

ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΟΙ ΓΙΑΤΡΟΙ

Όσα πρέπει να γνωρίζουν όλοι οι γιατροί του Νοσοκομείου

Χρήστος Ζούρας, Βασίλειος Παπαδάκης, Χαρίτων Αντωνακούδης
Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ) αποτελεί σήμερα τεράστιο ιατρικό, κοινωνικό και οικονομικό πρόβλημα, καθώς νοσηρότητα και θνησιμότητα εξακολουθούν να αυξάνονται παρά την πρόοδο στη φαρμακευτική θεραπεία. Γι' αυτό το λόγο η πρόληψη της πρόκλησης μυοκαρδιακής βλάβης και της Καρδιακής Ανεπάρκειας αποτελεί σήμερα ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση και όλοι οι γιατροί πρέπει να είναι σωστά ενημερωμένοι.

Μετά από μια σύντομη αναφορά στο σύγχρονο ορισμό της έννοιας της Καρδιακής Ανεπάρκειας, τα αίτια, παθοφυσιολογία, συμπτώματα και σημεία, αναφερόμαστε στο μέγεθος της ΚΑ σαν υγειονομικό πρόβλημα, στην απαραίτητη βασική διερεύνηση που μπορεί να ζητήσει ο γενικός γιατρός, στους λόγους που οδηγούν στην εκτροπή της χρόνιας ΚΑ και τις περιπτώσεις που είναι απαραίτητη η παραπομπή στον ειδικό.

Καθώς η θνησιμότητα μετά την εγκατάσταση και τη διάγνωση της ΚΑ παραμένει υψηλή, δίνεται ιδιαίτερη σημασία στην πρόληψη – τόσο σε άτομα υψηλού κινδύνου όσο και στο γενικό πληθυσμό – με μη φαρμακολογικά (τρόπος ζωής, τροποποίηση παραγόντων κινδύνου) και φαρμακολογικά μέτρα. Ως προς τα φαρμακευτικά μέτρα τονίζεται ιδιαίτερα η μεγάλη ανάγκη για αύξηση της χρήσης των α-ΜΕΑ αφού είναι καθοριστική η σημασία τους στην πρόληψη μυοκαρδιακής βλάβης, την πρόληψη και θεραπεία της ΚΑ και τα οποία δυστυχώς υποχρησιμοποιούνται, η μεγάλη σημασία και η σωστή χρήση των διουρητικών όταν υπάρχει κατακράτηση υγρών, ενώ αναφέρονται και όλες οι άλλες κατηγορίες φαρμάκων περιληπτικά.

Λέξεις ευρετηρίου: Καρδιακή ανεπάρκεια, επιδημιολογία, πρόληψη, αντιμετώπιση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) αποτελεί σήμερα σοβαρότατο ιατρικό, οικονομικό και κοινωνικό πρόβλημα καθώς

συχνότητα και επίπτωση εξακολουθούν να αυξάνονται παρά το γεγονός ότι τα τελευταία χρόνια παγκοσμίως παρατηρείται κάποια μείωση σε όλα τα άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα. Η ΚΑ αποτελεί μια πολύ συχνή "πάθηση" η οποία απασχολεί συχνά γιατρούς πολλών ειδικοτήτων όπως καρδιολόγους, παθολόγους γενικούς ιατρούς ενώ και γιατροί όλων των ειδικοτήτων βρίσκονται ενίοτε μπροστά σε ασθενείς με ΚΑ. Η παρούσα ανασκόπηση απευθύνεται κυρίως στους γιατρούς άλλων ειδικοτήτων εκτός των Καρδιολόγων για τους οποίους συχνά αποτελεί πρόβλημα και επομένως βασικές γνώσεις είναι απαραίτητες.

Στην ανασκόπηση περιλαμβάνονται κεφάλαια που αφορούν τον καθορισμό του μεγέθους του προβλήματος της ΚΑ, τον ορισμό, τα αίτια, την παθοφυσιολογία, συμπτώματα και σημεία, τη διερεύνηση, την αντιμετώπιση και την πρόληψη της ΚΑ, πάντα με τρόπο και σε βαθμό απευθυνόμενο σε όλους τους γιατρούς με σύγχρονη θεώρηση και με βάση νεότερα δεδομένα και τις νεότερες οδηγίες των υπεύθυνων επιστημονικών εταιριών. Ας μην ξεχνάμε ότι ΟΔΗΓΙΕΣ (Guidelines) είναι η μεταφορά των αποτελεσμάτων από μεγάλες κλινικές μελέτες σε ειδικές συστάσεις για την αντιμετώπιση διαφόρων κλινικών προβλημάτων που βοηθούν να περιοριστεί η λανθασμένη αντιμετώπιση, να μειωθεί η διαφορετική αντιμετώπιση κατά γεωγραφικές περιοχές (πχ η ΚΑ πρέπει να αντιμετωπίζεται κατά τον ίδιο τρόπο σε νοσοκομείο των Αθηνών, σε επαρχιακό νοσοκομείο ή σε Κέντρο Υγείας) και οδηγούν σε αποτελεσματική-αποδοτική χρήση των δαπανών υγείας. Σκοπός της ανασκόπησης είναι η αύξηση της ενημέρωσης για την επίπτωση και τη σπουδαιότητα της ΚΑ, τις ενδείξεις και περιορισμούς της θεραπείας και η παροχή οδηγιών για την πρόληψη, διάγνωση και αντιμετώπιση της από γιατρούς όλων των ειδικοτήτων.

Η δυσκολία για τον ορισμό της ΚΑ βρίσκεται στο γεγονός ότι δεν είναι μια πάθηση αλλά ένα σύμπλοκο κλινικό σύνδρομο. Από παθοφυσιολογική άποψη μπορούμε να πούμε ότι "Καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια κλινική κατάσταση στην οποία μια διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας

γίας οδηγεί σε αδυναμία της καρδιάς να αντλήσει αίμα σε ρυθμό που να ικανοποιεί τις μεταβολικές απαιτήσεις των ιστών ή το επιτυγχάνει με αυξημένη πίεση πληρώσεως". Τον κλινικό όμως γιατρό ίσως διευκολύνει περισσότερο η παρατήρηση του Packer ότι "ΚΑ είναι ένα σύνθετο κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας και νευροορμονικές προσαρμογές που συνοδεύονται από μικρή ανοχή στην κόπωση, κατακράτηση υγρών και μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης".^{1,2,3,4,5}

Τα κύρια επακόλουθα της ΚΑ είναι δύσπνοια ή κόπωση (που περιορίζουν την ανοχή στην κόπωση) και η κατακράτηση υγρών (που μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονικό ή περιφερικό οίδημα), τα οποία επηρεάζουν τη λειτουργική κατάσταση και την ποιότητα ζωής (ΠΖ) των ασθενών. Η ΚΑ είναι μια συνεχής προοδευτικά εξελισσόμενη κατάσταση, συχνά σιωπηρά, που οδηγεί σε ανάγκη επανειλημμένης ιατρικής περίθαλψης με συχνές εισαγωγές σε νοσοκομεία μέχρι της τελικής έκβασης ενώ ο αιφνίδιος θάνατος μπορεί να συμβεί ανά πάσα στιγμή. Έτσι ο σκοπός της αντιμετώπισης είναι η βελτίωση των συμπτωμάτων και της ΠΖ και η καθυστέρηση της προόδου της νόσου και επομένως η μείωση του κινδύνου θανάτου και των εισαγωγών σε νοσοκομεία που συνεπάγεται υψηλό κόστος.⁶

Ιστορικά έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι ορισμοί οι οποίοι είναι χρήσιμοι και χρησιμοποιούνται και σήμερα για να περιγράψουν καταστάσεις-εκδηλώσεις της ΚΑ που απαιτούν διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση. Πέρα από την κοινή χρόνια και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια για την οποία μιλάμε άλλοι όροι που χρησιμοποιούνται συχνά είναι:

Οξεία ΚΑ: Αναφέρεται στο οξύ καρδιογενές πνευμονικό οίδημα. Είναι σημαντικό να διαφοροδιαγνωσθεί από οξεία δύσπνοια άλλης αιτιολογίας.

Καρδιογενές shock: Σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από χαμηλή αρτηριακή πίεση, ολιγουρία, πτωχή περιφερική αιμάτωση, συνεπάγεται υψηλή θνησιμότητα και είναι συνήθως αποτέλεσμα οξέως εμφράγματος μυοκαρδίου.

Υψηλής παροχής ΚΑ: Κατάσταση όπου η καρδιά αδυνατεί να ανταποκριθεί σε αυξημένες μεταβολικές απαιτήσεις όπως συμβαίνει σε θυρεοτοξίκωση, beri-beri, σηψαιμία, κύηση, αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες, Paget, αναίμια.

Δεξιά ΚΑ: Σύνδρομο που παρατηρείται σε χρόνιες πνευμονοπάθειες, πνευμονική υπέρταση, επικοινωνίες από αριστερά προς τα δεξιά, σπάνια σε μεμονωμένη δεξιά καρδιομυοπάθεια ή είναι αποτέλεσμα αριστεράς ΚΑ και χαρακτηρίζεται από περιφερικό οίδημα.

Προς τα εμπρός η οπίσω ΚΑ: Είναι όροι που δημιουργήθηκαν για να εξηγηθούν διάφορα συμπτώματα και σημεία της ΚΑ. Η θεωρία της προς τα οπίσω ΚΑ αναφέρεται στη συγκέντρωση αίματος όταν μία καρδιακή κοιλότητα αδυνατεί να προωθήσει το αίμα αυξάνοντας τις πιέσεις

στον κόλπο και το φλεβικό σύστημα. Πίσω από αυτήν η προς τα πρόσω ΚΑ αναφέρεται στις κλινικές εκδηλώσεις ΚΑ λόγω ανεπαρκούς προσφοράς αίματος στο αρτηριακό σύστημα. Οι δύο μορφές μπορεί να υπάρχουν ξεχωριστά αλλά συνήθως συνυπάρχουν.

Συστολική δυσλειτουργία: Αφορά τη μειωμένη συσταλτικότητα της αριστεράς κοιλίας, συνήθως ως αποτέλεσμα ισχαιμικής νόσου που οδηγεί σε ανεπάρκεια αντλίας.

Διαστολική δυσλειτουργία: Αφορά τη μειωμένη χάλωση της αριστεράς κοιλίας στη διαστολή που οδηγεί σε μειωμένη πλήρωση.

Διαστολική ΚΑ: Αναφέρεται στη δυσλειτουργία της καρδιάς λόγω αδυναμίας των κοιλιών να πληρωθούν επαρκώς κατά τη διαστολή. Συνήθως αφορά καρδιά φυσιολογικού μεγέθους με καλό κλάσμα εξώθησης ηρεμίας, είναι συχνή στην πράξη όχι όμως τόσο στα νοσοκομεία, συχνή σε ηλικιωμένους, υπερτασικούς και στεφανιαίους ασθενείς, με κύρια συμπτώματα δύσπνοια ή κόπωση. Απλό παράδειγμα είναι η βαριά στένωση μιτροειδούς. Στον Πίν. 1 φαίνονται τα χαρακτηριστικά της διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Πιν. 1: Διαστολική Καρδιακή Ανεπάρκεια

Tb. 1: Diastolic Heart Failure

- ΚΑ με καρδιά φυσιολογικού συνήθως μεγέθους
- Φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης ηρεμίας
- Αδυναμία των κοιλιών για πλήρωση στην τελοδιαστολή
- Συχνή στην κλινική πράξη (30-40% του συνόλου), όχι τόσο στα νοσοκομεία
- Συχνή εκδήλωση με δύσπνοια ή κόπωση
- Πιο έκδηλη αν υπάρχει ταχυκαρδία
- Διαφορετική – δύσκολη αντιμετώπιση (νιτρώδη, αγγειοδιασταλτικά, β-αποκλειστές, διουρητικά).

Η ΚΑ ΩΣ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι σήμερα η ΚΑ είναι συχνότατο πρόβλημα αφού αφορά το 1-2% του συνολικού πληθυσμού στις Δυτικές κοινωνίες. Η επίπτωση αυξάνει δραματικά με την πάροδο της ηλικίας και φθάνει στο 10% του πληθυσμού ηλικίας άνω των 80 ετών. Η θνησιμότητα, συνδέεται ασφαλώς με τη βαρύτητα της νόσου, αλλά γενικά η ετήσια θνησιμότητα ξεπερνά το 60% σε σοβαρές περιπτώσεις, ενώ και σε μετρίως βαρύτητας περιπτώσεις φθάνει το 50% στα 5 χρόνια από τη διάγνωση, πρόγνωση παρόμοια με του καρκίνου. Σημειώνεται ιδιαίτερα η υψηλή επίπτωση του αιφνίδιου θανάτου σε ασθενείς με ΚΑ. Υπολογίζεται ότι το 2010 η επίπτωση θα φθάσει στο 70% των υπερηλικών. Ακόμη πρέπει να τονισθεί η μεγάλη σημασία της ΚΑ στην ΠΖ των ασθενών και οι επιπτώσεις στις οικογένειες αφού σίγουρα έχει τη μεγαλύτε-

ρη αρνητική επίδραση στην ΠΖ.

Η ΚΑ είναι η δεύτερη αιτία ιατρικών επισκέψεων μετά την Υπέρταση. Οι εισαγωγές στα νοσοκομεία υπολογίζονται στο 5% του συνόλου και ξεπερνούν κατά πολύ τις εισαγωγές από έμφραγμα ή στηθάγχη. Πρέπει να τονισθεί ότι οι εισαγωγές είναι μεγαλύτερης διάρκειας και υποτροπιάζουσες αφού το 1/3 των ασθενών επανεισάγεται μέσα σε 12 μήνες. Ασθενείς με ΚΑ έχουν τετραπλάσιο κίνδυνο αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και πενταπλάσιο κίνδυνο εμφράγματος συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό^{8,9}.

Η θνησιμότητα αυξάνει ανάλογα με την κλινική σοβαρότητα της ΚΑ. Στη μελέτη CONSENSUS η θνησιμότητα σε 1 χρόνο σε κλάση IV κατά New York Heart Association (NYHA) ήταν 63%. Στη μελέτη SOLVD ήταν 64%, 51%, 35% και 30% αντίστοιχα για τις 4 κατηγορίες NYHA. Το κλάσμα εξώθησης ηρεμίας είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης ενώ άλλες κλινικές παράμετροι που συνδέονται με δυσμενή πρόγνωση είναι η χαμηλή ανοχή στην κόπωση, η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και η παρουσία στεφανιαίας νόσου σαν υποκείμενης αιτίας.

Η ΚΑ συνεπάγεται τεράστιο οικονομικό κόστος. Υπολογίζεται ότι απορροφά το 1-2% του συνόλου των δαπανών υγείας στο Δυτικό κόσμο. Στην Αγγλία το άμεσο ετήσιο κόστος στο εθνικό σύστημα υγείας υπολογίζεται σε 360 εκατ. λίρες (1,2% των συνολικών δαπανών). Στις ΗΠΑ (Πιν. 2) οι δαπάνες υπολογίζονται όσο και οι δαπάνες για την υπέρταση και πενταπλάσιες των δαπανών για καρκίνο πνεύμονος. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το κόστος της νοσοκομειακής περίθαλψης που φθάνει στα 2/3 του συνόλου που στην Αγγλία υπολογίζονται 8 φορές μεγαλύτερες από το συνολικό κόστος των φαρμάκων για ΚΑ 10. Στην έρευνα των McMurray και Dane το 1996 11 το ετήσιο κόστος για την ΚΑ ήταν στις ΗΠΑ 69 δις δολάρια (το 70% για νοσήλια), στη Γαλλία ήταν 11,4 εκατομμύρια γαλλικά φράγκα (το 64% εξ' αυτών για νοσήλια), στην Αγγλία 360 εκατομμύρια λίρες (το 60% για νοσήλια) και στην Ολλανδία 444 εκατομμύρια φιορίνια (το 67% αφορούσε νοσήλια). Τα οικονομικά αυτά μεγέθη οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι θεραπευτικές στρατηγικές πρέπει να έχουν κύριο στόχο τη μείωση της συχνότητας και της διάρκειας νοσηλείας. Γι' αυτό ακριβώς το λόγο η χρήση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοστενσίνης (α-MEA) στην ΚΑ, λόγω της μείωσης της νοσηρότητας που επιφέρουν αποδεδειγμένα, είναι η πιο συμφέρουσα θεραπεία στη σύγχρονη ιατρική. Υπολογίζεται ότι το ετήσιο κόστος θεραπείας και με τον ακριβότερο α-MEA ισούται περίπου με το κόστος 1-2 ημερών νοσηλείας. Και όμως σε παγκόσμιο επίπεδο, φαίνεται ότι μόνο το 30% των ασθενών που έχει ένδειξη για α-MEA λαμβάνει τελικά την αγωγή αυτή, και το γεγονός αυτό αποτελεί ένα από τα κύρια προβλήματα στην αντιμετώπιση της Υπέρτασης, που είναι πολύ συχνό αίτιο ΚΑ^{12,13}.

Οι ελάχιστοι διαφωνούντες με τη χρήση των α-MEA υποστηρίζουν ότι η χρήση τους απλώς αναβάλλει την καταβολή των δαπανών ενώ δίνει και περιθώριο για εμφάνιση και άλλων ασθενειών που συνεπάγονται άλλες δαπάνες. Όμως πρέπει να υπενθυμισθεί ότι ασθενείς με ΚΑ σπάνια πεθαίνουν τελικά από άλλη αιτία και η παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης είναι μικρή. Ενδιαφέροντα είναι τα στοιχεία από τις ΗΠΑ που αφορούν σύγκριση του κόστους. (Πιν. 3) από α-MEA στην ΚΑ με το κόστος άλλων ιατρικών παρεμβάσεων. Η αύξηση της χρήσης των α-MEA βοηθάει στη μείωση των δαπανών κυρίως με τη μείωση της συχνότητας και διάρκειας της νοσηλείας των ασθενών.

Πιν. 2: ΗΠΑ – Επίπτωση ΚΑ στη Δημόσια Υγεία

Tb. 2: USA – Impact of HF on Public Health

- Αφορά 4,8 εκατομμύρια Αμερικανών (1,5/2% του πληθυσμού, 6-10% ηλικίας > 65 ετών)
- 400-700.000 νέες περιπτώσεις ετησίως
- Η μόνη καρδιαγγειακή στάθμη που αυξάνεται
- 20 εκατομμύρια Αμερικανών έχουν ασυμπτωματική δυσλειτουργία που θα εκδηλωθεί σε 1-5 χρόνια
- >11 εκατομμύρια ιατρικές επισκέψεις
- 3,5 εκατομμύρια εισαγωγές σε νοσοκομεία ετησίως (πρώτη αιτία σε > 65 ετών, το 1/3 επανεισάγεται σε 90 ημέρες)
- 250.000 θάνατοι ετησίως
- 20-40 δις δολάρια το άμεσο ετήσιο κόστος (δεν υπολογίζεται το έμμεσο κόστος, π.χ. απώλεια παραγωγικότητας)
- 8-15 δις δολάρια το κόστος νοσηλείας σε νοσοκομεία (διπλάσιο από την αντίστοιχη για καρκίνο οιασδήποτε αιτιολογίας).

Πιν. 3: Συγκριτικό κόστος ανά ποιοτικό έτος ζωής

Tb. 3: Comparative costs per quality adjusted life year (QALY)

Παρέμβαση	Κόστος ανά QALY (λίρες £)
α - MEA σε ελαφρά / μέτρια ΚΑ	502
Τοποθέτηση βηματοδότη	1100
Αντικατάσταση αορτής	1140
Ολική ισχίου	1180
Bypass για νόσο στελέχους	2090
Μεταμόσχευση νεφρού	4710
Έλεγχος καρκίνου μαστού	5780
Μεταμόσχευση καρδιάς	7840
Bypass για νόσο 1 αγγείου	18830
Αμοκάθαρση	21970



ΑΙΤΙΑ ΚΑ

Σε ΚΑ μπορεί να οδηγήσουν βλάβες του καρδιακού μυός, των βαλβίδων, του περικαρδίου, συγγενείς καρδιοπάθειες ή και διαταραχές του ρυθμού⁷. Ασφαλώς η συχνότερη αιτία είναι η βλάβη του μυοκαρδίου η οποία σε μεγάλο ποσοστό (περίπου 80%) οφείλεται σε στεφανιαία νόσο (35% των εμφραγματιών αναπτύσσουν ΚΑ). Δυσλειτουργία του μυοκαρδίου με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία ονομάζεται καρδιομυοπάθεια¹⁴. Στον Πιν. 4 φαίνονται τα συχνότερα αίτια συστολικής και διαστολικής ΚΑ που οφείλονται σε βλάβη του μυοκαρδίου που είναι και τα συχνότερα^{5, 7}.

Πιν. 4: Αίτια ΚΑ από βλάβη μυοκαρδίου**Tb: Causes of HF due to myocardial disease****Συστολική ανεπάρκεια**

- Στεφανιαία νόσος (τοπική δυσκινησία, διάχυτη υποκινησία, ανεύρυσμα, stunning, hibernation)
- Καρδιομυοπάθεια
 - Διατατική
 - Υπερτροφική
 - Περιοριστική (αμυλοείδωση, σαρκοείδωση, αιμοχρωμάτωση, ίωση)
- Υπέρταση

Διαστολική ανεπάρκεια

- Ηλικιωμένοι
- Ισχαμία
- Υπερτροφία

Με τον όρο stunning (απόπληκτο μυοκάρδιο) εννοούμε τη μηχανική δυσλειτουργία που επιμένει μετά την επαναιμάτωση παρά την ικανοποιητική ροή χωρίς όμως να προκληθεί μη αναστρέψιμη βλάβη. Τέτοια μειωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου μπορεί να συνεχίζεται ακόμη και 24 ώρες ή περισσότερο μετά την αποκατάσταση της αιματικής ροής¹⁵. Με τον όρο hibernation (χειμάζον μυοκάρδιο) εννοούμε ότι η μυοκαρδιακή λειτουργία παραμένει επηρεασμένη σε ηρεμία λόγω μειωμένης αιμάτωσης αλλά μπορεί να αποκατασταθεί πλήρως εάν βελτιωθεί η σχέση προσφοράς/ζήτησης οξυγόνου¹⁵.

Η διατατική μυοκαρδιοπάθεια αφορά το 4% του συνόλου των ασθενών με ΚΑ. Στο 70% είναι ιδιοπαθής και έχουν ενοχοποιηθεί ιώσεις (εντεροϊοί, coxsackie B, ιός γρίπης), τοξίνες (αλκοόλ), ανοσοβιολογικοί μηχανισμοί. Υπολογίζεται ότι 10% περίπου των αλκοολικών θα ανα-

πτύξουν συμπτώματα ΚΑ (αφορά κατανάλωση 80gr οινοπνεύματος ημερησίως – όταν 1 ποτήρι κρασί περιέχει 10gr οινοπνεύματος) ¹⁴. Στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια υπάρχει υπερτροφία και όχι διάταση της αριστεράς και / ή της δεξιάς κοιλίας συνήθως του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Είναι σπάνια αλλά συνδέεται με αιφνίδιο θάνατο και πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από την αθλητική καρδιά. Τέλος η περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια είναι εξαιρετικά σπάνια και το χαρακτηριστικό της είναι η διαστολική ΚΑ.

Σ' αυτό το σημείο είναι χρήσιμο να αναφέρουμε τα πιο συχνά αίτια τα οποία οδηγούν σε επιδείνωση χρόνια ΚΑ ή εκδήλωση οξείας ΚΑ που είναι χρήσιμο να γνωρίζει ο κλινικός γιατρός^{16,17}.

Πιν. 5: Αίτια επιδείνωσης χρόνιας ΚΑ**Tb: Causes of HF deterioration**

- Έμφραγμα ή ισχαιμικό στεφανιαίο επεισόδιο
- Αρρυθμίες
- Διαιτητικές παρεκτροπές
- Μη-συμμόρφωση στα φάρμακα
- Παρενέργειες φαρμάκων (αντιαρρυθμικά, αμιοδαρόνη, β-αναστολείς, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη).
- Τοξικά αίτια
- Εγκεφαλικό επεισόδιο
- Συνύπαρξη μη καρδιαγγειακών νοσημάτων
- Κοινωνικές εκδηλώσεις
- Αλλαγή φαρμάκων
- Υπέρμετρη μείωση προφορτίου (διουρητικά + α-MEA)
- Νεφρική δυσλειτουργία (υπέρμετρη χρήση διουρητικών)

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΚΑ είναι ένα κλινικό σύνδρομο – για την ακρίβεια ένα σύνολο από διάφορα σύνδρομα με πολλές παραδοξότητες – που προκαλείται μεν από κάποια ανωμαλία στην καρδιά αλλά χαρακτηρίζεται από αιμοδυναμική, νεφρική και νευροορμονική απάντηση του οργανισμού στο αρχικό αίτιο. Η ΚΑ είναι μία συνεχώς εξελισσόμενη πάθηση, μία δυναμική και όχι μία στατική πάθηση, χαρακτηριζόμενη από συχνές εξάρσεις. Η πρόοδος της νόσου εξηγείται με πολλούς μηχανισμούς, οι οποίοι εμπλέκονται σε διάφορους «φαύλους» κύκλους αιτίου – αποτελέσματος. Στο Σχ. 1 φαίνονται σχηματικά οι κύκλοι αυτοί ενώ στο Σχ. 2 απεικονίζεται η εξέλιξη από τους παράγοντες κινδύνου στο έμφραγμα και την ΚΑ, μια και η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) είναι ίσως το συχνότερο αίτιο ΚΑ. Όπως φαίνεται στο Σχ. 1 η ΚΑ οδηγεί και παράλληλα επιδεινώνεται από την απώλεια μυοκαρδιακού ιστού και την αναδιαμόρφωση (remodeling) του μυοκαρδίου, ενώ η απάντηση – αντισταθμιστικοί μηχαν-

νισμοί του οργανισμού αφορούν την περιφερική κυκλοφορία, νεφρούς, σκελετικούς μυς, συμπαθητικό και νευροορμονικό σύστημα. Η φαρμακευτική αγωγή πρέπει ακριβώς σε κάθε περίπτωση να στοχεύει στον κυριαρχούντα εκάστοτε μηχανισμό επιδείνωσης. Προγνωστικοί δείκτες ισχυροί είναι το κλάσμα εξώθησης (σαν δείκτης τελοδιαστολικού όγκου), η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (σαν δείκτης μέγιστης κοιλιακής λειτουργίας – απόδοσης) και το Νάτριο ορού (σαν δείκτης νεφρικής – μεταβολικής προσαρμογής). Οι αρρυθμίες είναι μεν δείκτης βαρύτητας όχι όμως ισχυρός ανεξάρτητος παράγων πρόγνωσης^{5,7,18}.

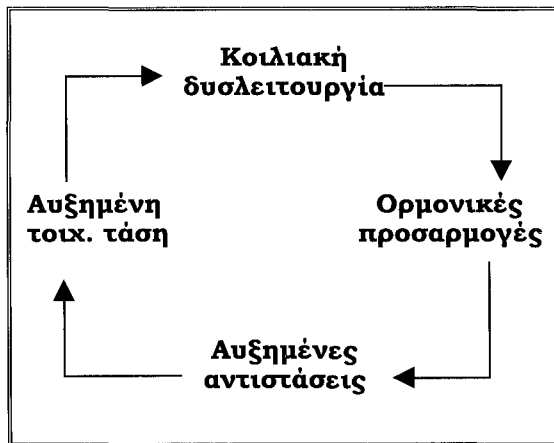
Οι αυξημένες στην ΚΑ συστηματικές περιφερικές αντιστάσεις οδηγούν σε αυξημένη τοιχωματική τάση στο ήδη επηρεασμένο μυοκάρδιο και προκαλείται περαιτέρω επιδείνωση της ΚΑ, νευροορμονική επιδείνωση και περαιτέρω

ρω στη συνέχεια αύξηση των αντιστάσεων (κύκλος α). Η κατακράτηση νατρίου και υγρών λόγω των ορμονικών προσαρμογών επιδεινώνει την ΚΑ (κύκλος β). Η αναδιαμόρφωση που επηρεάζεται από το σύστημα ρενίνης – αγγειοστενσίνης είναι σημαντικός παράγων επιδείνωσης και καθοριστικό σημείο δράσης των α-MEA. Το μυοκάρδιο περιέχει 5% κολλαγόνο αλλά μπορεί να φθάσει στο 25% σε ΚΑ. Η λεγόμενη «Μυϊκή υπόθεση», με την ενεργοποίηση κυτοκινών, μυϊκής ατροφίας και της ενεργοποίησης μυϊκών εργοϋποδοχέων συμμετέχει στην επιδείνωση της ΚΑ^{19,20}. Στη στεφανιαία νόσο πρέπει να τονισθεί η σημασία της εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης²¹. Τέλος μηχανισμοί απόπτωσης μέσω ενεργοποίησης κυτοκινών, ριζών οξυγόνου και προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου οδηγούν σε απώλεια μυοκαρδίου και πρόοδο της ΚΑ^{21,22,23}.

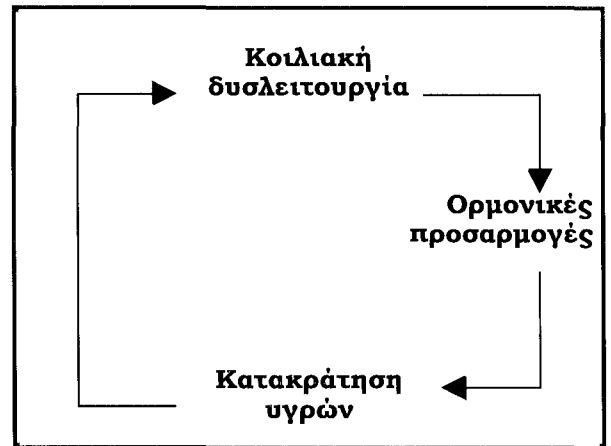
Σχ. 1: Μηχανισμοί – κύκλοι προόδου – επιδείνωσης ΚΑ

Fig. 1: Spirals of HF

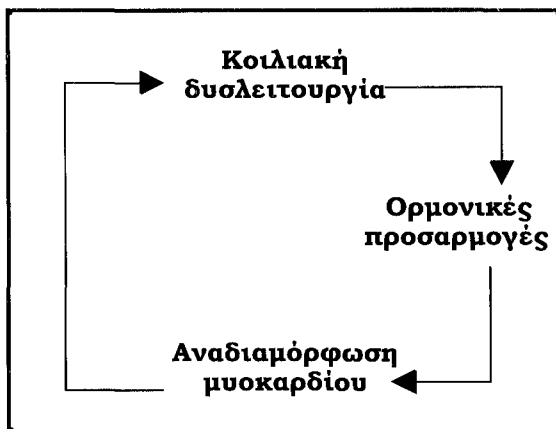
α) Αύξηση μεταφορτίου



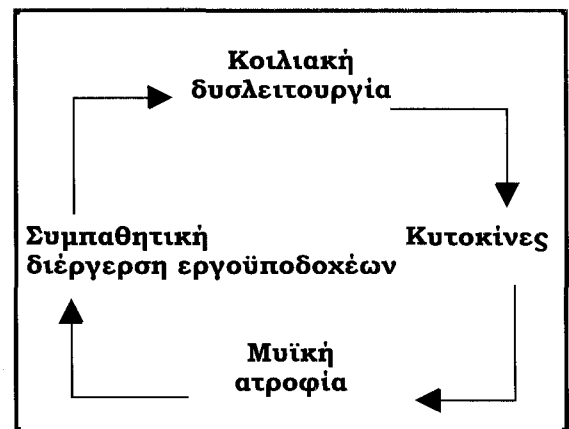
β) Κατακράτηση υγρών



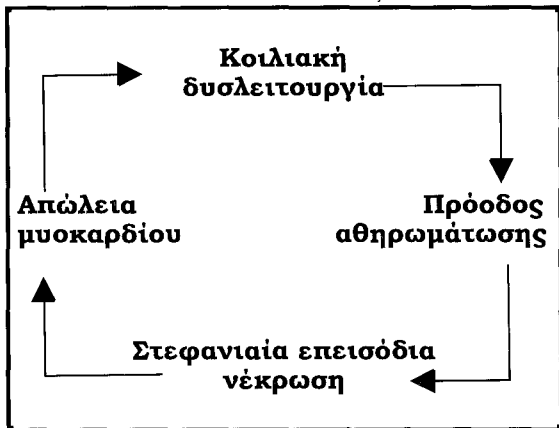
γ) Αναδιαμόρφωση



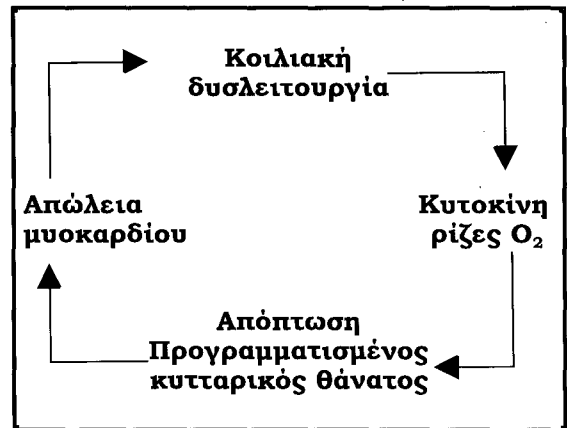
δ) Μυϊκή υπόθεση



ε) Πρόσδος στεφανιαίας νόσου

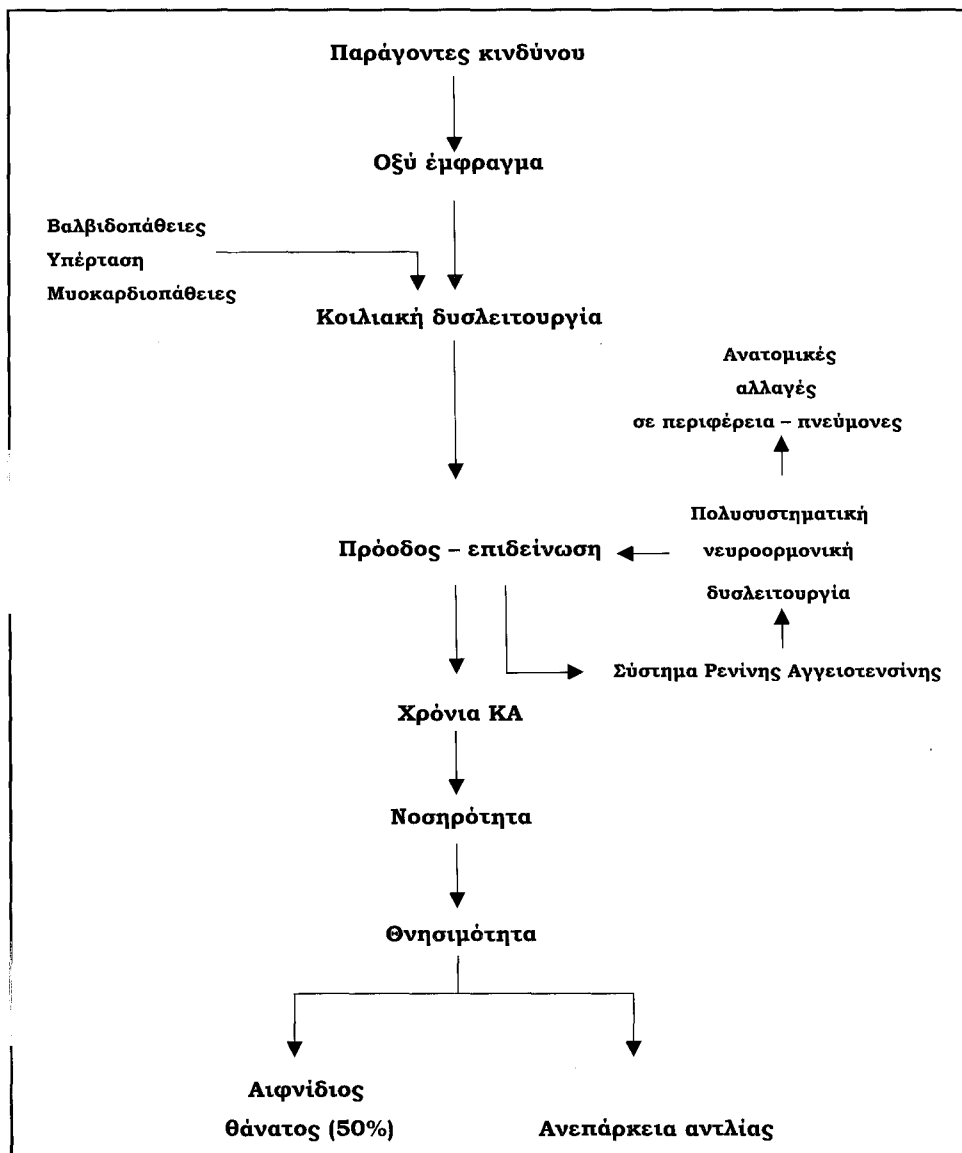


δ) Απόπτωση



Σχ. 2: Από τους ΠΚ στο έμφραγμα και την ΚΑ

Fig. 2: From risk factors to infarction and HF



ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΗΜΕΙΑ ΚΑ

Σίγουρα κάθε γενικός γιατρός γνωρίζει τα κλασσικά συμπτώματα της ΚΑ: δύσπνοια, κόπωση. Όμως τα συμπτώματα της ΚΑ έχουν χαμηλή ειδικότητα ενώ τα σημεία της ΚΑ χαμηλή ευαισθησία γι' αυτό και η ΚΑ στην κλινική πρακτική πολλές φορές υπερδιαγιγνώσκεται αλλά και υποδιαγιγνώσκεται. Από σχετικές μελέτες είναι σίγουρο ότι η διάγνωση της ΚΑ είναι στην καλύτερη περίπτωση δύσκολη και στη χειρότερη και όχι σπάνια περίπτωση μπορεί να είναι λανθασμένη. Από τα σημεία της ΚΑ τα πιο χρήσιμα όπως ο 3ος τόνος, είναι και δύσκολα να εκτιμηθούν. Τα σημεία της ΚΑ είναι ενδεικτικά των συνεπειών παρά των αιτιών της ΚΑ. Έτσι η διάταση της αριστεράς κοιλίας φαίνεται ως καρδιομεγαλία (ώση, 3ος τόνος,) η κατακράτηση υγρών σαν συμφόρηση (οίδημα, σφαγίτιδες, υγροί ρόγχοι), η χαμηλή παροχή ως φτωχή περιφερική αιμάτωση και η νευροορμονική ενεργοποίηση ως αυξημένος συμπαθητικός τόνος (ταχυκαρδία ...). Ειδικά στις γυναίκες και σε παχύσαρκα άτομα η ΚΑ διαλάθει πιο συχνά. Αν και η εποχή όπου η διάγνωση βασιζόταν μόνο στη σχέση γιατρού και αρρώστου, το ιστορικό και τη φυσική εξέταση, χωρίς τις παρακλινικές εξετάσεις, είναι δυστυχώς παρελθόν στην Ιατρική, γενικώς φαίνεται ότι μπορεί να είναι αρκετό στην περίπτωση της ΚΑ⁷. Η λήψη ενός καλού ιστορικού και η προσεκτική φυσική εξέταση είναι βασικές προϋποθέσεις για τη σωστή διάγνωση. Βρισκόμενος ο γιατρός μπροστά σε ασθενή με πιθανή ΚΑ πρέπει πρώτα να απαντήσει σε 2 ερωτήματα. Πρώτον εάν αυτός ο ασθενής έχει ΚΑ, γιατί έχει ΚΑ, ποια είναι η αιτία και δεύτερο τι είναι αυτό που τον έφερε αυτή τη στιγμή στο νοσοκομείο ή το ιατρείο. Το ιστορικό είναι σημαντικό κομμάτι της κλινικής αξιολόγησης αλλά πολλές φορές χρειάζεται αντικειμενική αξιολόγηση για την αποφυγή ψευδώς θετικών ή ψευδώς αρνητικών εκτιμήσεων. Ας σημειωθεί ότι θεραπεία με διουρητικά μπορεί να εξαφανίσει όλα τα άλλα σημεία εκτός από τον 3ο τόνο. Η θεραπευτική απάντηση μπορεί να είναι ένα κριτήριο στη διάγνωση ΚΑ αλλά υπενθυμίζεται ότι οι μεγάλες σχετικές μελέτες έδειξαν ότι 35% των ατόμων που συμμετείχαν στις μελέτες είχαν σημαντική βελτίωση και με τη χρήση εικονικού φαρμάκου.

Η διάγνωση της οξείας ΚΑ είναι εύκολη αλλά τα πράγματα είναι διαφορετικά στη χρόνια ΚΑ. Κανένα μεμονωμένο σύμπτωμα ή σημείο είναι αρκούντως ευαίσθητο ή ειδικό για τη διάγνωση ΚΑ, ενώ συνδυασμός συμπτωμάτων και / ή σημείων έχει μεγαλύτερη ειδικότητα αλλά μικρότερη ευαισθησία με αποτέλεσμα μικρότερη θετική προγνωστική αξία. Η βέλτιστη αξιολόγηση και κατά συνέπεια η αντιμετώπιση πρέπει να βασίζεται στην κλινική αλλά και σε αντικειμενική – παρακλινική αξιολόγηση^{7,24,25,26}.

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΚΑ

Η αρχική αξιολόγηση του ασθενούς με ΚΑ περιλαμβάνει λεπτομερές ιστορικό και φυσική εξέταση. Ωστόσο η ασφαλής διάγνωση πολλές φορές δεν μπορεί να γίνει χωρίς αντικειμενική επιβεβαίωση με παρακλινικές εξετάσεις²⁸. Το μέγεθος του προβλήματος της ΚΑ στην κοινωνία αφορά και το γεγονός ότι για πολλούς ασθενείς ο οικογενειακός – γενικός γιατρός είναι ο αρμόδιος, ο ενορχηστρωτής του βασικού ελέγχου και εδώ μπορεί να υπάρχουν παραλείψεις ή λανθασμένες παρεμβάσεις. Η φυσική εξέταση ασθενούς με ΚΑ μπορεί να μην αποκαλύψει τίποτα παθολογικό παρ' όλο που με τις παρακλινικές εξετάσεις μπορεί να βρεθεί σοβαρή δυσλειτουργία. Έτσι βάζοντας την ταμπέλα της ΚΑ σε έναν ασθενή που θα τον συνοδεύει για πάντα προϋποθέτει και ένα βασικό έλεγχο επιβεβαίωσης της διάγνωσης (Πιν. 5) χωρίς σημαντικό κόστος.

Πιν. 5: Βασικός έλεγχος σε ασθενή με ύποπτη ΚΑ

Tb. 5: Basic investigation in suspected HF

- Γενική αίματος
- Γενική ούρων
- Ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες
- Έλεγχος θυρεοειδούς
- ΗΚΓγράφημα
- Α/α θώρακος
- Υπερηχογράφημα

Η γενική αίματος μπορεί να δείξει αναμία ή υπερερυθραιμία που μπορεί να επιδεινώνουν ΚΑ. Ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να αποκαλύψει νεφρική βλάβη που να μιμείται ΚΑ αλλά και πρέπει να είναι γνωστή πριν την έναρξη αγωγής με διουρητικά ή α-MEA. Η χρήση α-MEA απαιτεί συχνό έλεγχο αφού η χρήση τους μπορεί να οδηγήσει μέχρι και σε ιατρογενή νεφροτομή σε ασθενή με στένωση νεφρικής αρτηρίας, την οποία πρέπει να σκεφτόμαστε σε καρδιαγγειακούς ασθενείς. Η υποκαλιαιμία μπορεί να συνοδεύει τη χρήση διουρητικών ενώ σε υπονατρίαμια η χρήση α-MEA μπορεί να είναι επικίνδυνη αφού είναι ενδεικτική υπερδιέγερσης τους συστήματος Ρενίνης, Αγγειοτενσίνης, Αλδοστερόνης (ΡΑΑ) και ίσως χρειάζεται νοσηλεία τους ασθενούς σε νοσοκομείο.

Το ΗΚΓ είναι απλή, γρήγορη, φθηνή, χρήσιμη εξέταση και όλοι οι γιατροί πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με την ερμηνεία του. Φυσιολογικό ΗΚΓ είναι σπάνιο σε ΚΑ αλλά κάθε παθολογικό ΗΚΓ δεν σημαίνει υποχρεωτικά ότι η ΚΑ ευθύνεται για τα συμπτώματα του ασθενούς.

Τα ευρήματα της ακτινογραφίας θώρακος (καρδιομεγαλία, αυξημένες πιέσεις πνευμονικών αγγείων – συμφόρηση,

πλευριτικό υγρό) είναι χρήσιμα. Ωστόσο η καρδιομεγαλία δεν είναι απόλυτα ευαίσθητο και ειδικό εύρημα, ασβετώσεις βαλβίδων είναι συχνό εύρημα σε ηλικιωμένους χωρίς ΚΑ, ενώ δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι παρά την ύπαρξη ΚΑ τα συμπτώματα του ασθενούς στη δεδομένη στιγμή μπορεί να οφείλονται σε πνευμονοπάθεια. Το υπερηχογράφημα έχει καθιερωθεί στο αρχικό βασικό έλεγχο ασθενούς με ΚΑ και είναι σημαντικό οι γιατροί πρωτοβάθμιας περίθαλψης να γνωρίζουν τα πλεονεκτήματα και τους περιορισμούς της μεθόδου. Το υπερηχογράφημα είναι 5-10 φορές πιο ευαίσθητο από το ΗΚΓ στον καθορισμό υπερτροφίας, και εντοπίζει την υπεύθυνη ανατομική ανωμαλία και αξιολογεί το βαθμό της κοιλιακής δυσλειτουργίας. Ωστόσο ο ακριβής προσδιορισμός του κλάσματος εξωθήσεως δεν είναι απαραίτητος, είναι χρονοβόρος και κρύβει παγίδες. Μία σφαιρική, ποιοτική εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας είναι αρκετή και μπορεί να γίνει εύκολα με μία ματιά από έμπειρο εξεταστή 7,29,30,31. Τέλος ειδικές εξετάσεις χρειάζονται μερικές φορές αφορούν όμως τον Καρδιολόγο. Ο γενικός γιατρός πρέπει να ξέρει ποιους ασθενείς θα παραπέμψει στον ειδικό όπως φαίνεται στον Πιν. 6.

Πιν. 6: Ομάδες ασθενών που πρέπει να παραπέμπονται στον ειδικό

Tb. 6: Group of patients to be referred to specialist

- Στηθάγχη και ΚΑ (ενδεχόμενο επαναγγείωσης)
- Σοβαρές βαλβιδοπάθειες
- Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια
- Σοβαρή ΚΑ (ΚΕ < 20%)
- Πρόσφατη κοιλιακή μαρμαρυγή
- Νέα άτομα (< 60 ετών)
- Συνύπαρξη περιφερικής αγγειοπάθειας (στένωσης νεφρικής αρτηρίας)
- Χαμηλή ΑΠ, χαμηλό Νάτριο ορού
- Όσοι κατά τη γνώμη του γενικού γιατρού χρήζουν ειδικής αντιμετώπισης

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑ

Ο σκοπός της αντιμετώπισης της ΚΑ είναι τριπλός και όπως φαίνεται στον Πιν. 7 αφορά α) στην Πρόληψη (πρόληψη νόσων που πιθανόν θα οδηγήσουν σε δυσλειτουργία και στη συνέχεια σε ΚΑ καθώς και την πρόληψη της πρόοδου ΚΑ όταν υπάρχει καρδιακή δυσλειτουργία), β) τη Νοσηρότητα (βελτίωση ποιότητα ζωής) και γ) Θνησιμότητα (παράταση προσδόκιμου επιβίωσης)³.

Πιν. 7: Σκοπός της αντιμετώπισης της ΚΑ

Tb. 7: Aim of the treatment of HF

1. Πρόληψη
 - Πρόληψη νόσου που οδηγεί σε καρδιακή δυσλειτουργία – ΚΑ

- Πρόληψη εξέλιξης σε ΚΑ όταν διαπιστωθεί καρδιακή δυσλειτουργία

2. Νοσηρότητα (βελτίωση ΠΖ)
3. Θνησιμότητα (παράταση επιβίωσης)

Στη χρόνια ΚΑ η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει γενικά μέτρα, φαρμακολογική θεραπεία, μηχανικά υποβοηθήματα και χειρουργική αντιμετώπιση. Η λεπτομερής αναφορά στη φαρμακολογική και χειρουργική αντιμετώπιση ξεφεύγει του σκοπού της παρούσας ανασκόπησης γι' αυτό και γίνεται αναφορά μόνο σε στοιχεία που μπορεί να ενδιαφέρουν και να γνωρίζει ο γενικός γιατρός τόσο στην πρόληψη όσο και στη θεραπεία^{2,3,4}.

ΠΡΟΛΗΨΗ

Η πρόληψη πρέπει να αποτελεί πρωταρχικό στόχο που μπορεί να επιτευχθεί με 3 τρόπους:

α) Πρόληψη της ανάπτυξης νόσου που μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή δυσλειτουργία και στη συνέχεια σε ΚΑ. Η πρόληψη και η τροποποίηση όλων των γνωστών ΠΚ είναι καθοριστικής σημασίας. Νεώτερα στοιχεία από τη μελέτη Framingham δείχνουν μείωση 50% της ΚΑ με τη σωστότερη αντιμετώπιση της υπέρτασης. Στρατηγικές ενημέρωσης και εκπαίδευσης του πληθυσμού για τους ΠΚ πρέπει να ενταθούν ίσως να διαφοροποιηθούν και ο ρόλος του οικογενειακού γιατρού και της πολιτείας είναι σημαντικός στο θέμα αυτό. Η συνήθως στρατηγική απλής ενημέρωσης του πληθυσμού είναι πολύ απλή για να είναι επιτυχής αφού δύσκολα αλλάζουν οι συνήθειες και η συμμόρφωση των ασθενών κυμαίνεται σε χαμηλά επίπεδα. Οι υπεύθυνοι φορείς πρέπει να προχωρήσουν σε πιο δραστηκά μέτρα κοινωνικά – οικονομικά (π.χ. αύξηση φορολογίας καπνού) ή διοικητικά – νομοθετικά (π.χ. απαγόρευση διαφήμισης τσιγάρων, στέρωση προσωρινή του ασφαλιστικού δικαιώματος στους μη συμμορφούμενους). Εναλλακτικός τρόπος παρέμβασης μπορεί να είναι η εφαρμογή των γνωστών οδηγιών (guidelines) που απεδείχθησαν ωφέλιμες σε άτομα υψηλού κινδύνου και σε άτομα ενδιάμεσου ή και χαμηλού κινδύνου. Ο ρόλος του γιατρού της πρωτοβάθμιας περίθαλψης είναι σημαντικός αλλά δυστυχώς μερικές φορές περιορίζεται από αδικαιολόγητα και μη αποδοτικά μέτρα ασφαλιστικών φορέων και κρατικών παρεμβάσεων όπως λίστες φαρμάκων κ.λπ. Άλλο παράδειγμα αποτελεσματικής πρόληψης ΚΑ είναι η απόφαση για επέμβαση στο σωστό χρόνο σε ασθενείς με βαλβιδοπάθεια.

β) Πρόληψη περαιτέρω βλάβης του μυοκαρδίου στην περίπτωση του εμφράγματος. Η έγκαιρη επαναϊμάτωση (θρομβόλυση, παρεμβατικές τεχνικές) μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΚΑ. Ακόμη η έγκαιρη χορήγηση στους ασθενείς αυτούς ενός νευροορμονικού ανταγωνιστή (α-MEA, β-αποκλειστή ή συνδυασμός των δύο) μειώνει τον κίνδυνο, όπως και η χορήγηση ασπιρίνης (προσοχή πάντως χρειάζεται

ζεται στη συγχορήγηση ασπιρίνης και α-MEA) όπως έδειξαν πολλές μελέτες (TIMI, GISSI-3, ISIS-4)^{32,33}.

γ) Πρόληψη προόδου ΚΑ όταν υπάρχει ήδη καρδιακή δυσλειτουργία. Η χορήγηση α-MEA στους ασθενείς αυτούς μειώνει τον περαιτέρω κίνδυνο (SAVE, AIRE, TRACE, SOLVD)^{34,35}. Το όφελος από την αντιμετώπιση ασυμπτωματικής ΚΑ είναι ίσως πιο σημαντικό και από την αντιμετώπιση – θεραπεία της ήπιας υπέρτασης. Η πρόσληψη επανεμφράγματος ή νέων ισχαιμικών επεισοδίων με την αποδεδειγμένη σήμερα αποτελεσματικότητα των στατινών (δράσεις και πέραν της υπολιπιδαιμικής) είναι ένα ακόμη σημαντικό σημείο και η θεραπεία πρέπει να αρχίζει πολύ νωρίς^{36,37}.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στο κεφάλαιο αυτό αναφέρονται μόνο στα μέτρα και σε στοιχεία μόνο της φαρμακολογικής θεραπείας που πρέπει να γνωρίζουν όλοι οι γιατροί.

Γενικά μέτρα

- ❑ Έλεγχος όλων των τροποποιήσιμων ΠΚ, διακοπή αλκοόλ
- ❑ Μείωση πρόσληψης άλατος 3gr. ημερησίως, μείωση σωματικού βάρους. Πάντως πρέπει να τονισθεί ότι δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες για την αξία του περιορισμού Na και η ύπαρξη σήμερα πιο αποτελεσματικών διουρητικών επιτρέπει κάποια ελαστικότητα που διευκολύνει και τη συμμόρφωση των ασθενών.
- ❑ Άσκηση για καλύτερη φυσική κατάσταση. Αυτοί οι ασθενείς όχι μόνο δεν πρέπει να αποκλείονται από προγράμματα άσκησης άλλα έχουν ιδιαίτερη ανάγκη και είναι η ομάδα ασθενών που ωφελείται περισσότερο από την άσκηση αφού βελτιώνεται η ΠΖ. Η άσκηση πρέπει να συνιστάται ακόμη και σε ασθενείς τελικών σταδίου όπως συνιστάται ακόμη και ισομετρική άσκηση για μεγαλύτερη ικανότητα πρόσληψης O₂ από τα μυϊκά κύτταρα.
- ❑ Αντιπηκτική αγωγή, έλεγχος κοιλιακής συχνότητας ανάλογα με τις ενδείξεις^{38,39}.
- ❑ Αποφυγή φαρμάκων που πιθανόν καταστέλλουν τη μυοκαρδιακή λειτουργία όπως τα αντιφλεγμονώδη.
- ❑ Άλλα μέτρα: αντιγριπικό εμβόλιο, συχνή παρακολούθηση, ένταξη σε προγράμματα αποκατάστασης.

Φαρμακολογική θεραπεία

Διουρητικά: Η αξία των διουρητικών στη θεραπεία της ΚΑ είναι σημαντική και όταν υπάρχει ένδειξη χορήγησης καμία άλλη κατηγορία φαρμάκων δεν είναι τόσο αποτελε-

σματική στην αντιμετώπιση της κατακράτησης υγρών. Χρήσιμες γνώσεις για το γενικό γιατρό είναι:

- ❑ Σήμερα τα διουρητικά της αγκύλης είναι τα διουρητικά πρώτης επιλογής.
- ❑ Όλοι οι ασθενείς που χρειάζονται διουρητικά πρέπει παράλληλα να λαμβάνουν και α-MEA.
 - ρ Πρέπει να σκεφτόμαστε την αλληλεπίδραση με άλλες κατηγορίες φαρμάκων (μη στεροειδή-αντιφλεγμονώδη, αγγειοδιασταλτικά, δακτυλίτιδα ...).
- ❑ Δεν είναι απαραίτητο να λαμβάνονται συγκεκριμένη ώρα άλλα ανάλογα με τις δραστηριότητες του ασθενούς.
- ❑ Μερικές φορές η αποτελεσματικότητά τους μειώνεται και τότε χρειάζεται αύξηση δοσολογίας ή συνδυασμός διουρητικών που δρουν σε διαφορετικά σημεία του νεφρώνα.
- ❑ Η συνήθης δόση των διουρητικών της αγκύλης (φουροσεμίδη) είναι 40mg ημερησίως που μπορεί να αυξηθεί σε 80-120mg ημερησίως. Αν χρειάζεται μεγαλύτερη δόση πρέπει να προτιμάται η συχνότερη χορήγηση σε πολλές δόσεις και όχι οι εφ' άπαξ μεγάλες δόσεις. Σε συνύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας χορηγούνται δόσεις έως και 4000mg ημερησίως.
- ❑ Καλύτερη τακτική, όταν απαιτείται δόση άνω των 120mg ημερησίως, είναι να προστίθεται ένα άλλο διουρητικό με δράση σε άλλο σημείο του νεφρώνα όπως τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά (σπιρονολακτόνη, αμιλοριδία).
- ❑ Ελαφρά υπονατρίαμια είναι σύνθητες φαινόμενο στην ΚΑ, ενώ έντονη υπονατρίαμια, συνήθως με υποκαλιαιμία δείχνει έντονη ενεργοποίηση του συστήματος ΡΑΑ. Στην κλινική πράξη ο σωστός τρόπος αντιμετώπισης είναι ο περιορισμός της πρόσληψης υγρών ειδικά σε ασθενείς με οίδημα αφού συνήθως το ολικό Na είναι υψηλό και δεν είναι σωστό να αντιμετωπίζεται με ενδοφλέβια έγχυση Na.
- ❑ Η υποκαλιαιμία αυξάνει τον κίνδυνο δακτυλιδισμού και αρρυθμιών. Υπερκαλιαιμία μπορεί να εκδηλωθεί με τη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών και α-MEA από τους στόματος χορήγηση K⁺ δεν είναι αποτελεσματική και δεν πρέπει να γίνεται, ενώ η συγχορήγηση α-MEA και καλιοσυντηρητικού διουρητικού διορθώνει μικρού βαθμού υποκαλιαιμία.
- ❑ Υπεργλυκαιμία, υπερούριχαιμία μπορεί να εκδηλωθούν. Κρίση ουρικής αρθρίτιδος αντιμετωπίζεται με αντιφλεγμονώδη στην αρχή και αλλοπουρινόλη στη συνέχεια αν δεν μπορεί να μειωθεί η δοσολογία των διουρητικών.
- ❑ Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούν το σωματικό

βάρος καθημερινά και αν σε 3 μετρήσεις υπάρχει αύξηση πάνω από 0,5kg μπορούν να αυξάνουν από μόνοι τους της δόση του διουρητικού.

- Τα διουρητικά είναι τα μόνα φάρμακα που ελέγχουν την κατακράτηση υγρών και τα συναφή συμπτώματα και μάλιστα ταχέως αντίθετα με τα άλλα χρησιμοποιούμενα φάρμακα.
- Η χρήση πολύ χαμηλών δόσεων μπορεί να οδηγεί σε κατακράτηση υγρών που μειώνει την αποτελεσματικότητα των α-MEA και αυξάνει τον κίνδυνο από β-αποκλειστές.
- Η χρήση πολύ υψηλών δόσεων αντίθετα μπορεί να προκαλέσει κίνδυνο υπότασης από α-MEA και κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας από α-MEA ή ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II (AII).
- Ανοχή στα διουρητικά πρέπει να αντιμετωπίζεται με α) ενδοφλέβια χορήγηση, β) χρήση 2 διουρητικών και γ) με βραχεία χορήγηση φαρμάκων που αυξάνουν την νεφρική αιματική ροή (ντοπαμίνη, ντομπουταμίνη, μιλιρόνη), που προϋποθέτει εισαγωγή στο νοσοκομείο.

Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA): Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 1997 οι α-MEA αποτελούν φάρμακα πρώτης επιλογής της ΚΑ, αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της ΚΑ, ενδείκνυνται σε όλα τα στάδια ακόμη και ασυμπτωματικής ΚΑ λόγω συστολικής κοιλιακής δυσλειτουργίας και πρέπει να χρησιμοποιούνται στη δοσολογία που χρησιμοποιήθηκαν και στις μεγάλες μελέτες που βασίσθηκαν οι οδηγίες³. Θα περίμενε κανείς ότι οι οδηγίες αυτές έπρεπε να εφαρμόζονται. Στην πράξη όμως, σε παγκόσμιο επίπεδο, σημαντικός αριθμός ασθενών με ΚΑ δεν λαμβάνει α-MEA και πολύ σημαντικός αριθμός υποθεραπεύεται μη λαμβάνοντας τη σωστή δοσολογία⁴⁰. Φαίνεται ότι αυτό εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το θεράποντα ιατρό, τη χώρα, τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και το ιστορικό προηγηθείσας νοσηλείας σε νοσοκομείο. Μελέτες στις ΗΠΑ έδειξαν ότι στα πανεπιστημιακά κέντρα το 95% ασθενών με ΚΑ έπαιρνε α-MEA (το 61% μόνο στη σωστή δοσολογία), ενώ σε γενικούς καρδιολόγους το ποσοστό κυμαίνεται περί το 80% (42% στη σωστή δοσολογία). Στη Σουηδία το 1997 η συνταγογραφία α-MEA σε ΚΑ ήταν 22% στο σύνολο, ενώ στην πρόσφατη μελέτη Euro HF σε γενικούς γιατρούς (Αγγλίας, Ολλανδίας, Γαλλίας, Γερμανίας, Ιταλίας, Ισπανίας) το ποσοστό ασθενών που έπαιρνε α-MEA ήταν 25-43% και από αυτούς μόνο το 25-50% έπαιρνε τη σωστή δοσολογία. Αυτή η μειωμένη χρήση α-MEA και η υποθεραπεία της ΚΑ αποτελεί ίσως το σοβαρότερο πρόβλημα στην αντιμετώπιση της ΚΑ⁴⁰. Φαίνεται ότι αυτό δεν οφείλεται σε ανεπαρκή ενημέρωση των γιατρών αλλά στο γεγονός ότι το όφελος δεν είναι τόσο

άμεσο όπως με τα διουρητικά και στο φόβο παρενεργειών (υπόταση, βήχας, ουραιμία, υπερκαλιαιμία).

Ως προς τη χρήση των α-MEA ο γενικός γιατρός πρέπει ακόμα να γνωρίζει^{3,4,5}:

- Για την ασφαλή έναρξη της αγωγής συνιστάται: Διακοπή διουρητικών 24 ώρες πριν, έναρξη με μικρές δόσεις καλύτερα το βράδυ και παρακολούθηση.
- Η αγωγή πρέπει να είναι συνεχής αφού η διακοπή σχεδόν πάντα οδηγεί σε επιδείνωση της ΚΑ
- Χορηγούνται σαν παράλληλη θεραπεία με διουρητικά και όχι σαν υποκατάσταση ή εναλλακτική θεραπεία
- Βελτίωση σαφής των συμπτωμάτων αναμένεται μετά τρίμηνη αγωγή
- Έγκαιρη έναρξη επιβραδύνει την πρόοδο της νόσου
- Οι παρενέργειες σπάνια αποτελούν πρόβλημα εκτός ίσως από τον βήχα (αναφέρεται απόσυρση μέχρι και 15% των ασθενών, παρουσιάζεται τους πρώτους μήνες και εξαφανίζεται με διακοπή 1-2 βδομάδων).
- Δεν πρέπει να θεωρούνται φάρμακα εκλογής για σταθεροποίηση οξέων συμβαμάτων
- Προσοχή στη δοσολογία. Η μελέτη ATLAS έδειξε ότι υψηλές δόσεις ήταν αποτελεσματικότερες αλλά το ίδιο ανεκτές, χαμηλή δοσολογία μπορεί να μην είναι αποτελεσματική⁴¹.
- Να αποφεύγεται η σύγχρονη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών. Η συγχορήγηση ασπιρίνης επηρεάζει τη σύνθεση προσταγλανδινών και μειώνει το αιμοδυναμικό όφελος γεγονός που δεν παρατηρείται με τη χορήγηση τικλοδιπίνης ή κλοπιδογρέλης⁵
- Η δράση της οφείλεται στη μείωση της παραγωγής αγγειοτενσίνης II και αύξηση κινινών (βραδυκίνη ...) παρέχοντας έτσι αιμοδυναμική, νευροορμονική και ηλεκτρική σταθερότητα
- Καπτοπρίλη, εναλαπρίλη (έχει και το μεγαλύτερο αριθμό μελετών), λισινοπρίλη, κινιλαπρίλη και φοσίνοπρίλη έχουν ένδειξη για ΚΑ από το FDA και η ραμιπρίλη για ΚΑ μετά από έμφραγμα⁵
- Απόλυτος αντένδειξη είναι μόνο η αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας, αγγειοοίδημα σε προηγούμενη χορήγηση α-MEA, ανουρική νεφρική ανεπάρκεια και κύηση. Με προσοχή πρέπει να χορηγούνται σε χαμηλή ΑΠ, κρεατινίνη > 3mg% και επίπεδα K+ > 5.5mmol/L
- Με τους α-MEA βελτιώνονται τα συμπτώματα και Ποιότητα Ζωής, μειώνονται οι εισαγωγές στα νοσοκομεία, μειώνεται ο κίνδυνος θανάτου και είναι σημαντικό ότι σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με αριστερή δυσλειτουργία μειώνεται η πιθανότητα ανάπτυξης ΚΑ^{42,43}.

Αποκλειστές υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης^{3,5,44,45}

- ❑ Εναλλακτική προσέγγιση αποκλεισμού της ΑII στην ΚΑ είναι η χρήση των φαρμάκων αυτών, με τα οποία επιτυγχάνεται πλήρης αποκλεισμός ΑII χωρίς τις παρενέργειες των α-MEA (βήχας)
- ❑ Losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, eprosartan έχουν την ένδειξη του FDA στην υπέρταση όχι όμως ακόμη στην ΚΑ
- ❑ Το γεγονός ότι τα φάρμακα αυτά έχουν αποδειχθεί το ίδιο αποτελεσματικά με τους α-MEA στην αντιμετώπιση της ΑΥ, ενώ έχουν καλύτερη επίδραση στη μείωση της υπερτροφίας, την πρωτεϊνουρία και τη συμμόρφωση, δείχνει ότι πρέπει να αποδειχθούν αποτελεσματικά και στην ΚΑ. Η συμπλήρωση όλων των μελετών που βρίσκονται σε εξέλιξη θα καθορίσει τη σημασία της χορήγησής τους και την επίδραση στη θνησιμότητα.
- ❑ Σήμερα χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που δεν ανέχονται α-MEA υποκαθιστώντας τους α-MEA ή σε συνδυασμό με χαμηλές δόσεις α-MEA.

Δακτυλίτις^{3,5}

- ❑ Απόλυτος ένδειξη για χρήση δακτυλίτιδας είναι μόνο η κολπική μαρμαρυγή με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση σε συμπτωματική όμως ΚΑ
- ❑ Σε ασυμπτωματική ΚΑ με κολπική μαρμαρυγή δεν είναι σίγουρο αν υπερέχει από τον έλεγχο της συχνότητας με ανταγωνιστές ασβεστίου ή β-αναστολείς
- ❑ Η αξία της σε ΚΑ με φλεβοκομβικό ρυθμό αμφισβητείται
- ❑ Ίσως ωφελούνται ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ΚΑ που παραμένουν συμπτωματικοί παρά την επαρκή λήψη α-MEA και διουρητικών, χωρίς να αναμένεται βελτίωση θνησιμότητας ή επίδραση στην πρόοδο της νόσου⁴⁷.
- ❑ Σε επιμένουσα ταχυαρρυθμία πρέπει να διερευνάται η πιθανότητα υπερθυρεοειδισμού, νόσου φλεβοκόμβου, μιτροειδοπάθειας και το αν η ταχυαρρυθμία είναι το αποτέλεσμα ή το αίτιο της ΚΑ
- ❑ Σαν αντενδείξεις μπορεί να θεωρηθούν η διαστολική ΚΑ, στένωση μιτροειδίου χωρίς κολπική μαρμαρυγή, στένωση αορτής, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, βραδυκαρδία, σύνδρομο WPW, υποκαλιαιμία
- ❑ Για την ιστορία: η σύγχρονη χορήγηση αναφέρεται πρώτα από τον William Withering το 1785 ενώ ως γνωστόν υπάρχουν αναφορές από τους αρχαίους Ινδούς και Αιγυπτίους

- ❑ Δεν χρειάζεται οξύ δακτυλιδισμός στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια
- ❑ Τοξικός δακτυλιδισμός (αρρυθμίες, γαστρεντερικά-νευρολογικά συμπτώματα) είναι σπάνιος αλλά πρέπει να αναζητείται σε ηλικιωμένους, σε νεφρική ανεπάρκεια ή σε συγχρόνηση με φάρμακα όπως αμιοδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη που αυξάνουν τη συγκέντρωσή τους
- ❑ Μηχανισμοί δράσης: Είναι γνωστό ότι η δακτυλίτιδα αυξάνει τη συσπαστικότητα αναστέλλοντας την αντλία Na⁺/K⁺. Σήμερα όμως υποστηρίζεται και η άποψη ότι η κύρια δράση είναι η επίδρασή της στο νευροορμονικό σύστημα με την αναστολή ενζυμικής δραστηριότητας εκτός καρδιάς όπως στο συμπαθητικό και τους νεφρούς.

Θετικά ινότροπα φάρμακα

- ❑ Τα φάρμακα αυτά (ντουμπουταμίνη, μιλρινόνη) αυξάνουν τη συσπαστικότητα που είναι σαφώς επηρεασμένη στην ΚΑ αυξάνοντας τα μυοκαρδιακά επίπεδα της κυκλικής μονοφωσφορικής αδινοσίνης
- ❑ Έχουν χρησιμοποιηθεί διαλείπντως σε ενδοφλέβια χορήγηση στο σπίτι ή σε βαρεία νοσηλεία στο νοσοκομείο προσφέροντας βελτίωση των συμπτωμάτων.⁴⁸
- ❑ Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για το ποιοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν, με ποια φάρμακα, σε ποια δοσολογία, ποιο όφελος μπορεί να αναμένεται και ποιοι είναι οι κίνδυνοι
- ❑ Μπορεί να χρησιμοποιούνται σε επιλεγμένους μόνο ασθενείς με μη ελεγχόμενα συμπτώματα σε ηρεμία όπου μπορεί να αναμένεται βελτίωση^{48,49} ΠΖ σε ασθενείς που δεν θα μπορούσαν να βγουν από το νοσοκομείο
- ❑ Συνεχής ή διαλείπουσα ενδοφλέβια χορήγηση μέχρι 3 βδομάδες μπορεί να γίνει σε ασθενείς τελικού σταδίου την περίοδο πριν τη μεταμόσχευση.

Αποκλειστές β-αδρενεργικών υποδοχέων

- ❑ Οι β-αποκλειστές αναστέλλουν τη δράση του συμπαθητικού συστήματος
- ❑ Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού ως γνωστόν προκαλεί αγγειοσυσπασση, κατακράτηση Na, υπερτροφία, αρρυθμίες, αύξηση του οξειδωτικού, στρες και απόπτωση
- ❑ Υπάρχουν 3 τύποι:
 - 1) αποκλειστές β1 και β2 αδρενεργικών υποδοχέων (προπρανολόλη)

- 2) εκλεκτικοί αποκλειστές β1 (μετοπρολόλη, μπισοπρολόλη) και
 - 3) αποκλειστές β1-β2 και α1 (καρβεδιλόλη)
- Σήμερα μόνο η καρβεδιλόλη έχει ένδειξη από το FDA για ΚΑ
 - Όλες οι μελέτες που έδειξαν θετικά αποτελέσματα αφορούσαν ασθενείς υπό αγωγή με α-MEA^{3,5}
 - Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με πολύ μικρές δόσεις (3,125mg καρβεδιλόλης, 1,25 mg μπισοπρολόλης, 12,5 mg μετοπρολόλης) και να τιτλοποιείται με σωστή παρακολούθηση^{50,51,52}.
 - Αιφνίδια διακοπή μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της ΚΑ και πρέπει να αποφεύγεται
 - Πρέπει να συνεχίζονται ακόμη και σε περίπτωση ήπιας ή μέτριας επιδείνωσης της ΚΑ που αντιμετωπίζεται με κατάλληλη χρήση διουρητικών ενώ μπορεί να διακόπτονται προσωρινά σε περίπτωση σοβαρής επιδείνωσης
 - Αποτελεσματική και ασφαλής χρήση των β-αναστολέων απαιτεί σωστή επιλογή ασθενών, αξιολόγηση του αναμενόμενου οφέλους και παρακολούθηση ενδεχόμενων παρενεργειών
 - Υποστηρίζεται ότι είναι καλύτερα η έναρξη της αγωγής να γίνεται οπωσδήποτε από καρδιολόγο αλλά η παρακολούθηση μπορεί ασφαλώς να γίνεται από τον γενικό ιατρό^{5,53}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η αντιμετώπιση της εγκαταστημένης ΚΑ παραμένει μεγάλο πρόβλημα. Παρά τη μεγάλη πρόοδο στη φαρμακευτική αντιμετώπιση η ΚΑ μειώνει σημαντικά διάρκεια και ποιότητα ζωής. Ελπίδες υπάρχουν από την πρόοδο της μοριακής βιολογίας αλλά η γονιδιακή θεραπεία στην πράξη θα απαιτήσει ίσως κάποιες δεκαετίες ακόμη. Όλα αυτά δείχνουν τη μεγάλη σημασία της ΠΡΟΛΗΨΗΣ και επομένως όλοι οι γιατροί πρέπει να έχουν βασικές γνώσεις.

Ο ρόλος του γιατρού της πρωτοβάθμιας περίθαλψης είναι καταλυτικός στο θέμα αυτό. Το πρώτο και βασικό βήμα για την ανάπτυξη κάθε στρατηγικής πρόληψης είναι ο καθορισμός, η διαβάθμιση του κινδύνου και η ανάλογη παρέμβαση. Προληπτικές στρατηγικές πρέπει να στοχεύουν όχι μόνο σε υψηλού κινδύνου άτομα αλλά και στο γενικό πληθυσμό. Στρατηγικές ελέγχου της υπέρτασης και της στεφανιαίας νόσου δίνουν την ευκαιρία για πρόληψη της ΚΑ. Η αντιμετώπιση ασυμπτωματικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας, όπως στην υπέρταση ή μετά από έμφραγμα, με α-MEA είναι ο ακρογωνιαίος λίθος στην προσπάθεια ελέγχου της ΚΑ. Σε άτομα χαμηλού κινδύνου ο γιατρός πρωτοβάθμιας περίθαλψης είναι ο πιο κατάλληλος

και πρέπει να προωθεί υγιεινό τρόπο ζωής και επιτήρηση για παράγοντες κινδύνου. Σε άτομα ενδιάμεσου κινδύνου επιπλέον χρειάζεται κάποια έρευνα όπως ΗΚΓγράφημα και έλεγχος χοληστερόλης και αρτηριακής πίεσης για έγκαιρη χρήση στατινών ή α-MEA, ενώ σε άτομα υψηλού κινδύνου χρειάζεται περαιτέρω έρευνα (υπερηχογράφημα) και παραιομπί στον ειδικό.

Σήμερα η πρόκληση μυοκαρδιακής βλάβης και η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να προληφθούν ή να επιβραδυνθούν.

ABSTRACT

Heart Failure is a big and increasing health problem both from medical point of view and socioeconomic as well. Prevention of myocardial damage and Heart Failure consists a cornerstone approach to this problem. The role of primary care physicians is important and critical on that topic and this why this review is mainly referred to these doctors. After a global reference to definition, etiology, pathophysiology, symptoms and diagnosis of Heart Failure emphasis is given to Heart Failure as an enormous public health problem because of its significant morbidity, poor prognosis, mortality, impact on quality of life and devastating socioeconomic burden. The necessary investigation, reasons of deterioration and cases must be referred to specialists are also explained. As regard treatment of Heart Failure emphasis is given to preventive and non-pharmacological measures, as despite the development of new therapeutic strategies Heart Failure remains a highly lethal disease. In the era of drug therapy it is emphasized that use of ACE inhibitors is of great importance in prevention and treatment of the disease. Unfortunately these drugs underused in all over the world. The appropriate use of diuretics is also described, as no other drug is so effective once fluid retention develops. All other drugs used digitalis b-blockers, All antagonists, inotropes – are also mentioned. Finally we referred to preventive strategies at high-risk individuals and at whole population.

Key words: Heart Failure, epidemiology, prevention, treatment.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Heart Failure Guideline Panel. Heart Failure: Evaluation and Care of Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. Rockville, MD: US Dept of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research; 1994. Clinical Practice Guidelines Number 11. AHCPR Publication 94-0612.

2. ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. *Circulation* 1995; 92: 2764-2784.
3. Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 736-753.
4. World Health Organization Council on Geriatric Cardiology. Task Force on Heart Failure Education. Concise Guide to the management of heart failure. *J Card Failure* 1996; 2: 153-154.
5. Consensus Recommendations for the management of Chronic Heart Failure. *Am J of Card* 1999 vol83 (24), (1-78A).
6. American Heart Association. 1998 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, TX: American Heart Association; 1997.
7. Braunwald E, Grossman W. Clinical Aspects of heart failure. In: Braunwald E (ed) *Heart Disease*, 4th edn. WB Saunders, New York. 1992; 444.
8. O'Connell JB, Bristow MR. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: S107-S112.
9. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(suppl A): 6A-13A.
10. McMurray J, Hart W, Rhodes G. An evaluation of the cost of heart failure the National Health Service in the UK. *Br J Med Econ* 1993; 6: 99-110.
11. McMurray J, Davie A. The pharmacoeconomics of ACE inhibitors in chronic heart failure. *Pharmacoeconomics* 1996; 9: 188-197.
12. Massic BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J* 1997; 133: 703-712.
13. Packer M. how should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol* 1993; 71(suppl): 3C-11C.
14. Kasper Ek, Agema WRP, Hutchins GM, Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. The causes of dilated cardiomyopathy: a clinicopathologic review of 673 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 586-590.
15. Bolli R. Mechanism of myocardial 'stunning'. *Circulation* 1990; 82: 723-738.
16. Parameshwar J, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Heart failure in a district hospital. *J R Coll Phys* 1992; 26: 139-142.
17. Parameshwar J, Shackell MM, Richardson A, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Prevalence of heart failure in three general practices in north west London. *J Gen Practic* 1992; 42: 287-289.
18. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* 1993; 87: VI-5-VI-16.
19. Coats AJS, Clark AL, Piepoli M, Volterrani M, Poole-Wilson PA. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J* 1994; 72: 36-39.
20. Buller NP, Jones D, Poole-Wilson PA. Direct measurement of skeletal muscle fatigue in patients with chronic heart failure. *Br Heart J* 1991; 65: 20-24.
21. Sabbah HN, Sharov VG. Apoptosis in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 40: 549-562.
22. Goussev A, Sharov VG, Shimoyama H, Tanimura M, Lesch M. Effects of ACE inhibition on cardiomyocyte apoptosis in dogs with heart failure. *Am J Physiol* 1998; 275: II 626- II 631.
23. Fenerstein G, Yue TL. Novel mechanisms in the treatment of heart failure: inhibition of oxygen radicals and apoptosis by carvedilol. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 48(suppl I): 17-24.
24. Chakko S, Woska D, Martinez H et al. Clinical, radiographic and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991; 90: 353-359.
25. Butman SM, Ewy GA, Standen JR, Kern KB, Hahn E. Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 968-974.
26. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991; 12: 315-321.
27. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 741-751.
28. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating haemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989; 261: 884-888.
29. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R et al. for the V-HeFT

- VA Co-operative Studies Group. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* 1993; 87(suppl VI): V 15- V 16.
30. Wilson JR, Rayos G, Yroh TK, Gothard P, Bak K. Dissociation between exertional symptoms and circulatory failure in patients with heart failure. *Circulation* 1995; 92: 47-53.
 31. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J* 1994; 72(suppl): S3-S9.
 32. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-1122.
 33. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group OU. Protocol for a large simple study of the effects of oral mononitrate, of oral captopril and of intravenous magnesium. *Am J Cardiol* 1991; 68: 87D-100D.
 34. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. [Published erratum appears in *N Engl J Med* 1992; 327: 1768] *N Engl J Med* 1992; 327: 686-691.
 35. The AIRE Study Investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 686-691.
 36. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S).
 37. Franks MS, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of Pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
 38. Coats AJS, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, Sleight P. Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet* 1990; 335: 63-6.
 39. Cardiac Rehabilitation, clinical practice guideline, Number 17, AHCPH publication No96-0672, 1995.
 40. WJ Remme. Heart failure management: why evidence does not influence clinical practice. *Eur Heart J* 2000, vol2, suppl I, 115-121.
 41. Packer M, Poole-Wilson P, Armstrong P, Cleland J, Horowitz J, Massie B, Ryden L. The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival Study(ATLAS). *Eur Heart J* 1998; 19(suppl): 142.
 42. HOPE investigators: Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus. *Lancet* 2000, vol355, No 9200, pp253-259.
 43. Fox KM, Henderson JR, Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, Simoons ML. The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease(EUROPA) *Eur Heart J*.
 44. Struthers AD. Angiotensin II receptor antagonists for Heart Failure. *Heart* 1998; 80: 5-6.
 45. The RALES investigators. Randomized Aldactone Evaluation Study(RALES). *Am J Cardiol* 1996; 78: 902-907.
 46. Moore DA.: William Withering and digitalis. *Br Med J* 1985; 290:324.
 47. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
 48. Shah NB, Den E, Ruggerio C, Heidenreich PA, Massie BM. Prevention of hospitalizations for heart failure with an interactive home monitoring program. *Am Heart J* 1998; 135: 373-378.
 49. Cesario D, Clark J, Maisel A. Beneficial effects of intermittent home administration of milrinone in patients with end-stage congestive heart failure. *Am Heart J* 1998; 135: 121-129.
 50. Packer M et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
 51. CIBIS-II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II(CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
 52. The MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure(MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
 53. The Criteria Committee of the New York Heart Association. 1994 revisions to classifications of functional capacity and objective assessment of patient with diseases of the heart. *Circulation* 1994; 90: 644-645.