω εντός 48 ωρών, ή αύξηση της τιμής της κρεατίνης πάνω από μιάμιση φορά της βασικής τιμής, η οποία είναι γνωστή ή εκτιμάται να έχει συμβεί εντός των προηγούμενων επτά ημερών.

2.4.1. Προφίλ ασθενών και εργαστηριακές παράμετροι:

Μετά την ένταξη των ασθενών στη μελέτη, καταγράφηκαν βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά (φύλο, ηλικία), χρόνιες συννοσηρότητες όπως αρτηριακή υπέρταση,

σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική νόσος, στεφανιαία νόσος, νόσος αεραγωγών, κολπική μαρμαρυγή, η εμφύτευση ICD και η καπνιστική συνήθεια καθώς και το προηγούμενο λειτουργικό στάδιο κατά NYHA και πιθανοί εκλυτικοί παράγοντες AHF (οξεία ισχαιμία, αρρυθμία, λοίμωξη κ.λπ). Σημειώνεται ότι σε πολλούς ασθενείς μπορεί να συνυπήρχαν παραπάνω από ένας εκλυτικοί παράγοντες AHF. Ως χρόνια νεφρική νόσος ορίστηκε ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) κάτω από 60 ml/min/1.73m², όπως υπολογίστηκε από την εξίσωση CKD-EPI 2021. Επιπλέον καταγράφηκε η χρόνια φαρμακευτική αγωγή για HF (ARNIs, ACEi/AYA, β-αναστολείς, MRAs, SGLT2i, φουροσεμίδα), ενώ έγινε και προσδιορισμός της βασικής τιμής της κρεατινίνης και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης με βάση τις προηγούμενες εργαστηριακές εξετάσεις των ασθενών ώστε να γίνει και η αντίστοιχη ταξινόμηση σε στάδια XNN κατά KDIGO.

Όσον αφορά τον εργαστηριακό έλεγχο καταγράφηκαν τα εξής:

- Κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο:
 - Δείκτες νεφρικής λειτουργίας (Κρεατινίνη ορού, Ουρία ορού), Ηλεκτρολύτες (Κάλιο ορού, Νάτριο ορού, Μαγνήσιο ορού), Γλυκόζη ορού
 - Δείκτες καρδιακής λειτουργίας: NT-proBNP, Υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη I (hs-cTnI)
 - Δείκτες οξείας φάσης: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), Λευκά αιμοσφαίρια (WBC), Λόγος ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα (Neu/Lymph)
 - Προσδιορισμός του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης εισαγωγής με βάση την τιμή κρεατινίνης κατά την είσοδο στο νοσοκομείο και χρησιμοποιώντας την εξίσωση CKD-EPI 2021.
 - Διαφορά κρεατινίνης εισόδου από βασική τιμή κρεατινίνης ($\Delta Cr1$)
- Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας:
 - Τιμές αιμοσφαιρίνης (Hb)
 - Δείκτες θρέψης: Αλβουμίνη (Alb), Ολικά λευκώματα
 - Μεταβολικό προφίλ: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH)
 - Τιμές κρεατινίνης, με καταγραφή της μέγιστης, ελάχιστης τιμής κρεατινίνης καθώς της μέγιστης διαφοράς που σημειώθηκε συγκριτικά με την εισαγωγή (διαφορά μέγιστης με ελάχιστη τιμή Cr)
 - Ελάχιστη και μέγιστη τιμή εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης καθώς και τη διαφορά μεταξύ μέγιστης και ελάχιστης τιμής κατά τη νοσηλεία

- Ταξινόμηση των ασθενών σε στάδιο οξείας νεφρικής βλάβης κατά KDIGO (βλ. Πίνακα 6)

2.4.2. Απεικονιστικές παράμετροι:

Η διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη πραγματοποιήθηκε από τον ίδιο ειδικό χρησιμοποιώντας το μηχάνημα GE Vivid E Series. Προσδιορισμός υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 ωρών νοσηλείας και συγκεκριμένα των εξής παραμέτρων:

- Κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) με βάση της μέθοδο Simpson και ταξινόμηση βάσει του LVEF σε μία εκ των τριών παρακάτω ομάδων (HFpEF, HFmrEF, HFrEF)
- Εκτίμηση διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας με τον προσδιορισμό του λόγου E/E'. Τιμές <8 θεωρούνται φυσιολογικές, ενώ τιμές >15 είναι ενδεικτικές αυξημένων πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας.
- Εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας με τον προσδιορισμό της ταχύτητας της επιμήκους κίνησης στον τριγωνικό δακτύλιο (RV S'). Τιμές ίσες ή πάνω από 10 cm/sec θεωρούνται ενδεικτικές καλής συστολικής λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας.
- Εκτιμώμενη συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας (ePASP) ως δείκτης εκτίμησης των αιμοδυναμικών παραμέτρων της δεξιάς κοιλίας και της πνευμονικής κυκλοφορίας. Τιμές ePASP>35mmHg θεωρούνται ένδειξη παρουσίας πνευμονικής υπέρτασης.

2.4.3. Καταληκτικά σημεία:

Για το σύνολο των ασθενών καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας η ανάγκη για τη χρήση ενδοφλέβιων ινóτροπων και αγγειοσυσπαστικών, η ανάγκη για υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, ο συνολικός αριθμός των θανάτων, ενώ επιπλέον για τους επιβιώσαντες ασθενείς εντός νοσηλείας οι συνολικές ημέρες παραμονής τους στο νοσοκομείο. Στη συνέχεια έγινε καταγραφή του συνολικού αριθμού των θανάτων εντός 3 και 6 μηνών από την αρχική εισαγωγή στο νοσοκομείο, ενώ για τους επιβιώσαντες ασθενείς προσδιορίστηκαν επιπλέον ο συνολικός αριθμός των επισκέψεων στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, ο συνολικός αριθμός επανανοσηλείων για όλες τις αιτίες και λόγω οξείας καρδιακής ανεπάρκειας καθώς και η ανάγκη υποκατάστασης της νεφρικής

λειτουργίας για τις ίδιες χρονικές περιόδους. Τέλος προσδιορίστηκε για τους επιβιώσαντες ασθενείς μετά από διάστημα 6 μηνών από την αρχική νοσηλεία η νέα βασική τιμή κρεατινίνης και ρυθμού σπειραματικής διήθησης, συνοδευόμενα από το αντίστοιχο νέο στάδιο κατά KDIGO με σύγκριση των δύο (αρχική βασική τιμή και τιμή μετά από 6 μήνες) για να εξεταστεί το ενδεχόμενο της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας.

Ως πρωτογενή καταληκτικά σημεία ορίστηκαν ο θάνατος (εντός νοσηλείας, 3 μήνες, 6 μήνες) και η ανάγκη υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (εντός νοσηλείας, 3 μήνες, 6 μήνες). Ως δευτερογενή καταληκτικά σημεία ορίστηκαν η επισκεψιμότητα στο ΤΕΠ, ο αριθμός επανανοσηλειών στους 3 και 6 μήνες για τους επιβιώσαντες καθώς και η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας στους 6 μήνες (επίδεινωση σταδίου κατά KDIGO).

2.4.4. Στατιστική ανάλυση:

Τα συλλεχθέντα δεδομένα καταχωρήθηκαν σε αρχείο excel και ακολούθησε η στατιστική ανάλυση με την χρήση του στατιστικού πακέτου IBM SPSS (version 29). Οι συνεχείς μεταβλητές εξετάστηκαν για την κανονικότητα της κατανομής με το τεστ Kolmogorov-Smirnov παράλληλα με την επισκόπηση των p-p plots. Οι ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούσαν κανονική κατανομή παρουσιάστηκαν ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση, ενώ στην περίπτωση μη κανονικής κατανομής αυτές παρουσιάστηκαν ως διάμεση τιμή και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR). Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων λόγω μη κανονικής κατανομής κάποιων μεταβλητών (π.χ. τιμές τροπονίνης και NT-proBNP), αυτές μετατράπηκαν σε τυπικές τιμές (z-score). Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως συχνότητες και ποσοστά.

Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών που ακολουθούσαν κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε το student's t-test, ενώ στην περίπτωση μη κανονικής κατανομής χρησιμοποιήθηκε το Mann-Whitney U test. Οι κατηγορικές μεταβλητές ελέγχθηκαν με το chi-square (χ^2) τεστ με δημιουργία πινάκων 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 (AUROC) για επιλεγμένες μεταβλητές και χρησιμοποιώντας τον Youden index εντοπίστηκαν τα ιδανικά όρια για τις συνεχείς μεταβλητές και ακολούθως προσδιορίστηκε η ευαισθησία και η ειδικότητα. Τέλος, χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση συνδιακύμανσης (ANCOVA) για τη διερεύνηση της

επίδρασης επιλεγμένων παραμέτρων (π.χ. καρδιονεφρικό σύνδρομο, στάδιο ΧΝΝ) πάνω σε καταληκτικά σημεία όπως η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας στο 6μηνο. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε η τιμή $p \leq 0.05$.

2.4.5. Δεοντολογία της μελέτης:

Οι προδιαγραφές και στόχοι της μελέτης ακολουθούν τις ηθικές κατευθύνσεις της Διακήρυξης του Ελσίνκι του 1975 και συμβαδίζουν με τις αρχές του Γενικού Κανονισμού περί Προστασίας των Προσωπικών Δεδομένων (GDPR). Η παρούσα μελέτη έλαβε έγκριση και από την επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Βενιζελείου Γ.Ν. Ηρακλείου για την πραγματοποίησή της.

Αποτελέσματα

1. Χαρακτηριστικά του δείγματος:

1.1. Γενικά χαρακτηριστικά:

Συνολικά 218 ασθενείς συμπεριελήφθησαν στη μελέτη με την πλειοψηφία να είναι άνδρες (53.2%) και η διάμεση ηλικία του δείγματος τα 82 έτη. Οι συχνότερες συννοσηρότητες ήταν η αρτηριακή υπέρταση (89%), η κοιλιακή μαρμαρυγή (61%), η χρόνια νεφρική νόσος (55.5%) και ο σακχαρώδης διαβήτης (45%). Όσον αφορά τη λειτουργική κλάση κατά ΝΥΗΑ, η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών ήταν κλάσης III (63.8%), ενώ όσον αφορά τη σταδιοποίηση της ΧΝΝ κατά KDIGO περίπου το 90% των ασθενών ήταν σταδίου 2 και 3. (Διάγραμμα 1) Περίπου οι μισοί ασθενείς εμφάνιζαν διατηρημένη συστολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας και ελάμβαναν ήδη αναστολείς του άξονα και φουροσεμίδη.

Η μέση τιμή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης κατά την εισαγωγή ήταν 57 ml/min/1.73m² και σχεδόν οι μισοί ασθενείς εμφάνισαν οξύ καρδιονεφρικό σύνδρομο (51.3%) κατά τη νοσηλεία τους. Στους παρακάτω πίνακες απεικονίζονται οι συχνότητες των συννοσηροτήτων, η ταξινόμηση της λειτουργικής κλάσης κατά ΝΥΗΑ, η σταδιοποίηση της ΧΝΝ κατά KDIGO, η λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή για HF και οι εργαστηριακές και απεικονιστικές παράμετροι κατά την εισαγωγή. (Πίνακες 11,12)

Στο 17% των ασθενών χορηγήθηκαν ινóτροπα και αγγειοσυσπαστικά κατά τη νοσηλεία, με το 2% να καταλήγει σε νεφρική υποκατάσταση εντός νοσηλείας, ποσοστό που ανήλθε στο 5.7% εντός 6 μηνών από την αρχική νοσηλεία. Το ποσοστό ενδονοσοκομειακής

θνητότητας ήταν 5.5%, ενώ στους 6 μήνες το 1/5 των αρχικών ασθενών είχε αποβιώσει. Η μέση παραμονή στο νοσοκομείο για τους επιβιώσαντες ασθενείς ήταν 7 ημέρες, με το 55.7% των ασθενών να επισκέπτεται έστω μία φορά το ΤΕΠ τους επόμενους 6 μήνες και το 1/5 των ασθενών να επανεισάγεται λόγω οξείας καρδιακής ανεπάρκειας στο ίδιο χρονικό διάστημα. Μετά από επαναπροσδιορισμό της νέας βασικής τιμής Cr στους 6 μήνες, η διάμεση τιμή του eGFR ήταν 50 ml/min/1.73m², με το 37.2% των επιβιωσάντων ασθενών να έχει εμφανίσει επιδείνωση του σταδίου ΧΝΝ κατά KDIGO, με την πλειοψηφία ωστόσο να παραμένει σε στάδιο 2 και 3. (Διάγραμμα 2, Πίνακας 13)

Όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 14) υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των σταδίων κατά την εισαγωγή και μετά από 6 μήνες με τους ασθενείς των ανωτέρων σταδίων ΧΝΝ ($\geq 3A$) να εμφανίζουν επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με τους ασθενείς κατώτερων σταδίων ($< 3A$).

1.2. Χαρακτηριστικά ασθενών με βάση την εμφάνιση ACRS:

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η πλειοψηφία των ασθενών και συγκεκριμένα οι 112 από τους 218 ασθενείς εμφάνισαν ACRS κατά τη νοσηλεία τους. Στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα δημογραφικά στοιχεία και τις συννοσηρότητες μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών εμφανίστηκαν στην ηλικία, τη συχνότητα συνύπαρξης χρόνιας νεφρικής νόσου, τη λειτουργική τάξη κατά NYHA και τη σταδιοποίηση της ΧΝΝ κατά KDIGO. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς με ACRS ήταν μεγαλύτερης ηλικίας (82 έτη vs 79 έτη, $p=0.014$), με υψηλότερη συχνότητα συνύπαρξης ΧΝΝ (69.6% vs 40.6%, $p<0.001$), ενώ η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου αυξανόταν συναρτήσει της λειτουργικής κλάσης κατά NYHA και του σταδίου ΧΝΝ. (Πίνακας 11, Διάγραμμα 3)

Οι ασθενείς με AHF που είχαν ως κύριο εκλυτικό παράγοντα την αρρυθμία (συχνότερα κοιλική μαρμαρυγή) εμφάνιζαν μικρότερη συχνότητα επιδείνωσης της νεφρικής τους λειτουργίας (17.9% vs 30.2%, $p=0.033$), ενώ η αδυναμία προσδιορισμού του εκλυτικού αιτίου, γεγονός αποδιδόμενο πολλές φορές σε πρόοδο νόσου εμφάνισε σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση ACRS (28.6% vs 10.4%, $p<0.001$).

Όσον αφορά τον εργαστηριακό έλεγχο οι ασθενείς με ACRS εμφάνιζαν χαμηλότερες τιμές βασικής τιμής GFR (50 ml/min/1.73m² vs 66.5 ml/min/1.73m², $p<0.001$) και εισόδου (48.3 ml/min/1.73m² vs 66 ml/min/1.73m², $p<0.001$), όπως και υψηλότερες τιμές NT-

proBNP (7625 pg/ml vs 5237 pg/ml, p=0.003), ουρίας (68.5 mg/dl vs 48 mg/dl, p<0.001) και χαμηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης (11.3 g/dl vs 11.8 g/dl, p=0.019).

Επιπλέον στον πίνακα 13 αναγράφονται οι μέγιστες και ελάχιστες τιμές Cr και eGFR κατά τη διάρκεια της νοσηλείας καθώς και οι μέγιστες μεταβολές εντός αυτής, όλες συνοδευόμενες από στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Δε σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών όσον αφορά τις υπερηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους, τη λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή για HF, τους δείκτες φλεγμονής και μυοκαρδιακής βλάβης, τις τιμές ηλεκτρολυτών και τις υπόλοιπες συννοσηρότητες που μελετήθηκαν. (Πίνακας 11, 12)

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΣΥΝΟΛΟ (n=218)	ACRS(+) (n=112)	ACRS (-) (n=106)	p-value
Δημογραφικά χαρακτηριστικά				
Άρρεν φύλο	116 (53.2%)	62 (55.4%)	54 (50.9%)	0.514
Ηλικία > 75 έτη	161 (73.9%)	90 (80.4%)	71 (67%)	0.025
Ηλικία	82 (74-86)	82 (78-87)	79 (71-86)	0.014
Βασικές συννοσηρότητες				
Κολπική μαρμαρυγή	133 (61%)	67 (59.8%)	66 (62.3%)	0.712
Σακχαρώδης διαβήτης	98 (45%)	54 (48.2%)	44 (41.5%)	0.320
Αρτηριακή υπέρταση	194 (89%)	99 (88.4%)	95 (89.6%)	0.772
Νόσος αεραγωγών	68 (31.2%)	36 (32.1%)	32 (30.2%)	0.756
ICD	9 (4.1%)	5 (4.5%)	4 (3.8%)	0.798
Καπνιστική συνήθεια	25 (11.5%)	13 (11.6%)	12 (11.3%)	0.947
Κατηγοριοποίηση LVEF				
≤40%	85 (39%)	48 (42.9%)	37 (34.9%)	0.229
41%-49%	27 (12.4%)	10 (8.9%)	17 (16%)	0.149
≥50%	106 (48.6%)	54 (48.2%)	52 (49.1%)	0.901
Χρόνια νεφρική νόσος	121 (55.5%)	78 (69.6%)	43 (40.6%)	<0.001
Στάδιο ΧΝΝ κατά KDIGO				
1	20 (9.2%)	6 (5.35%)	14 (13.2%)	< 0.001
2	78 (35.8%)	28 (25%)	50 (47.2%)	
3A	64 (29.3%)	35 (31.25%)	29 (27.4%)	
3B	44 (20.2%)	32 (28.6%)	12 (11.3%)	
4	12 (5.5%)	11 (9.8%)	1 (0.9%)	
Στάδιο κατά NYHA				
2	45 (20.6%)	14 (12.5%)	31 (29.2%)	< 0.001
3	139 (63.8%)	73 (65.2%)	66 (62.3%)	
4	34 (15.6%)	25 (22.3%)	9 (8.5%)	
Εκλυτικοί παράγοντες AHF				
Οξεία ισχαιμία	23 (10.6%)	14 (12.5%)	9 (8.5%)	0.335
Αρρυθμία	52 (23.9%)	20 (17.9%)	32 (30.2%)	0.033
Λοίμωξη	40 (18.3%)	20 (17.9%)	20 (18.9%)	0.847
Υγιεινοδιαιτητικές παρεκτροπές	47 (21.6%)	23 (20.5%)	24 (22.6%)	0.706
Μη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή	30 (13.8%)	13 (11.6%)	17 (16%)	0.343
Αρρυθμιστή ΑΠ	35 (16.1%)	15 (13.4%)	20 (18.9%)	0.271

Άγνωστος	43 (19.7%)	32 (28.6%)	11 (10.4%)	<0.001
Χρόνια φαρμακευτική αγωγή HF				
ARNI	9 (5.7%)	3 (2.7%)	6 (5.7%)	0.269
ACEi/ARB	107 (49.1%)	57 (50.9%)	50 (47.2%)	0.583
Β-αναστολέας	133 (61%)	69 (61.6%)	64 (60.4%)	0.852
MRA	51 (23.4%)	29 (25.9%)	22 (20.8%)	0.370
SGLT2i	34 (15.6%)	16 (14.3%)	18 (17%)	0.584
Φουροσεμίδα	115 (52.8%)	61 (54.5%)	54 (50.9%)	0.603
Δόση φουροσεμίδης	20 (0-40)	30 (0-55)	20 (0-40)	0.345
Επιπλοκές εντός νοσηλείας – Θνητότητα έως και 6 μήνες				
Χρήση ινοτρόπων/ αγγειοσπαστικών	39 (17.9%)	34 (30.4%)	5 (4.7%)	< 0.001
Στάδια ONB κατά KDIGO				
0	106 (48.6%)	0 (0%)	106 (100%)	<0.001
1	94 (43.1%)	94 (83.9%)	0 (0%)	
2	13 (6%)	13 (11.6%)	0 (0%)	
3	5 (2.3%)	5 (4.5%)	0 (0%)	
Ημέρες νοσηλείας [n=206]	7 (5-10)	8 (6-12)	6 (5-8)	<0.001
Ανάγκη για RRT	4 (1.8%)	4 (3.6%)	0 (0%)	0.05
Θάνατος (όλες οι αιτίες)	12 (5.5%)	10 (8.9%)	2 (1.9%)	0.023
Θάνατος (καρδιαγγειακά)	8 (3.7%)	6 (5.4%)	2 (1.9%)	0.173
Θάνατος στους 3 μήνες	28 (12.8%)	22 (19.6%)	6 (5.7%)	0.002
Θάνατος στους 6 μήνες	44 (20.2%)	32 (28.6%)	12 (11.3%)	0.002

Πίνακας 11. Δημογραφικά χαρακτηριστικά, συννοσηρότητες, χρόνια φαρμακευτική αγωγή και καταληκτικά σημεία εντός νοσηλείας στο σύνολο καθώς και βάσει της εμφάνισης ACRS

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΣΥΝΟΛΟ (n=218)	ACRS (+) (n=112)	ACRS (-) (n=106)	p-value
Εργαστηριακά εισαγωγής				
GFR (ml/min/1.73m ²)	57 ± 21.5	48.3 ± 20	66 ± 19	<0.001
Cr (mg/dl)	1.14 (0.94-1.49)	1.36 (0.86-1.78)	1.02 (0.86-1.22)	<0.001
Baseline Cr (mg/dl)	1.1 (0.9-1.4)	1.2 (1-1.6)	1 (0.9-1.22)	<0.001
Baseline GFR (ml/min/1.73m ²)	56 (44-78)	50 (39-64.75)	66.5 (54-80)	<0.001
Ουρία (mg/dl)	56.5 (44-85)	68.5 (50 -103.5)	48 (40-63)	<0.001
NT-proBNP (pg/ml)	5972 (3126-11345)	7625 (3662-14898)	5237 (2797-8974)	0.003
Τροπονίνη I (pg/ml)	26.6 (13.13-68)	31.29 (14.77-94.73)	24.7 (12.53-51.67)	0.164
CRP (mg/dl)	0.9 (0.4-2.125)	1.3 (0.4-2.5)	0.7 (0.4-2)	0.053
WBC (x10 ⁶ /μL)	8.3 (6.6-11.125)	8.65 (6.61-11.6)	8.1 (6.6-10.5)	0.444
Neu/Lymph (NLR)	4.2 (2.93- 6.62)	4.3 (3.15-6.84)	4.13 (2.83-6.06)	0.284
Γλυκόζη (mg/dl)	135 (110-185)	137 (115-187)	131.5 (108-185)	
Νάτριο (mEq/L)	139 (137-141)	139 (136-141)	139 (138-141)	0.057
Κάλιο (mEq/L)	4.53 ± 0.59	4.56 ± 0.61	4.5 ± 0.58	0.476
Μαγνήσιο (mg/dl)	1.94 (1.76-2.15)	1.97 (1.79-2.15)	1.92 (1.75-2.13)	0.358
Εργαστηριακά νοσηλείας:				
HbA1c (%)	6 (5.6-6.8)	6.1 (5.6-6.9)	5.9 (5.6-6.62)	0.246
Hb (g/dl)	11.6 ± 1.8	11.3 ± 1.8	11.8 ± 1.8	0.019
Αλβουμίνη (g/dl)	4 (3.8-4.2)	4 (3.8-4.3)	4 (3.8-4.2)	0.949
Ολικά λευκώματα (g/dl)	6.7 (6.4-7.2)	6.7 (6.3-7.2)	6.8 (6.4-7.2)	0.770

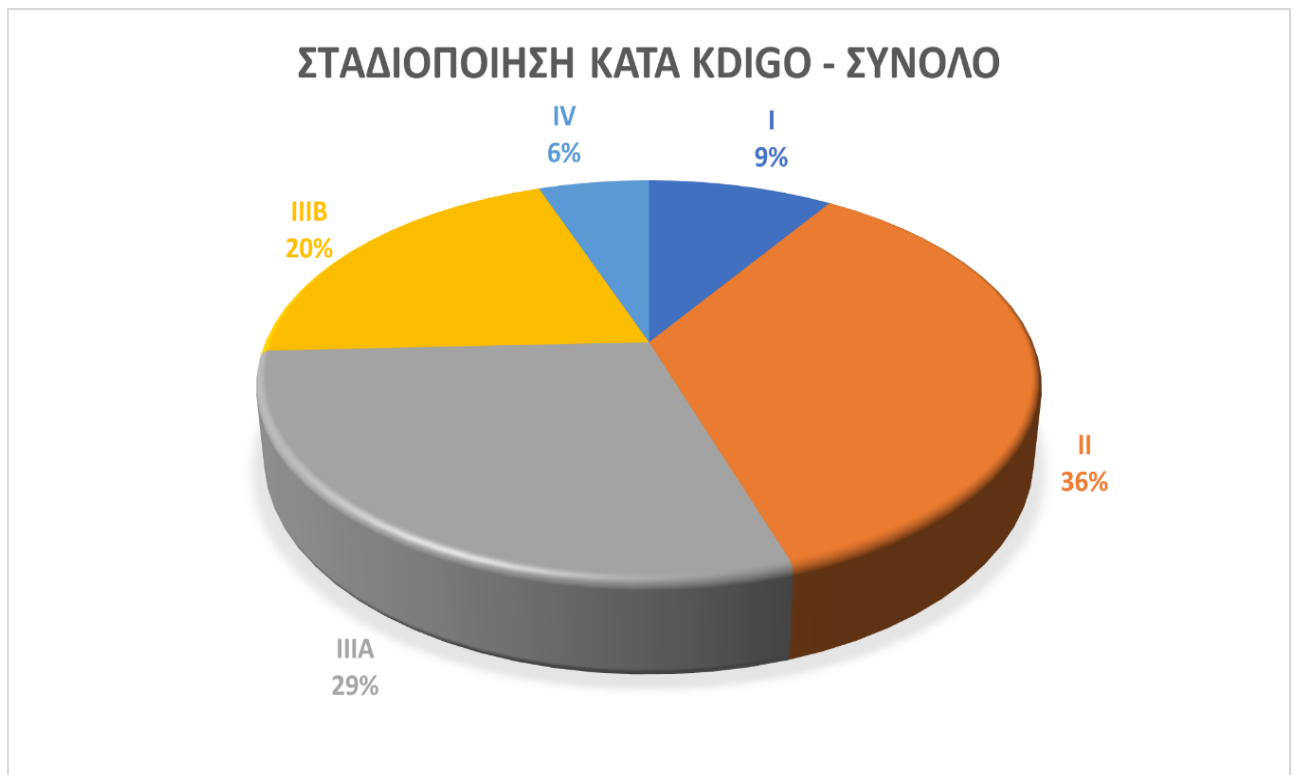
TSH (mU/L)	1.24 (0.72-2.16)	1.42 (0.72-2.22)	1.17 (0.72-2.09)	0.567
Υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες				
LVEF (%)	45 (30-55)	45 (25-55)	45 (30-55)	0.276
ePASP (mmHg)	40 (35-50)	40 (35-50)	40 (35-55)	0.437
E/E'	15 (12-20)	15 (12-20)	14.5 (12-20.5)	0.846
RV S'	10.5 (9-12)	11 (9-12)	10.5 (9-12)	0.807

Πίνακας 12. Εργαστηριακές εξετάσεις και υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες στο σύνολο καθώς και βάσει της εμφάνισης ACRS

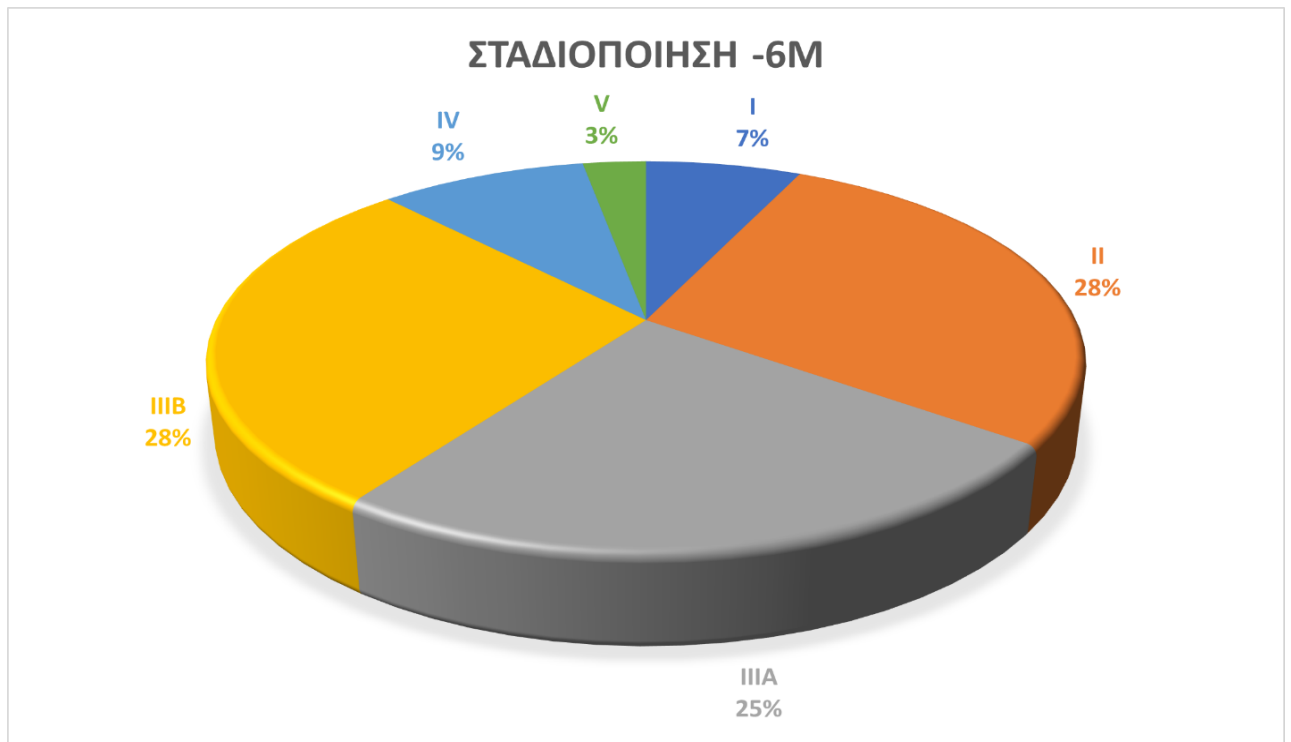
Νεφρική λειτουργία εντός νοσηλείας

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΣΥΝΟΛΟ (n=218)	ACRS (+) (n=112)	ACRS (-) (n=106)	p-value
Max Cr (mg/dl)	1.5 (1.15-2)	1.92 (1.58-2.53)	1.17 (1-1.4)	<0.001
Min eGFR (ml/min/1.73m ²)	42 (28-57.25)	29.5 (23-38.75)	55 (46-65.25)	<0.001
Min Cr (mg/dl)	1.05 (0.87-1.35)	1.18 (0.93-1.55)	0.96 (0.8-1.14)	<0.001
Max eGFR (ml/min/1.73m ²)	63.5 ± 22	56 ± 21.8	71 ± 19.5	<0.001
ΔCr (mg/dl)	0.37 (0.21-0.66)	0.64 (0.44-0.98)	0.21 (0.14-0.29)	<0.001
ΔGFR (ml/min/1.73m ²)	17 (10-26)	22 (13-33)	12.5 (7-20)	<0.001
ΔCr1 [admission-baseline] (mg/dl)	0.03 (-0.042-0.18)	0.09 (-0.02-0.315)	-0.01 (-0.08-0.08)	<0.001
Admission ΔCr [Admission Cr - Min Cr ≥ 0.3 mg/dl]	37 (17%)	31 (27.7%)	6 (5.7%)	<0.001

Πίνακας 13. Τιμές Cr και eGFR βάσει της εμφάνισης ACRS εντός νοσηλείας



Διάγραμμα 1. Σταδιοποίηση ΧΝΝ κατά KDIGO βάσει της βασικής τιμής Cr προ της νοσηλείας



Διάγραμμα 2. Σταδιοποίηση XNN κατά KDIGO μετά από επαναπροσδιορισμό της βασικής τιμής Cr σε 6 μήνες

Καταλυτική ωστόσο ήταν η συνεισφορά του ACRS ως παράγοντας κινδύνου για τα καταληκτικά σημεία που μελετήθηκαν καθώς η εμφάνιση ACRS εμφάνιζαν υψηλότερη επίπτωση θνητότητας τόσο ενδονοσοκομειακά όσο και 6 μήνες αργότερα. Η χρήση αγγειοδραστικών φαρμάκων όπως τα ινότροπα και τα αγγειοσυσπαστικά ήταν συχνότερη σε ασθενείς με ACRS (30.4% vs 4.7%, $p < 0.001$), με τους επιβιώσαντες ασθενείς με ACRS να παραμένουν περισσότερες ημέρες στο νοσοκομείο (8 vs 6, $p < 0.001$), να εμφανίζουν συχνότερα επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας μετά από 6 μήνες (42.5% vs 24.5%, $p < 0.001$) καθώς και υψηλότερη επίπτωση ανάγκης RRT μετά από 3 μήνες (5.6% vs 0%, $p = 0.017$) και ανάγκης επαναανοσηλείας για όλες τις αιτίες μετά από 6 μήνες (51.2% vs 29.8%, $p = 0.004$), όχι όμως και για AHF. (Πίνακας 14)

Έκβαση όλες επιβιώσαντες

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΣΥΝΟΛΟ	ACRS (+)	ACRS (-)	p-value
Έως και 3 μήνες (n=190)	n=190	n=90	n=100	
Επίσκεψη στο ΤΕΠ	88 (46.3%)	53 (58.9%)	35 (35%)	< 0.001
Αριθμός επισκέψεων στο ΤΕΠ	0 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-1)	0.001
Επανανοσηλεία (όλες οι αιτίες)	64 (33.7%)	35 (38.9%)	29 (29%)	0.150

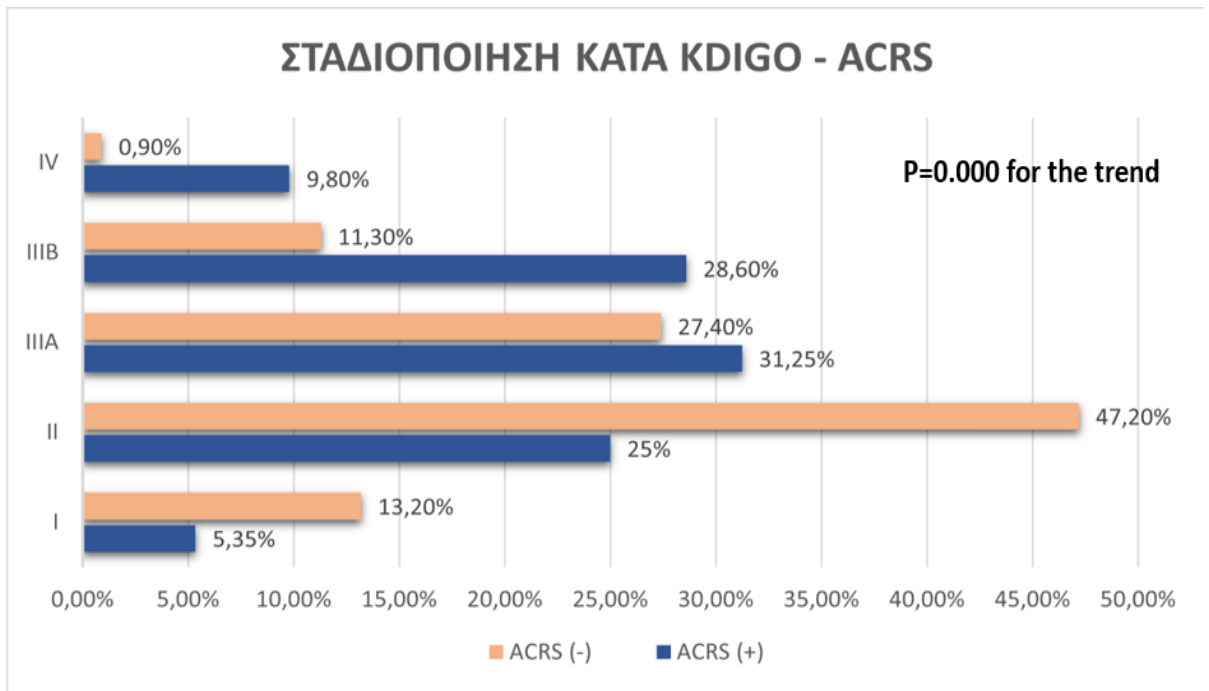
Αριθμός επανανοσηλειών (όλες οι αιτίες)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.059
Επανανοσηλεία λόγω AHF	33 (17.4%)	17 (18.9%)	16 (16%)	0.600
RRT	5 (2.6%)	5 (5.6%)	0 (0%)	0.017
Έως και 6 μήνες (n=174)	n=174	n=80	n=94	
Επίσκεψη στο ΤΕΠ	97 (55.7%)	50 (62.5%)	47 (50%)	0.098
Αριθμός επισκέψεων στο ΤΕΠ	1 (0-2)	1 (0-2)	0.5 (0-2)	0.059
Επανανοσηλεία (όλες οι αιτίες)	69 (39.7%)	41 (51.2%)	28 (29.8%)	0.004
Αριθμός επανανοσηλειών (όλες οι αιτίες)	0 (0-1)	0.5 (0-2)	0 (0-1)	0.005
Επανανοσηλεία λόγω AHF	35 (20.1%)	17 (21.3%)	18 (19.1%)	0.730
Στάδιο ΧΝΝ κατά KDIGO				
1	12 (6.9%)	3 (3.75%)	9 (9.6%)	< 0.001
2	49 (28.2%)	13 (16.25%)	36 (38.3%)	
3A	43 (24.7%)	15 (18.75%)	28 (29.8%)	
3B	49 (28.2%)	30 (37.5%)	19 (20.2%)	
4	16 (9.2%)	14 (17.5%)	2 (2.1%)	
5	5 (2.8%)	5 (6.25%)	0 (0%)	
Επιδείνωση σταδίου ΧΝΝ	57 (32.8%)	34 (42.5%)	23 (24.5%)	0.012
Νέο baseline Cr (mg/dl)	1.39 ± 0.4	1.64 ± 0.77	1.19 ± 0.39	< 0.001
Νέο baseline GFR (ml/min/1.73m ²)	50 (36-66)	41 (30-56.75)	59 (45-74)	< 0.001
ΔGFR (6M – BASELINE)	-8 ± 11	-10 ± 13	-7 ± 9	0.03
RRT	10 (5.7%)	7 (8.8%)	3 (3.2%)	0.116

Πίνακας 14. Έκβαση του συνόλου των ασθενών καθώς και με βάση την εμφάνιση ACRS στους 3 και 6 μήνες

BASELINE -ΕΙΣΑΓΩΓΗ

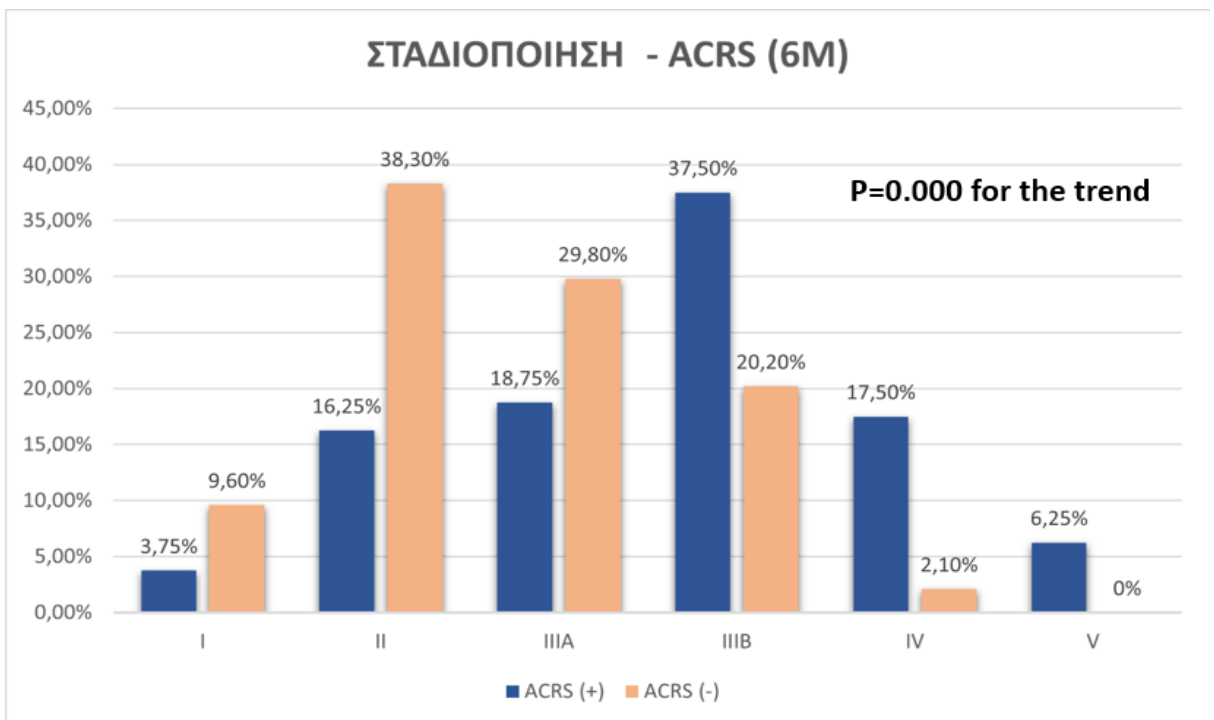
ΜΕΤΑ ΑΠΟ 6 ΜΗΝΕΣ	1	2	3A	3B	4
1	12 (66.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
2	4 (22.2%)	44 (68.8%)	1 (1.9%)	0 (0%)	0 (0%)
3A	1 (5.6%)	13 (20.3%)	29 (55.8%)	0 (0%)	0 (0%)
3B	1 (5.6%)	4 (6.3%)	21 (40.4%)	23 (67.6%)	0 (0%)
4	0 (0%)	2 (3.1%)	1 (1.9%)	8 (23.5%)	5 (83.3%)
5	0 (0%)	1 (1.6%)	0 (0%)	3 (8.8)	1 (16.7%)
P=0.000 (Trend)					

Πίνακας 15. Σταδιοποίηση κατά KDIGO μετά από 6 μήνες συγκριτικά με την αρχική ταξινόμηση



Διάγραμμα 3. Σταδιοποίηση κατά KDIGO κατά την εισαγωγή βάσει της εμφάνισης ACRS

Στο διάγραμμα 4 απεικονίζεται η ταξινόμηση των ασθενών σε στάδια ΧΝΝ κατά KDIGO μετά τον επαναπροσδιορισμό της βασικής τιμής της κρεατινίνης, όπου και απεικονίζεται η επίδραση του ACRS στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, με αποτέλεσμα και την ταξινόμηση σε πιο προχωρημένο στάδιο ΧΝΝ.



Διάγραμμα 4. Σταδιοποίηση κατά KDIGO μετά από 6 μήνες βάσει της εμφάνισης ACRS

2. Προβλεπτικοί παράγοντες ACRS:

Για τους προβλεπτικούς παράγοντες της εμφάνισης ACRS μετά από διενέργεια πολυπαραγοντικής ανάλυσης, η οποία συμπεριέλαβε την ηλικία, τις τιμές Cr εισόδου, NT-proBNP, αιμοσφαιρίνης, τη διαφορά Cr εισόδου από τη βασική τιμή, το στάδιο XNN κατά KDIGO και τη κλάση κατά NYHA αναδείχθηκαν η διαφορά της κρεατινίνης εισόδου από τη βασική τιμή (OR 3.53, 95% CI 2.02-6.18, $p < 0.001$) και το στάδιο XNN κατά KDIGO (OR 2.30, 95% CI 1.64-3.23, $p < 0.001$) ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ACRS. (Πίνακας 16)

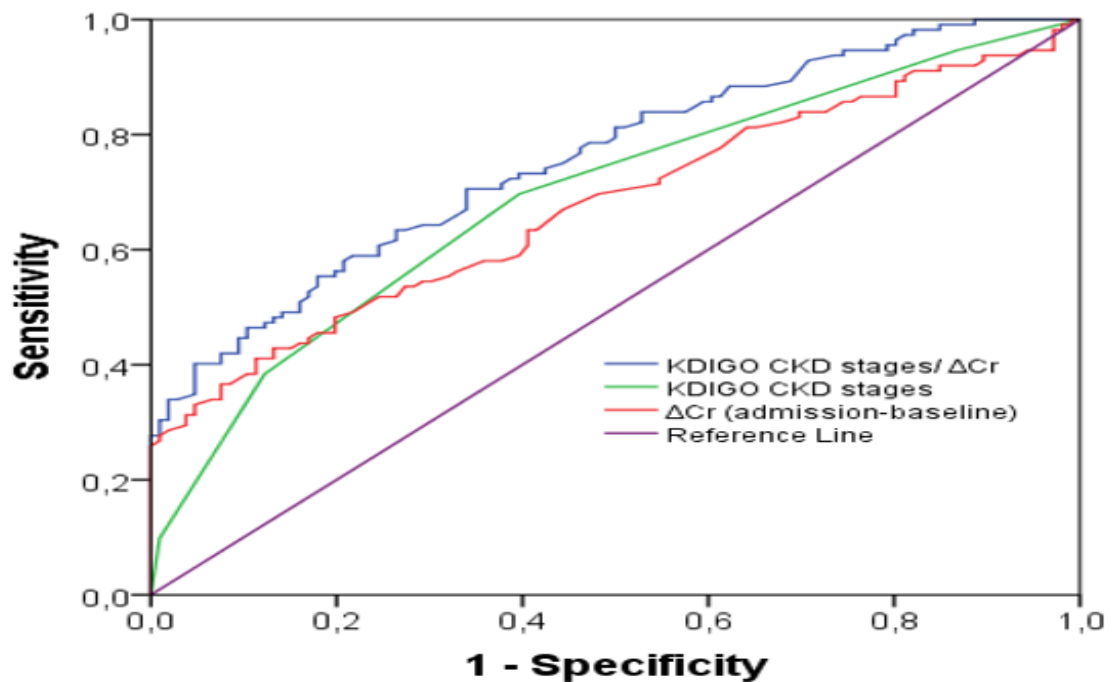
Παράγοντας	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Ηλικία (1 έτος)	1.04	1.01-1.07	0.020	-	-	-
ΣΤΑΔΙΟ XNN KDIGO (1 στάδιο)	2.10	1.56-2.83	0.000	2.30	1.64-3.23	0.000
NYHA (1 στάδιο)	2.47	1.52-4.03	0.000			
$\Delta Cr1$ [ΕΙΣΑΓΩΓΗ-BASELINE] (1 SD)	2.898	1.81-4.63	0.000	3.53	2.02-6.18	0.000
NT-proBNP (pg/ml) (1 SD)	1.71	1.23-2.37	0.001			
Cr εισαγωγής (1 mg/dl)	11.37	4.72-23-84	0.000			
Hb (1 g/dl)	0.84	0.72-0.97	0.020	-	-	-

Πίνακας 16. Προβλεπτικοί παράγοντες εμφάνισης ACRS

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε καμπύλη ROC για το στάδιο XNN κατά KDIGO, τη διαφορά μεταξύ Cr εισαγωγής και βασικής τιμής ($\Delta Cr1$) και το συνδυασμό τους και υπολογίστηκε το εμβαδόν κάτω από τη καμπύλη. (Πίνακας 17, Διάγραμμα 5) Ο συνδυασμός σταδίου XNN κατά KDIGO και της $\Delta Cr1$ έδειξαν την καλύτερη απόδοση για την πρόβλεψη της εμφάνισης ACRS, καθώς απέδωσε την υψηλότερη τιμή (0.757) της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUROC), ενώ ακολούθησαν το στάδιο XNN και η $\Delta Cr1$. Με βάση την ανάλυση ROC, η τιμή $\Delta Cr1$ ίση με 0.15 mg/dl στο στάδιο 2 XNN κατά KDIGO οδήγησε στη μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα για την πρόβλεψη της εμφάνισης ACRS (71% και 66% αντίστοιχα).

Μεταβλητή	Area	Std. Error	P	95%CI	
				Lower Bound	Upper Bound
KDIGO CKD STAGES/ΔCr1	0.757	0.032	.000	0.695	0.820
KDIGO στάδια XNN	0.692	0.036	.000	0.622	0.761
ΔCr1	0.676	0.036	.000	0.605	0.747

Πίνακας 17. Αποτελέσματα μετά τη δημιουργία καμπύλης ROC για το στάδιο XNN, τη ΔCr1 και το συνδυασμό τους για την πρόβλεψη εμφάνισης ACRS



Διάγραμμα 5. Καμπύλες ROC που απεικονίζουν την ευαισθησία και την ειδικότητα των σταδίων XNN κατά KDIGO, ΔCr1 και του συνδυασμού τους στην πρόβλεψη εμφάνισης ACRS

3. ACRS και θνητότητα:

Με παρόμοιο τρόπο με παραπάνω έγινε προσπάθεια προσδιορισμού των ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου θνητότητας των νοσηλευόμενων ασθενών με AHF έως και 6 μήνες μετά τη νοσηλεία τους. Στους επόμενους πίνακες παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από τη μονοπαραμετρική και την ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης των μεταβλητών (Πίνακες 18-20).

Όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 18), η ηλικία, η εμφάνιση ACRS, η ισχαιμία του μυοκαρδίου, το στάδιο της ONB, η κλάση κατά NYHA, οι τιμές της γλυκόζης,

της κρεατινίνης και της τροπονίνης κατά την εισαγωγή, η διαφορά της τιμής Cr κατά την εισαγωγή σε σχέση με την ελάχιστη καταγεγραμμένη τιμή Cr κατά τη νοσηλεία (Admission ΔCr) ίση ή μεγαλύτερη από 0.3 mg/dl και η ανάγκη χορήγησης ινοτρόπων αποτέλεσαν παράγοντες κινδύνου για θνητότητα εντός νοσηλείας.

Παράγοντας	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Ηλικία (έτη)	1.12	1.02-1.23	0.017	-	-	-
ACRS (ναι=1, όχι=0)	5.10	1.09-23.84	0.038	-	-	-
ΙΣΧΑΙΜΙΑ(ναι=1, όχι=0)	7.46	2.15-25.92	0.002	-	-	-
ΝΥΗΑ (1 στάδιο)	3.20	1.16-48.87	0.025	-	-	-
ΟΝΒ (1 στάδιο)	3.14	1.58-6.26	0.001	-	-	-
Γλυκόζη (1 mg/dl)	1.01	1.00-1.02	0.009	-	-	-
Ινότροπα (ναι=1, όχι=0)	30.52	6.36-146.6	0.000	13.68	2.38-78.77	0.003
ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ (pg/ml) (1 SD)	2.75	1.67-4.52	0.000	1.06	1.02-3.79	0.045
ADMISSION ΔCr (ναι=1, όχι=0)	5.65	1.71-18.64	0.005	-	-	-

Πίνακας 18. Παράγοντες κινδύνου για ενδονοσοκομειακή θνητότητα σε ασθενείς με AHF

Από την πολυπαραγοντική ανάλυση αναδείχτηκαν η τιμή τροπονίνης κατά την εισαγωγή (OR 1.06, 95% CI 1.02-3.79, $p=0.045$) και η ανάγκη χορήγησης ινοτρόπων ως ανεξάρτητοι παράγοντες για θνητότητα εντός νοσηλείας (OR 13.68, 95% CI 2.38-78.77, $p=0.003$). (Πίνακας 18)

Στον παρακάτω πίνακα αντίστοιχα αναδεικνύονται οι παράγοντες κινδύνου για θνητότητα εντός 3 μηνών από τη νοσηλεία για AHF. Η ηλικία, η εμφάνιση ACRS, η κλάση κατά NYHA, οι τιμές της αλβουμίνης, της τροπονίνης, του NT-proBNP και της κρεατινίνης, καθώς και η επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, η ανάγκη χορήγησης ινοτρόπων και η ανεύρεση διαφοράς ίσης ή μεγαλύτερης από 0.3 mg/dl μεταξύ της Cr εισαγωγής και της ελάχιστης τιμής Cr κατά τη νοσηλεία (Admission ΔCr) αποτέλεσαν παράγοντες κινδύνου για θνητότητα εντός 3 μηνών. Η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε την τιμή της τροπονίνης κατά την εισαγωγή (OR 1.87, 95% CI 1.05-3.34,

p=0.034), την τιμή του NT-proBNP (OR 1.72, 95% CI 1.15-2.59, p=0.008) και τη λειτουργική κλάση κατά NYHA (OR 3.27, 95% CI 1.34-7.98, p=0.009) ως ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου θνητότητας εντός 3 μηνών από τη νοσηλεία. (Πίνακας 19)

Παράγοντας	Univariate			Multivariate		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Ηλικία (1 έτος)	1.09	1.03-1.15	0.005	-	-	-
ACRS (ναι=1, όχι=0)	4.07	1.58-10.50	0.002			
ADMISSION ΔCr (ναι=1, όχι=0)	3.35	1.40-8.04	0.007			
NYHA (1 στάδιο)	4.66	2.20-9.85	0.000	3.27	1.34-7.98	0.009
NT-proBNP (pg/ml) (1 SD)	2.07	2.48-2.89	0.000	1.72	1.15-2.59	0.008
LVEF<40 (ναι=1, όχι=0)	2.81	1.25-6.36	0.013			
Αλβουμίνη (1 g/dl)	0.22	0.08-0.60	0.003	-	-	-
ONB (1 στάδιο)	2.10	1.25-3.51	0.005	-	-	-
ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ (pg/ml) (1 SD)	2.05	1.25-3.23	0.000	1.87	1.05-3.34	0.034
Ινότροπα (ναι=1, όχι=0)	6.60	2.80-15.47	0.000	-	-	-
Cr εισαγωγής (1 mg/dl)	1.92	1.01-3.67	0.048	-	-	-

Πίνακας 19. Παράγοντες κινδύνου για θνητότητα στους 3 μήνες μετά από νοσηλεία για AHF

Τέλος, όσον αφορά τη θνητότητα στο 6μηνο, η ηλικία, η εμφάνιση ACRS, το στάδιο XNN κατά KDIGO, το στάδιο της ONB, η λειτουργική κλάση κατά NYHA, οι τιμές του NT-proBNP, της Cr εισαγωγής, της αλβουμίνης, της μέγιστης τιμής Cr κατά τη νοσηλεία, της τροπονίνης και της αιμοσφαιρίνης καθώς και η ανάγκη χορήγησης ινóτροπων αποτέλεσαν παράγοντες κινδύνου για θνητότητα εντός 6 μηνών από τη νοσηλεία. Από την πολυπαραγοντική ανάλυση αναδείχτηκαν οι τιμές NT-proBNP (OR 1.41, 95% CI 1.01-1.99, p=0.048), αλβουμίνης (OR 0.30, 95% CI 0.11-0.79, p=0.015), τροπονίνης I (OR 1.74, 95% CI 1.06-2.66, p=0.028), Hb (OR 0.85 95% CI 0.65-1, p=0.05) και της παρουσίας ACRS (OR 2.22, 95% CI 1.01-4.89, p=0.0047) ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου θνητότητας στους 6 μήνες από την εισαγωγή στο νοσοκομείο για AHF. (Πίνακας 20)

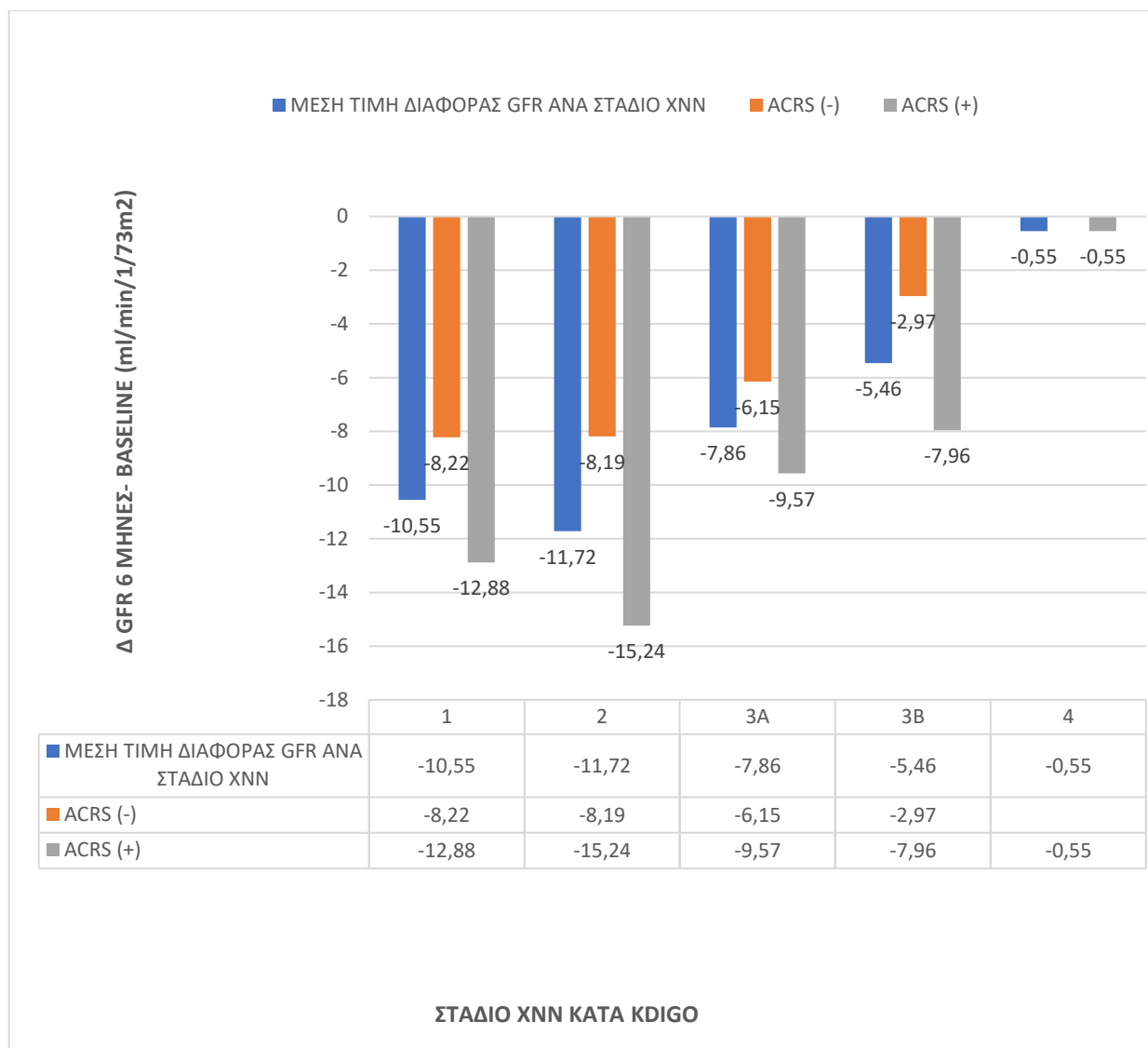
Παράγοντας	Univariate			Multivariate		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Ηλικία (1 έτος)	1.05	1.01-1.10	0.015	-	-	-
ACRS (ναι=1, όχι=0)	3.13	1.51-6.48	0.002	2.22	1.01-4.89	0.0047
ΣΤΑΔΙΟ ΧΝΝ ΚΑΤΑ ΚDIGO (1 στάδιο)	2.10	1.56-2.83	0.000	-	-	
ΣΤΑΔΙΟ ΟΝΒ (1 ΣΤΑΔΙΟ)	1.90	1.21-2.99	0.000			
ΝΥΧΑ (1 ΣΤΑΔΙΟ)	2.53	1.40-4.55	0.002	-	-	-
NT-proBNP (pg/ml) (1 SD)	1.75	1.30-2.37	0.000	1.41	1.01-1.99	0.048
Cr εισαγωγής (1 mg/dl)	11.37	4.72-23-84	0.000			
Albumin (1g/dl)	0.29	0.12-0.70	0.006	0.30	0.11-0.79	0.015
Max Cr (1 mg/dl)	1.94	1.25-3.01	0.003	-	-	-
ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ (pg/ml) (1 SD)	1.77	1.15-2.72	0.009	1.74	1.06-2.66	0.028
Hb (1g/dl)	0.75	0.62-0.92	0.006	0.85	0.65-1	0.050
Ινότροπα (ναι=1, όχι=0)	3.75	1.76-7.98	0.001			

Πίνακας 20. Παράγοντες κινδύνου για θνητότητα στους 6 μήνες μετά από νοσηλεία για ΑΗΦ

4. Επίδραση ACRS στη νεφρική λειτουργία μετά από 6 μήνες:

Χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση συνδιακύμανσης (analysis of covariance -ANCOVA) για να διερευνηθεί η επίδραση του καρδιονεφρικού συνδρόμου και του σταδίου ΧΝΝ κατά ΚDIGO, με συμμεταβλητή την ανάγκη για RRT στους 6 μήνες πάνω στην κρεατινίνη ορού μετά από 6 μήνες και στη διαφορά του GFR στους 6 μήνες μετά την εισαγωγή ($\Delta\text{GFR} = \text{GFR } 6 \text{ μήνες} - \text{GFR baseline}$). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης, αναφορικά με την τιμή κρεατινίνης μετά από 6 μήνες, υπήρξε στατιστικά σημαντική (κύρια) επίδραση του σταδίου ΧΝΝ κατά ΚDIGO ($F=26.245$, $p \leq 0.001$) και του οξέος καρδιονεφρικού συνδρόμου ($F=3.934$, $p=0.049$), ενώ αναφορικά με τη μεταβολή του GFR μετά από 6 μήνες υπήρξε στατιστικά σημαντική (κύρια) επίδραση του σταδίου ΧΝΝ κατά ΚDIGO ($F=3.103$, $p=0.017$) και του καρδιονεφρικού συνδρόμου ($F=6.25$, $p=0.013$). Δεν υπήρξε σημαντική αλληλεπίδραση (interaction) μεταξύ σταδίου ΧΝΝ κατά ΚDIGO και καρδιονεφρικού συνδρόμου και στις δύο μετρήσεις. Η επίδραση της συμμεταβλητής (RRT σε 6 μήνες) υπήρξε στατιστικά σημαντική τόσο στην περίπτωση της κρεατινίνης

μετά 6 μήνες όσο και στην αντίστοιχη της Δ GFR ($p=0.000$ και $p=0.001$ αντίστοιχα). Οι μέσες τιμές της Cr και της Δ GFR μετά από 6 μήνες ανά στάδιο ΧΝΝ κατά KDIGO και επί υπάρξεως ή όχι οξέος καρδιονεφρικού συνδρόμου εμφανίζονται στα παρακάτω διαγράμματα (Διαγράμματα 6.7). Επίσης αναγράφονται τα αποτελέσματα από το SPSS όσον αφορά τα μοντέλα (Πίνακες 21, 22)



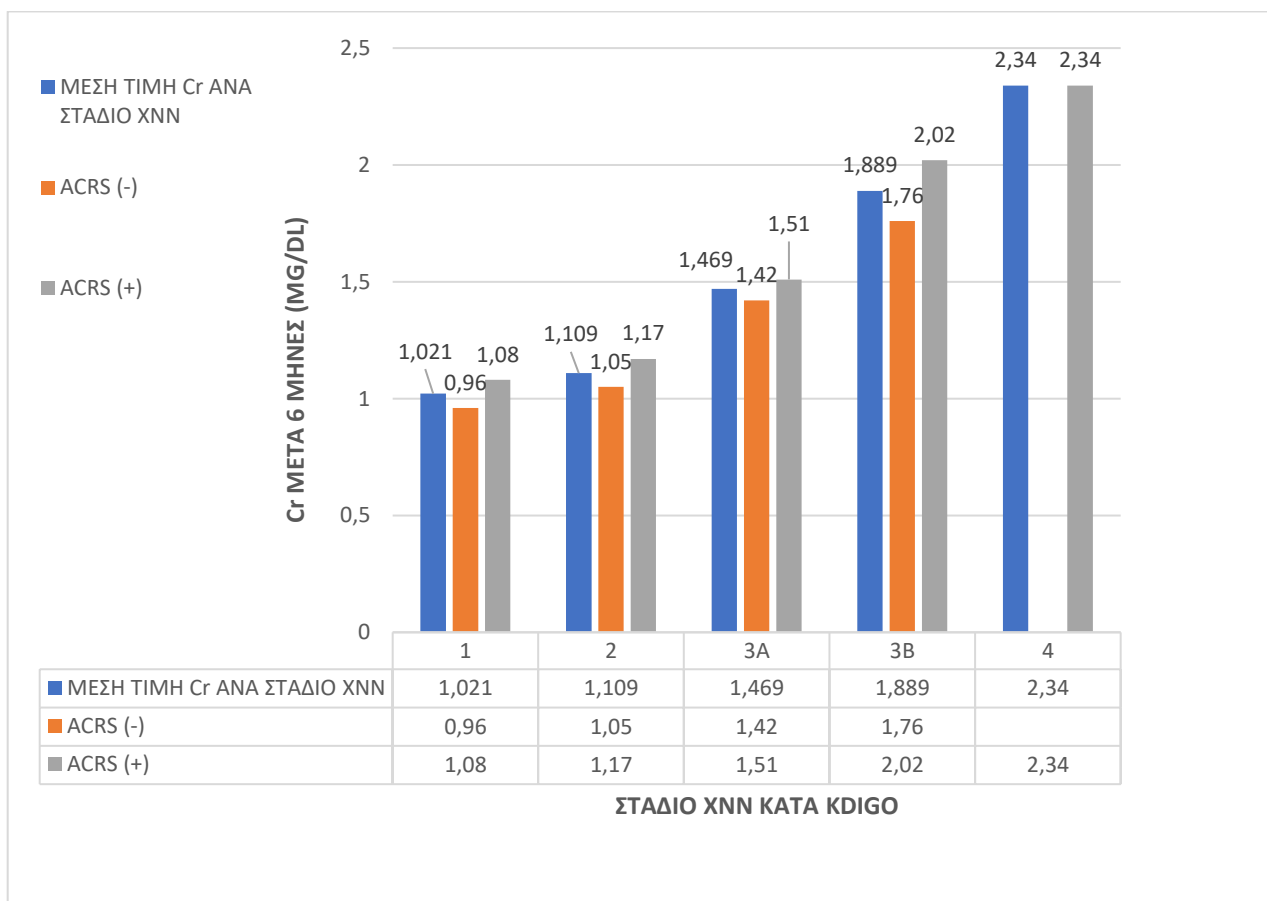
Διάγραμμα 6. Μεταβολή GFR (6 μήνες – baseline) σε συνάρτηση με τα στάδια ΧΝΝ κατά KDIGO και την εμφάνιση ή όχι ACRS

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: ΔGFR6MBASELINE						
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model	3019,740a	9	335,527	2,908	0,003	0,138
Intercept	4071,651	1	4071,651	35,285	0	0,177
RRTIN6MONTHS	1213,021	1	1213,021	10,512	0,001	0,06
ACRS	721,162	1	721,162	6,25	0,013	0,037
KDIGOCKD	1432,336	4	358,084	3,103	0,017	0,07
CARDIORENAL * KDIGOCKD	89,496	3	29,832	0,259	0,855	0,005
Error	18924,467	164	115,393			
Total	34262	174				
Corrected Total	21944,207	173				

a R Squared = ,138 (Adjusted R Squared = ,090)

Πίνακας 21. Αποτελέσματα από το SPSS για τη μεταβολή του GFR σε σχέση με τη βασική τιμή μετά από 6 μήνες



Διάγραμμα 7. Τιμές της Cr μετά από 6 μήνες σε συνάρτηση με το στάδιο XNN κατά KDIGO και την εμφάνιση ACRS ή όχι

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: NEO BASELINE CR ΣΕ 6 ΜΗΝΕΣ						
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
<i>Corrected Model</i>	43,888a	9	4.876	30.113	0.000	0,623
<i>Intercept</i>	192.518	1	192.518	1188.826	0.001	0,879
<i>RRTIN6MONTHS</i>	10.81	1	10.81	66.753	0.002	0,289
<i>CARDIORENAL</i>	0.637	1	0.637	3.934	0.049	0,023
<i>KDIGOCKD</i>	17	4	4.25	26.245	0.000	0,39
<i>CARDIORENAL * KDIGOCKD</i>	0.131	3	0.044	0.269	0.848	0,005
<i>Error</i>	26.558	164	0.162			
<i>Total</i>	411.15	174				
<i>Corrected Total</i>	70.446	173				

a R Squared = ,623 (Adjusted R Squared = ,602)

Πίνακας 22. Αποτελέσματα από το SPSS για τη μεταβολή της Cr μετά από 6 μήνες σε συνάρτηση με το στάδιο XNN κατά KDIGO και την εμφάνιση ACRS ή όχι

Συζήτηση

Αυτή η μελέτη παρατήρησης αξιολόγησε τους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ACRS καθώς και την κλινική έκβαση των ασθενών αυτών έως και 180 ημέρες μετά την εισαγωγή.

Το οξύ καρδιονεφρικό σύνδρομο είναι συχνό ανάμεσα στους νοσηλευόμενους ασθενείς για AHF, όπως φάνηκε και από την επίπτωση του (51.3%) στη συγκεκριμένη μελέτη. Το ποσοστό αυτό ωστόσο εμφανίζει σημαντική διακύμανση στη βιβλιογραφία και κυμαίνεται από 10% έως 71% στους ασθενείς που νοσηλεύονται λόγω οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. (1,3) Οι ασθενείς της συγκεκριμένης μελέτης εμφάνιζαν υψηλό επιπολασμό σημαντικών συννοσηροτήτων όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια νεφρική νόσος και η κολπική μαρμαρυγή, όπως και σε άλλες αντίστοιχες μελέτες (33,34) με το ποσοστό ενδονοσοκομειακής θνητότητας να φτάνει στο 5.5% και να ανέρχεται σε 20.2% στους 6 μήνες από την εισαγωγή. Αντίστοιχα ποσοστά τόσο ενδονοσοκομειακής θνητότητας όσο και μακροπρόθεσμης θνητότητας σημειώθηκαν και σε άλλες μεγαλύτερες μελέτες. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη από τους Lombardi et. al, η οποία μελέτησε 728 ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, το ποσοστό ενδονοσοκομειακής θνητότητας ήταν 8.7%, ενώ στους 6 μήνες ανήλθε περίπου

στο 14%. Αντίστοιχα υψηλά ποσοστά ενδονοσοκομειακής θνητότητας σημειώθηκαν και στη μελέτη από τους Hu et al., η οποία συμπεριέλαβε 312 ασθενείς με AHF, από τους οποίους περίπου το 13% απεβίωσε εντός νοσηλείας. (33,35)

Η μεγαλύτερη ηλικία, η συνύπαρξη ΧΝΝ και η υψηλότερη κατάταξη στην κλίμακα λειτουργικής τάξης κατά NYHA και σταδίου ΧΝΝ αποτέλεσαν παράγοντες κινδύνου για επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας εντός νοσηλείας, όπως αυτή ορίστηκε από τα κριτήρια της KDIGO. Η αδυναμία προσδιορισμού του εκλυτικού αιτίου της απορρύθμισης, πιθανά λόγω προόδου νόσου σχετίστηκε σημαντικά με την εμφάνιση ACRS, με τους ασθενείς με ACRS να εμφανίζουν κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο χαμηλότερες τιμές GFR (baseline και εισαγωγής), όπως και υψηλότερες τιμές NT-proBNP, ουρίας και χαμηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης, γεγονός που καταδεικνύει το ευρύ φάσμα αλληλεπιδράσεων των δύο οργάνων. Η διαφορά της κρεατινίνης εισόδου από τη βασική τιμή και το μεγαλύτερο στάδιο ΧΝΝ κατά KDIGO αναγνωρίστηκαν ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ACRS, με το συνδυασμό τους να αναδεικνύει την καλύτερη απόδοση για την πρόβλεψη της εμφάνισης του συνδρόμου. Όπως φάνηκε και από την ανάλυση ROC, η τιμή $\Delta Cr1$ ίση με 0.15 mg/dl στο στάδιο 2 ΧΝΝ κατά KDIGO οδήγησε στη μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα για την πρόβλεψη της εμφάνισης ACRS (71% και 66% αντίστοιχα).

Η εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης κατά τη νοσηλεία σχετίστηκε σημαντικά με την ανάγκη για αιμοδυναμική υποστήριξη με ινότροπα και αγγειοσυσπαστικά καθώς και με αυξημένη επίπτωση επανανοσηλείων για όλες τις αιτίες όπως και θνητότητας έως και 6 μήνες από την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Συγκεκριμένα όσον αφορά τη θνητότητα, η εμφάνιση ACRS στην παρούσα μελέτη αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα θνητότητας στους 6 μήνες από την εισαγωγή στο νοσοκομείο για AHF μαζί με τις τιμές NT-proBNP, αλβουμίνης, τροπονίνης I και αιμοσφαιρίνης. Οι παραπάνω παράγοντες υποδηλώνουν την **καταλυτική σημασία τόσο της έγκαιρης πρόληψης και αντιμετώπισης της νεφρικής βλάβης, όσο και την ανάγκη για συνεκτίμηση και άλλων κλινικών παραμέτρων όπως είναι η θρέψη και η αντιμετώπιση της αναιμίας, δεδομένης και της ύπαρξη αρκετών μελετών με άμεση συσχέτιση των παραμέτρων αυτών με δυσμενείς εκβάσεις.** (36–38)

Όσον αφορά τα υπόλοιπα καταληκτικά σημεία, οι ασθενείς με ACRS χρειάστηκαν περισσότερες ημέρες νοσηλείας, εμφάνιζαν συχνότερα επιδείνωση της νεφρικής τους λειτουργίας μετά από επαναπροσδιορισμό της βασικής τιμής της κρεατινίνης στο 6μηνο, ενώ σημειώθηκαν μεγαλύτερα ποσοστά επισκεψιμότητας στο ΤΕΠ και ανάγκης για RRT

στους 3 μήνες, διαφορά η οποία όμως στο 6μηνο δεν ήταν στατιστικά σημαντική, γεγονός που μπορεί από τη μία να αποδοθεί στο γεγονός ότι κάποιοι ασθενείς απεβίωσαν κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου παρακολούθησης οπότε δε συμπεριελήφθησαν στις αντίστοιχες κατηγορίες, από την άλλη πλευρά όμως ίσως να υποδηλώνει την ταυτόχρονη εξέλιξη νεφρικής και καρδιακής νόσου, με την οξεία νεφρική βλάβη να «επιταχύνει» τη μετάβαση σε πιο προχωρημένα στάδια ΧΝΝ έως και την εξωνεφρική κάθαρση.

Παρόμοια αποτελέσματα προκύπτουν και από τη βιβλιογραφία και πιο συγκεκριμένα η μελέτη από τους Wenxue Hu et. al, η οποία επικεντρώθηκε στους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ACRS στον Κινέζικο πληθυσμό και στη πρόγνωση των ασθενών αυτών ανέδειξε τα επίπεδα της ουρίας, της κρεατινίνης, του eGFR, του BNP, της αιμοσφαιρίνης, της αλβουμίνης, της ταξινόμησης κατά NYHA και της συνύπαρξης ΧΝΝ ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ACRS με το μειωμένο eGFR ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) και τη χρήση διουρητικών να αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου και τα υψηλότερα επίπεδα αλβουμίνης και eGFR να εμφανίζουν προστατευτική δράση. (33) Αντίστοιχα στη μελέτη από τους Hongxia Ge et. al (34), η εμφάνιση ACRS σχετίστηκε με την συνύπαρξη υπέρτασης και στεφανιαίας νόσου, το pH του αρτηριακού αίματος και τις τιμές NT-proBNP, αλβουμίνης ορού και της χρήσης ινοτρόπων. Και στις δύο παραπάνω μελέτες όσο και στη μελέτη από τους D. Seckinger et. al (4) η εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης σχετίστηκε με αυξημένα ποσοστά ενδονοσοκομειακής θνητότητας, ανάγκης εξωνεφρικής κάθαρσης (4,33,34), θνητότητας στις 30 ημέρες από την εισαγωγή (34), περισσότερες ημέρες νοσηλείας (4) και σημαντικά μειωμένα ποσοστά ανάκτησης της νεφρικής λειτουργίας έως το πέρας της νοσηλείας. (4,33)

Στην παρούσα μελέτη η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας έγινε εντός 6 μηνών από την εισαγωγή στο νοσοκομείο, με το 32.8% των ασθενών να εμφανίζουν επιδείνωση και της νεφρικής τους λειτουργίας και να μεταπίπτουν σε υψηλότερο στάδιο ΧΝΝ κατά KDIGO. Η εμφάνιση ACRS είχε και εδώ καταλυτικό ρόλο δεδομένου ότι σχεδόν οι μισοί ασθενείς (42.5%) είχαν ήδη πτώση του eGFR στο 6μηνο συγκριτικά με μόλις περίπου το 25% των ασθενών που δεν είχαν εμφανίσει οξεία νεφρική βλάβη κατά τη νοσηλεία. Σε αυτό το σημείο αξίζει βέβαια να σταθούμε και στο γεγονός ότι σημαντικό ποσοστό των ασθενών παρουσιάζει επιδείνωση της νεφρικής τους λειτουργίας στο 6μηνο ακόμα και εάν δεν εμφανίσουν ACRS κατά τη νοσηλεία τους. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, οι ασθενείς αυτοί εμφάνισαν μέση μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης κατά 7 ml/min/1.73m^2 στους 6 μήνες, την ίδια ώρα που τα «φυσιολογικά» άτομα εμφανίζουν μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης κατά 1

ml/min/1.73m² ανά έτος. (5) Η παραπάνω παρατήρηση ίσως να αντιπροσωπεύει και την «σκληρή αλήθεια» ότι η συνύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας και άλλων συννοσηροτήτων επιταχύνει την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ακόμα και επί απουσίας οξείας νεφρικής βλάβης, με την τελευταία ωστόσο να επιτείνει το παραπάνω φαινόμενο.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης, αναφορικά με την τιμή κρεατινίνης μετά από 6 μήνες και τη μεταβολή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, υπήρξε και στις δύο περιπτώσεις κύρια επίδραση του σταδίου ΧΝΝ κατά KDIGO και του οξέος καρδιονεφρικού συνδρόμου, χωρίς σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ σταδίου ΧΝΝ κατά KDIGO και καρδιονεφρικού συνδρόμου και στις δύο μετρήσεις.

Όλα τα παραπάνω αποτελέσματα καθιστούν την εμφάνιση οξέος καρδιονεφρικού συνδρόμου σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας για τους νοσηλευόμενους ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, αφενός ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου για θνητότητα στους 6 μήνες και αφετέρου μέσω της κύριας επίδρασης του στη νεφρική λειτουργία μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο, δεδομένου ότι οι μισοί ασθενείς εμφάνισαν επιδείνωση λειτουργικού σταδίου κατά KDIGO και των αυξημένων ποσοστών επανανοσηλείας για όλες τις αιτίες και της ανάγκης για νεφρική υποκατάσταση.

Η συγκεκριμένη μελέτη έχει αρκετούς περιορισμούς. Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη ενός κέντρου, γεγονός το οποίο περιορίζει τη δυνατότητα καταγραφής επιπλέον μεταβλητών που μπορεί να επηρεάζουν την εμφάνιση ACRS (π.χ. κοινωνικοοικονομική κατάσταση, αλβουμινουρία, ιατρική παρακολούθηση κ.λπ.) ή την έκβαση των ασθενών καθώς και της γενίκευσης των αποτελεσμάτων στον υπόλοιπο πληθυσμό των ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Η Καρδιολογική κλινική του Βενιζελείου αποτελεί μια από τις μεγαλύτερες Καρδιολογικές κλινικές της Κρήτης, με εισαγωγές ασθενών καθημερινά από όλα τα μέρη της Κρήτης, οπότε τα δεδομένα που προέκυψαν ίσως να αναπαριστούν το γενικότερο τοπίο και στα υπόλοιπα νοσοκομεία του νησιού. Ακόμα, ο αποκλεισμός ασθενών με ελλιπή δεδομένα επηρεάζει σε κάποιο βαθμό την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτοί ίσως να είχαν διαφορετικά χαρακτηριστικά και εκβάσεις συγκριτικά με το δείγμα που συμπεριλήφθηκε στη μελέτη. Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφερθεί και η «ποικιλομορφία» που παρατηρείται στις στρατηγικές θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών ως ένας επιπλέον περιορισμός, δεδομένου ότι παρά την ύπαρξη κάποιων κοινών κατευθυντήριων γραμμών στην αντιμετώπιση της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας και εμφάνισης ACRS, η προσωπική

προσέγγιση του εκάστοτε θεράποντα ιατρού διαφέρει οδηγώντας ενίοτε και σε διαφορετικά κλινικά αποτελέσματα, τα οποία οφείλονται σε σημαντικό βαθμό στη συνολικότερη προσέγγιση του ασθενούς και όχι στα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του αυτά καθ' αυτά. Ο ορισμός του οξέος καρδιονεφρικού συνδρόμου βασίστηκε σε μεταβολές τις τιμές κρεατινίνης, που όπως σημειώθηκε και στην εισαγωγή δεν αποτελεί το ιδανικό δείκτη για την ερμηνεία του συνολικότερου πλαισίου της οξείας νεφρικής βλάβης, με τη μεταβολή αυτή συχνά να οφείλεται σε αιμοδυναμικές μεταβολές και όχι πραγματική σωληναριακή βλάβη. Τέλος, το μέγεθος του δείγματος δεν είναι αρκετά μεγάλο ώστε να μπορεί να γίνει ασφαλής εξαγωγή συμπερασμάτων με αποτέλεσμα να χρειάζονται μεγαλύτερης κλίμακας μελέτες για την επιβεβαίωση των ανωτέρω παρατηρήσεων και τη στατιστική ισχύ αυτών.

Συμπεράσματα

Η εμφάνιση ACRS είναι συχνή μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών με AHF, με τη διαφορά της κρεατινίνης εισόδου από τη βασική τιμή και το στάδιο XNN κατά KDIGO να αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες για την εμφάνιση του. Το οξύ καρδιονεφρικό σύνδρομο συσχετίστηκε με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας και στην παρούσα μελέτη, δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτοί χρειάστηκαν περισσότερες ημέρες νοσηλείας, εμφάνιζαν συχνότερα επιδείνωση της νεφρικής τους λειτουργίας μετά από επαναπροσδιορισμό της βασικής τιμής της κρεατινίνης στους έξι μήνες, με το καρδιονεφρικό σύνδρομο να αποτελεί έναν από τους κινητήριους μοχλούς για την επιδείνωση αυτή. Ακόμα σημειώθηκαν μεγαλύτερα ποσοστά επισκεψιμότητας στο ΤΕΠ και ανάγκης για RRT στους τρεις μήνες, ενώ η εμφάνιση ACRS αποτέλεσε και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου θνητότητας στους έξι μήνες για τους νοσηλευόμενους ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, γεγονός που αναδεικνύει τη σημασία της έγκαιρης αναγνώρισης και εξατομικευμένης διαχείρισης των ασθενών σε υψηλότερο κίνδυνο ώστε να βελτιωθεί η πρόγνυσή τους. Η ανεύρεση δεικτών που να είναι ευρέως διαθέσιμοι με δυνατότητα πρώιμης και αξιόπιστης διάγνωσης της σωληναριακής βλάβης μπορεί να συμβάλλει στην ακριβέστερη αναγνώριση των υψηλού κινδύνου ασθενών και να οδηγήσει στον επαναπροσδιορισμό του θεραπευτικού πλάνου και την καλύτερη έκβαση των ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Mitsas AC, Elzawawi M, Mavrogeni S, Boekels M, Khan A, Eldawy M, et al. Heart Failure and Cardiorenal Syndrome: A Narrative Review on Pathophysiology, Diagnostic and Therapeutic Regimens—From a Cardiologist’s View. *J Clin Med*. 2022 Jan;11(23):7041.
2. 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 Apr 16;139(16):e840–78.
3. Dutta A, Saha S, Bahl A, Mittal A, Basak T. A comprehensive review of acute cardio-renal syndrome: need for novel biomarkers. *Front Pharmacol [Internet]*. 2023 [cited 2023 Dec 6];14. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1152055>
4. Seckinger D, Ritter O, Patschan D. Risk factors and outcome variables of cardiorenal syndrome type 1 from the nephrologist’s perspective. *Int Urol Nephrol*. 2022 Jul 1;54(7):1591–601.
5. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(4):584–603.
6. Malik A, Brito D, Vaqar S, Chhabra L. Congestive Heart Failure. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Nov 11]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430873/>
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
8. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017 Apr;3(1):7–11.
9. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007 Sep;93(9):1137–46.
10. 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. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(3):352–80.
11. Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms with Non-Invasive Methods. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Jan;13(1 Pt 2):245–57.
12. 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 Jan 1;35(1):25–32.

13. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic Peptides: Their Structures, Receptors, Physiologic Functions and Therapeutic Applications. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(191):341–66.
14. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [Internet]. [cited 2023 Nov 11]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000001063>
15. Anker Stefan D., Butler Javed, Filippatos Gerasimos, Ferreira João P., Bocchi Edimar, Böhm Michael, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 13;385(16):1451–61.
16. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction | *New England Journal of Medicine* [Internet]. [cited 2024 Jun 16]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206286>
17. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627–39.
18. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019 Oct 21;40(40):3297–317.
19. Forsyth F, Brimicombe J, Cheriyan J, Edwards D, Hobbs FDR, Jalaludeen N, et al. Diagnosis of patients with heart failure with preserved ejection fraction in primary care: cohort study. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):4562–71.
20. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Factors Identified as Precipitating Hospital Admissions for Heart Failure and Clinical Outcomes: Findings From OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med*. 2008 Oct 27;168(8):847–54.
21. Ebert N, Bevc S, Bökenkamp A, Gaillard F, Hornum M, Jager KJ, et al. Assessment of kidney function: clinical indications for measured GFR. *Clin Kidney J*. 2021 Aug 1;14(8):1861–70.
22. Acute Kidney Injury (AKI) – KDIGO [Internet]. [cited 2024 Jun 21]. Available from: <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>
23. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MAJ, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int*. 2015 Jan 1;87(1):62–73.
24. Xu L, Li C, Li N, Zhao L, Zhu Z, Zhang X, et al. Incidence and prognosis of acute kidney injury versus acute kidney disease among 71 041 inpatients. *Clin Kidney J*. 2023 Nov 1;16(11):1993–2002.

25. Goyal A, Daneshpajouhnejad P, Hashmi MF, Bashir K. Acute Kidney Injury. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jun 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441896/>
26. Turgut F, Awad AS, Abdel-Rahman EM. Acute Kidney Injury: Medical Causes and Pathogenesis. *J Clin Med*. 2023 Jan 3;12(1):375.
27. Evans M, Lewis RD, Morgan AR, Whyte MB, Hanif W, Bain SC, et al. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. *Adv Ther*. 2022;39(1):33–43.
28. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management. *JAMA*. 2019 Oct 1;322(13):1294–304.
29. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2021 Nov 22;43(6):474–84.
30. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Feb 17;53(7):582–8.
31. Testani JM, Coca SG, Shannon RP, Kimmel SE, Cappola TP. Influence of renal dysfunction phenotype on mortality in the setting of cardiac dysfunction: analysis of three randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(11):1224–30.
32. Jefferies JL, Kovesdy CP, Ronco C. Contemporary laboratory assessment of acute cardiorenal syndrome for early diagnosis: A call for action. *Am Heart J*. 2023 Jul 1;261:75–84.
33. 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 Sep 28;41(5):672–9.
34. Ge H, Liang Y, Fang Y, Jin Y, Su W, Zhang G, et al. Predictors of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure in emergency departments in China. *J Int Med Res*. 2021 Sep 12;49(9):03000605211016208.
35. Lombardi C, Peveri G, Cani D, Latta F, Bonelli A, Tomasoni D, et al. In-hospital and long-term mortality for acute heart failure: analysis at the time of admission to the emergency department. *ESC Heart Fail*. 2020 Jun 26;7(5):2650–61.
36. Pan J, Liu M, Huang J, Chen L, Xu Y. Impact of anemia on clinical outcomes in patients with acute heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2024;47(2):e24228.
37. Huang F, Fan J, Wan X, Liu H, Shi Y, Shu H, et al. The association between blood albumin level and cardiovascular complications and mortality risk in ICU patients with CKD. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022 Jul 18;22(1):322.

38. Chao P, Cui X, Wang S, Zhang L, Ma Q, Zhang X. Serum albumin and the short-term mortality in individuals with congestive heart failure in intensive care unit: an analysis of MIMIC. Sci Rep. 2022 Sep 28;12(1):16251.

Παράρτηματα

Παράρτημα 1. Αιτίες και κοινές κλινικές εκδηλώσεις HF

Αιτία	Κλινική εκδήλωση
Στεφανιαία νόσος	Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ), Στηθάγχη ή Αρρυθμίες
Υπέρταση	Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο LVEF, Κακοήθης υπέρταση/ΟΠΟ
Βαλβιδική νόσος	Πρωτοπαθής (π.χ. αορτική στένωση), δευτεροπαθής (π.χ. λειτουργική ανεπάρκεια), συγγενής βαλβιδική νόσος
Αρρυθμίες	Κολπικές ταχυαρρυθμίες, Κοιλιακές αρρυθμίες
Μυοκαρδιοπάθειες	Διατατική μυοκαρδιοπάθεια, HCM, Αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας, Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, σύνδρομο Takotsubo, Τοξίνες
Συγγενείς καρδιοπάθειες	Ανωμαλία Ebstein, Διορθωμένη τετραλογία του Fallot, Διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αρτηριών
Λοιμώδη	Ιογενής μυοκαρδίτιδα, Νόσος Chagas, HIV, Νόσος Lyme
Φαρμακο-επαγόμενη	Ανθρακυκλίνες, Trastuzumab, Αναστολείς του VEGF, Αναστολείς του πρωτεασώματος κ.α.
Διηθητικές νόσοι	Αμυλοείδωση, Σαρκοείδωση, Κακοήθεια
Νόσοι αποθήκευσης	Αιμοχρωμάτωση, Νόσος Fabry, Γλυκογονιώσεις
Περικαρδιακή νόσος	Ασβέστωση, Διήθηση
Μεταβολικά νοσήματα	Αυτοάνοσα νοσήματα, Ενδοκρινικά νοσήματα, Έλλειψη θρεπτικών συστατικών (π.χ. σελήνιο, βιταμίνη B1)
Νευρομυϊκές νόσοι	Αταξία Friedreich, Μυϊκή δυστροφία
Ενδομυοκαρδιακές νόσοι	Ακτινοθεραπεία, Ενδομυοκαρδιακή ίνωση/Ηωσινοφιλία, Καρκινοειδές

Πίνακας 23. Αίτια HF και κοινές κλινικές εκδηλώσεις (7)

Παράρτημα 2. Διαγνωστικοί αλγόριθμοι καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

Οι δύο επικρατέστεροι αλγόριθμοι για τη διάγνωση της HFpEF είναι οι HFA-PEFF και H₂FPEF. Ο διαγνωστικός αλγόριθμος HFA-PEFF αποτελεί μια διαγνωστική προσέγγιση σε 4 βήματα, από την αρχική κλινική εκτίμηση έως και την εφαρμογή πιο εξειδικευμένων δοκιμασιών για την αιτιολογική διερεύνηση της νόσου. (Πίνακες) Πρέπει να τονιστεί ότι σε κάποιες περιπτώσεις, ειδικές παθοφυσιολογικές καταστάσεις (π.χ. μειωμένη ενδοτικότητα αριστερής κοιλίας) και σπάνια νοσήματα (π.χ. αμυλοείδωση) πρέπει να αποκλειστούν καθώς με τις πλέον διαθέσιμες θεραπείες μπορεί να αλλάξει η φυσική πορεία της νόσου. (18)

Παράμετρος	Μείζονες		Ελάσσονες	
	Τιμές	Σκορ	Τιμές	Σκορ
Λειτουργικές	Septal e' < 7 cm/sec ή Lateral e' < 10 cm/sec ή average E/e' ≥ 15 ή TRV max > 2.8 m/sec (PASP > 35 mmHg)	2	Average E/e' 9-14 ή GLS < 16%	1
Μορφολογικές	LAVi > 34 ml/m ² ή LVMI ≥ 149/122 g/m ² (M/W) + RWT > 0.42	2	LAVi 29-34 ml/m ² ή LVMI ≥ 115/95 g/m ² (M/W) ή RWT > 0.42 ή LV wall thickness ≥ 12 mm	1
Βιοδείκτες				
Φλεβοκομβικός ρυθμός	NT-proBNP > 220 pg/ml ή BNP > 80 pg/ml	2	NT-proBNP 125-220 pg/ml ή BNP 35-80 pg/ml	1
Κολπική μαρμαρυγή	NT-proBNP > 660 pg/ml ή BNP > 240 pg/ml	2	NT-proBNP 365-660 pg/ml ή BNP 105-240 pg/ml	1

Πίνακας 24. Υπολογισμός HFA-PEFF score

Αλγόριθμός HFA-PEFF

P	1ο βήμα – αρχική εκτίμηση	Συμπτώματα-σημεία, παράγοντες κινδύνου, ΗΚΓ, ΤΤΕ, ΝΡs, Δοκιμασία κόπωσης, 6MWT, C-PET + αποκλεισμός άλλων καρδιακών ή εξωκαρδιακών αιτιών
E	2 ^ο βήμα – διαγνωστικές δοκιμασίες	Λεπτομερής υπέρηχος καρδιάς (E/E', TRV max, GLS, LAVI, LVMI, LV wall thickness, RWT), ΝΡs, HFA-PEFF score ($\leq 1 \rightarrow$ χαμηλό – αποκλεισμός HF, 2-4 \rightarrow 3ο βήμα, $\geq 5 \rightarrow$ διάγνωση)
F1	3 ^ο βήμα – προχωρημένες διαγνωστικές δοκιμασίες	Υπερηχοκαρδιογραφική δοκιμασία κόπωσης (E/E' ≥ 15 , TRVmax $> 3,4\text{m/s}$), Αιμοδυναμικές παράμετροι (LVEDP $\geq 16\text{mmHg}$, PCWP $\geq 15\text{mmHg}$), Δοκιμασίες φόρτισης με επεμβατικές μετρήσεις (PCWP $\geq 25\text{mmHg}$) Θετικά \rightarrow διάγνωση HF, Αρνητικά \rightarrow Διερεύνηση άλλων αιτιών
F2	4 ^ο βήμα – αιτιολογική διερεύνηση	CCT, CMR, Πυρηνική ιατρική, Γενετικός έλεγχος, Ειδικές ορολογικές εξετάσεις, Πυρηνική ιατρική

Πίνακας 25. Διαγνωστικά βήματα αλγόριθμου HFA-PEFF

Η βαθμονόμηση H₂FPEF στηρίζεται στην εκτίμηση κλινικών χαρακτηριστικών και υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων, με τη συνολική βαθμολογία να καθορίζει την πιθανότητα διάγνωσης HFpEF. (19)

	Κλινική παράμετρος	Τιμές	Πόντοι
H	Heavy	Δείκτης μάζας σώματος $> 30\text{kg/m}^2$	2
H	Hypertensive	2 ή παραπάνω αντιυπερτασικά	1
F	Atrial Fibrillation	Παροξυσμική ή Εμμένουσα	3
P	Pulmonary Hypertension	Εκτιμώμενη PASP με Doppler $> 35\text{mmHg}$	1
E	Elder	Ηλικία > 60 ετών	1
F	Filling Pressure	E/e' > 9	1
H₂FPEF score			Σύνολο: 0-9

Πίνακας 26. Υπολογισμός H₂FPEF score

Σκορ 6-9 θέτει τη διάγνωση της HFpEF, ενώ σκορ 0 ή 1 αποκλείει τη διάγνωση. Σε σκορ 2-5 γίνεται προσδιορισμός των επιπέδων BNP ή NT-proBNP. Εάν τα επίπεδα BNP είναι πάνω από 100 pg/ml ή NT-proBNP πάνω από 300 pg/ml και επί απουσίας σοβαρού πνευμονικού οιδήματος τίθεται η διάγνωση της HF. Ωστόσο σε αντίθετη περίπτωση γίνεται προσδιορισμός της πίεσης ενσφύνησης των πνευμονικών τριχοειδών (PCWP) και εάν αυτή είναι πάνω από

15mmHg σε ηρεμία ή πάνω από 25 mmHg μετά από άσκηση τίθεται η διάγνωση της HF, ενώ διαφορετικά πρέπει να γίνει αναζήτηση άλλης αιτίας. (19)

Παράρτημα 3. Αίτια οξείας νεφρικής βλάβης

Προνεφρικά αίτια	Νεφρικά αίτια	Μετανεφρικά αίτια
Υπογκαμία (διουρητικά, αιμορραγία, διάρροιες/έμετοι)	Οξεία σωληναριακή βλάβη: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Παρατεταμένη ισχαιμία ▪ Τοξική επίδραση ουσιών (σκιγραφικό, αντιβιοτικά, παραπρωτεϊναιμία) 	Παθήσεις νεφρών-ουρητήρων-κύστεως: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Νεφρολιθίαση ▪ Νέκρωση νεφρικών θηλών ▪ Κυστεουρητηρική παλινδρόμηση ▪ Απόφραξη πυελοουρητηρικής συμβολής ▪ Νευρογενής ουροδόχος κύστη
Χαμηλή καρδιακή παροχή: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Καρδιακή ανεπάρκεια ▪ Σήψη ▪ Αναφυλακτικό σοκ 	Οξεία διάμεση νεφρίτιδα: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Φάρμακα (Πενικιλίνη, αναστολείς αντλίας πρωτονίων, ΜΣΑΦ) ▪ Λοιμώξεις ▪ Κακοήθη νοσήματα (λέμφωμα, λευχαιμία) 	Παθήσεις προστατικού αδένος: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Καλοήθης υπερπλασία ▪ Κακοήθεια
Αγγειοσύσπαση προσαγωγού αρτηριδίου (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη [ΜΣΑΦ], αναστολείς καλσινευρίνης)	Σπειραματοπάθειες	Παθήσεις της μήτρας: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Όγκοι ▪ Ενδομητρίωση
Αγγειοδιαστολή απαγωγού αρτηριδίου (ACE-i/ARBs)	Παθήσεις μικρών και μεγάλων αγγείων	Παθήσεις οπισθοπεριτοναϊκού χώρου (ίνωση, μάζα)

Πίνακας 27. Αίτια οξείας νεφρικής βλάβης (25,26)

