

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Φ. ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ**

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΙΝΟΤΡΟΠΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ
ΛΕΒΟΣΙΜΕΝΔΑΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ
ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΣΕ
ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ**

**ΘΕΜΙΣΤΟΚΛΗΣ Θ. ΚΥΡΑΙΔΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

ΛΑΡΙΣΑ 2008

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Φίλιππος Τρυποσκιάδης *Καθηγητής Καρδιολογίας*
Ιωάννης Σκουλαρίγκης *Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας*
Επαμεινώνδας Ζακυνθινός *Επίκουρος Καθηγητής Εντατικής
Θεραπείας*

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Φίλιππος Τρυποσκιάδης *Καθηγητής Καρδιολογίας*

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Φίλιππος Τρυποσκιάδης *Καθηγητής Καρδιολογίας*
Ιωάννης Σκουλαρίγκης *Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας*
Επαμεινώνδας Ζακυνθινός *Επίκουρος Καθηγητής Εντατικής
Θεραπείας*
Νικόλαος Σταθάκης *Καθηγητής Παθολογίας*
Δημήτριος Χατζούλης *Καθηγητής Οφθαλμολογίας*
Νικόλαος Τσιλιμίγκας *Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργι-
κής Θώρακος- Καρδιάς και Αγγείων*
Ιωάννης Στεφανίδης *Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογί-
ας- Νεφρολογίας*

στη σύζυγό μου και στην κόρη μου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|---|----|
| ΠΡΟΛΟΓΟΣ | 6 |
| ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | 7 |
| 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... | 8 |
| 1.1. Ορισμός της καρδιακής ανεπάρκειας..... | 8 |
| 2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ..... | 9 |
| 2.1. Διαταραχές της καρδιακής λειτουργίας..... | 9 |
| 2.2. Αλλαγές στην περιφερική κυκλοφορία του αίματος..... | 11 |
| 2.3. Νευροενδοκρινικές διαταραχές..... | 11 |
| 2.4. Μεταβολικές διαταραχές..... | 13 |
| 2.5. Διαταραχές της λειτουργίας των οργάνων – στόχων..... | 14 |
| 2.6. Αρρυθμίες..... | 15 |
| 2.7.Επιδείνωση της κοιλιακής δυσλειτουργίας και της καρδιακής ανεπάρκειας..... | 16 |
| 3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ..... | 17 |
| 3.1. Επιπολασμός της κοιλιακής δυσλειτουργίας..... | 17 |
| 3.2. Επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας..... | 17 |
| 3.3. Επίπτωση της κοιλιακής δυσλειτουργίας και της καρδιακής ανεπάρκειας..... | 20 |
| 3.4. Ο κανόνας των ημίσεων στην καρδιακή ανεπάρκεια..... | 20 |
| 3.5. Πρόγνωση..... | 21 |
| 3.5.1. Θνητότητα..... | 21 |
| 3.5.2. Νοσηρότητα..... | 23 |
| 3.6. Αίτια καρδιακής ανεπάρκειας..... | 24 |
| 3.7. Παράγοντες που προκαλούν οξεία επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας..... | 24 |
| 4. β-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΤΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ..... | 25 |
| 4.1. Οι β-αναστολείς στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας.... | 27 |
| 4.2. Επίδραση στα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας..... | 30 |

| | |
|---|-----------|
| 4.3. Επίδραση στο έμφραγμα του μυοκαρδίου..... | 32 |
| 4.4. Επίδραση στην ανάγκη για νοσηλεία..... | 32 |
| 4.5. Επίδραση στη θνητότητα..... | 33 |
| 4.6. Τρόπος χορήγησης..... | 36 |
| 4.6.1. Πότε θα πρέπει να ξεκινάει η αγωγή..... | 36 |
| 4.6.2. Έναρξη και τιτλοποίηση..... | 37 |
| 4.6.3. Βέλτιστη δόση..... | 38 |
| 4.7. Διαφορές μεταξύ των β-αναστολέων..... | 38 |
| 4.8. Συμπεράσματα..... | 39 |
| 5. ΙΝΟΤΡΟΠΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ | |
| ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ..... | 40 |
| 5.1. Αδρενεργικοί αγωνιστές..... | 43 |
| 5.2. Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης..... | 46 |
| 5.3. Διγοξίνη..... | 47 |
| 5.4. Νεότεροι ινότροποι παράγοντες – Λεβοσιμενδάνη..... | 49 |
| 5.4.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες..... | 49 |
| 5.4.2. Μηχανισμός δράσης..... | 49 |
| 5.4.3. Απορρόφηση και κατανομή..... | 52 |
| 5.4.4. Μεταβολισμός και αποβολή..... | 52 |
| 5.4.5. Ειδικές ομάδες ασθενών..... | 53 |
| 5.4.6. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις..... | 53 |
| 5.4.7. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια..... | 53 |
| 5.4.8. Αιμοδυναμικά αποτελέσματα..... | 54 |
| 5.4.9. Επίδραση στη δύσπνοια και την κόπωση..... | 54 |
| 5.4.10. Επίδραση στη θνητότητα..... | 55 |
| 5.4.11. Νεότερες μελέτες..... | 55 |
| 5.4.12. Αντενδείξεις..... | 56 |
| 5.4.13. Ανεπιθύμητες ενέργειες..... | 58 |

| | |
|---------------------------|----|
| ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | 59 |
| ΣΚΟΠΟΣ..... | 60 |
| ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ..... | 62 |
| ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ..... | 67 |
| ΣΥΖΗΤΗΣΗ..... | 78 |
| ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ..... | 83 |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ..... | 84 |
| SUMMARY..... | 86 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ..... | 87 |

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η μελέτη αυτή εκπονήθηκε στη Μονάδα Στεφανίαιας Νόσου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας και του Γενικού Νοσοκομείου Βόλου με την πολύτιμη συμβολή των δασκάλων μου και συνεργατών.

Θέλω να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου στον Καθηγητή και δάσκαλο μου Φίλιππο Τρυποσκιάδη που με υπομονή και επιμονή (αρκετά μεγάλη) συνέβαλε καθοριστικά στο σχεδιασμό, στην έναρξη και την ολοκλήρωση της παρούσης διατριβής.

Σημαντική και καθοριστική βοήθεια για την ολοκλήρωση αυτής της μελέτης έλαβα και από τον εκλεκτό διευθυντή μου Θεμιστοκλή Τσακνάκη στον οποίο οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ.

Ευγνωμοσύνη οφείλω και στον Αποστόλη Κούντρα για τη σημαντική του βοήθεια στη στατιστική ανάλυση της μελέτης.

Σε όλο το νοσηλευτικό προσωπικό που βοήθησε με την συμμετοχή του, οφείλω ειλικρινείς ευχαριστίες για την απρόσκοπη συνεργασία τους και την προθυμία τους να συνδράμουν από την δική τους πλευρά στην πραγματοποίηση αυτής της μελέτης.

Τέλος στην οικογένεια μου οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ για την ηθική αλλά και ουσιαστική συμπαράσταση που έλαβα και μία συγγνώμη για τις ώρες που τους στέρησα.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Ορισμός της καρδιακής ανεπάρκειας

Οι κλασικοί ορισμοί της καρδιακής ανεπάρκειας στηρίζονται σε έννοιες της φυσιολογίας που προέκυψαν στο εργαστήριο, συνήθως με βάση ζωτικά μοντέλα της νόσου (Σχήμα 1). Οι ορισμοί αυτοί είναι δύσκολο να εφαρμοστούν στην κλινική πράξη, καθότι πολλές από τις παραμέτρους στις οποίες αναφέρονται, όπως «οι μεταβολικές ανάγκες των ιστών», είναι αδύνατο να μετρηθούν.

«Ως καρδιακή ανεπάρκεια ορίζεται η παθοφυσιολογική κατάσταση κατά την οποία, λόγω διαταραχής της καρδιακής λειτουργίας, η καρδιά αδυνατεί να αντλήσει αίμα με ρυθμούς ανάλογους με τις μεταβολικές ανάγκες των ιστών».

Braunwald¹

«Ως καρδιακή ανεπάρκεια ορίζεται η κατάσταση που επιπλέκει οποιαδήποτε καρδιοπάθεια και κατά την οποία, παρά την επαρκή πλήρωση των κοιλιών, η καρδιακή παροχή είναι ελαττωμένη ή κατά την οποία η καρδιά αδυνατεί να αντλήσει αίμα με ρυθμό επαρκή για την ικανοποίηση των αναγκών των ιστών που λειτουργούν εντός των φυσιολογικών ορίων τους»

Denolin²

Σχήμα 1. «Εργαστηριακοί» ορισμοί της καρδιακής ανεπάρκειας από τον Braunwald και τον Denolin

Πιο πρακτικός είναι ο κλινικός ορισμός της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (European Society of Cardiology)³ που δίνει έμφαση στα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας που προκαλούνται από την καρδιακή δυσλειτουργία (Πίνακας 1). Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να αφορά στην αριστερή, στη δεξιά ή σε αμφότερες τις κοιλίες (αμφικοιλιακή

κολπική ή τελική καρδιακή ανεπάρκεια) και να είναι χρόνια ή οξεία, συστολική ή διαστολική.

Κλινικός ορισμός της καρδιακής ανεπάρκειας

1. Συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας (στην ηρεμία ή στη διάρκεια της άσκησης).
2. Αντικειμενικά ευρήματα καρδιακής δυσλειτουργίας στην ηρεμία (και σε περιπτώσεις διαγνωστικής αμφιβολίας)
3. Ανταπόκριση στην αγωγή έναντι της καρδιακής ανεπάρκειας.

Πίνακας 1. Κλινικός ορισμός της καρδιακής ανεπάρκειας από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC). Η εκπλήρωση των κριτηρίων 1 και 2 είναι υποχρεωτική³.

2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να θεωρηθεί ως μία συστηματική νόσος που πυροδοτείται από τη διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας. Παρακάτω παρουσιάζεται εν συντομία η παθοφυσιολογική βάση της καρδιακής ανεπάρκειας.

2.1. Διαταραχές της καρδιακής λειτουργίας

Εδώ και δεκαετίες, η πτώση του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής και η άνοδος των κολπικών πιέσεων πλήρωσης θεωρούνται ως τα κλασικά χαρακτηριστικά της καρδιακής ανεπάρκειας. Οι μεταβολές αυτές όμως μπορεί να είναι πολύ ήπιες ή και να απουσιάζουν εντελώς μέχρις ότου η νόσος έχει ήδη προχωρήσει αρκετά. Η αύξηση των πιέσεων πλήρωσης επιτρέπει την κινητοποίηση του μηχανισμού Frank – Starling, ενώ η

διέγερση του συμπαθητικού και η καταστολή του παρασυμπαθητικού οδηγεί σε αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Αμφότεροι οι αντιροπιστικοί αυτοί μηχανισμοί βοηθούν στη διατήρηση της καρδιακής παροχής στην ηρεμία μέχρις ότου η καρδιακή ανεπάρκεια φτάσει σε προχωρημένο στάδιο. Αρκετό καιρό όμως προτού ελαττωθεί η καρδιακή παροχή στην ηρεμία, έχει ήδη επηρεαστεί η ικανότητα της καρδιάς να αυξήσει την καρδιακή παροχή στην άσκηση.

Τον τελευταίο καιρό δίδεται ολοένα και μεγαλύτερη σημασία στις μεταβολές του σχήματος, της μάζας και της σύστασης του κοιλιακού μυοκαρδίου που χαρακτηρίζουν την καρδιακή ανεπάρκεια. Οι μεταβολές αυτές έχουν περιγραφεί πληρέστερα κατά τη μετεμφραγματική περίοδο. Σε περίπτωση εκτεταμένης νέκρωσης του μυοκαρδίου, παρατηρείται άνοδος των πιέσεων πλήρωσης, οξεία διάταση της περιοχής του εμφράγματος και αύξηση του όγκου και της σφαιρικότητας της κοιλίας ως προσαρμογή στην επέκταση (expansion) της σχηματιζόμενης ουλής. Οι αλλαγές αυτές με τη σειρά τους οδηγούν σε αύξηση της διατοιχωματικής τάσης στις κοιλίες, ακόμα και στις υγιείς περιοχές. Η τοπική αυτή αύξηση της μηχανικής τάσης σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση του νευροενδοκρινικού συστήματος και την επίδραση κυτοκινών οδηγεί σε υπερτροφία (συνήθως έκκεντρη) του υγιούς μυοκαρδίου. Η διαδικασία αυτή μπορεί να θεωρηθεί, τουλάχιστον αρχικά, αντιροπιστική αντίδραση που αποσκοπεί στην ομαλοποίηση της διατοιχωματικής τάσης. Μακροπρόθεσμα όμως, λόγω δυσλειτουργίας των μυοκαρδιακών κυττάρων και ανάπτυξης διάμεσης ίνωσης, η συστολική και διαστολική λειτουργία του μυοκαρδίου διαταράσσεται, ακόμα και στις περιοχές που δεν έχουν υποστεί έμφραγμα. Η όλη διαδικασία αυτή ονομάζεται «αναδιαμόρφωση» ή «remodeling» και είναι πιθανότατα κοινή για τα περισσότερα αίτια καρδιακής ανεπάρκειας.

Οι περισσότεροι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν σε κλινικές μελέτες έπασχαν από καρδιακή ανεπάρκεια οφειλόμενη σε συστολική δυσλειτουργία της καρδιάς, τα κυριότερα χαρακτηριστικά της οποίας είναι αύξηση του τελοσυστολικού όγκου των κοιλιών και ελάττωση του όγκου παλμού. Η συμμετοχή της διαστολικής δυσλειτουργίας, που χαρακτηρίζεται από φυσιολογική τελοσυστολική πίεση και διατήρηση του όγκου παλμού, με αύξηση όμως της ενδοκοιλιακής πίεσης, στο όλο πρόβλημα της καρδιακής ανεπάρκειας δεν έχει ακόμα ξεκαθαριστεί. Βέβαια, η συστολική δυσλειτουργία πάντα συνοδεύεται και από διαταραχές της διαστολικής λειτουργίας.

2.2. Αλλαγές στην περιφερική κυκλοφορία του αίματος

Η καρδιακή παροχή στην ηρεμία συνήθως δεν επηρεάζεται μέχρις ότου η καρδιακή ανεπάρκεια φτάσει σε προχωρημένο στάδιο, αλλαγές όμως στην κατανομή της καρδιακής παροχής εμφανίζονται από πολύ νωρίτερα. Η νεφρική αγγειοσύσπαση είναι σχετικά πρώιμο φαινόμενο. Στην διάρκεια της άσκησης ή της ισχαιμίας παρατηρούνται διαταραχές της περιφερικής αγγειοδιαστολής λόγω δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, αύξησης του αγγειοκινητικού τόνου ή και δομικών μεταβολών των ίδιων των αγγείων. Έχει επίσης αναφερθεί απουσία της αναμενόμενης αγγειοσύσπασης στο άνω άκρο στη διάρκεια της άσκησης των κάτω άκρων. Η νεφρική αγγειοσύσπαση μπορεί να επιτείνεται περαιτέρω στη διάρκεια της άσκησης.

2.3. Νευροενδοκρινικές διαταραχές

Ο οργανισμός απαντά στην καρδιακή βλάβη, η οποία συνήθως οφείλεται σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, με άμεση ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (RAAS) και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος⁴. Παρατηρείται επίσης καταστολή

του παρασυμπαθητικού και αύξηση των επιπέδων αγγειοσυσπαστικών ουσιών όπως η ενδοθηλίνη και η αντιδιουρητική ορμόνη. Αυξάνονται παράλληλα και τα επίπεδα αγγειοδιασταλτικών παραγόντων όπως η βραδυκινίνη, το μονοξείδιο του αζώτου, τα νατριουρητικά πεπτίδια, η ντοπαμίνη και η αδρενομεδουλίνη (adrenomedullin). Χρειάζεται προσοχή κατά τη χορήγηση φαρμάκων όπως η ασπιρίνη τα οποία μπορούν να διαταράξουν τη λειτουργία αδύναμων αλλά ακόμα ωφέλιμων αγγειοδιασταλτικών συστημάτων σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ)⁵. Η γενικευμένη ενεργοποίηση του νευροενδοκρινικού συστήματος που παρατηρείται στην καρδιακή ανεπάρκεια εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις υποκείμενες αιμοδυναμικές διαταραχές και τη διέγερση του συμπαθητικού. Στην ενεργοποίηση του νευροενδοκρινικού συμβάλλουν επίσης ο πόνος (π.χ. μετά από ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου), το άγχος και η αγωνία, η σοβαρή δύσπνοια και η φαρμακευτική αγωγή.

Αν και υπάρχουν πολλοί δείκτες της νευροενδοκρινικής λειτουργίας με προγνωστική αξία, κανείς δεν έχει ακόμα δειχθεί με βεβαιότητα ότι είναι ανεξάρτητος από άλλους απλούς προγνωστικούς δείκτες^{4,6}. Η νορεπινεφρίνη πλάσματος και το BNP αποτελούν δύο από τους ισχυρότερους δείκτες πτωχής πρόγνωσης στην καρδιακή ανεπάρκεια. Είναι πιθανό η ενεργοποίηση του νευροενδοκρινικού συστήματος και η εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας να αποτελούν μέρος ενός φαύλου κύκλου, οπότε και μία στενή συσχέτιση μεταξύ των δύο είναι κάτι το αναμενόμενο.

Η ενεργοποίηση του νευροενδοκρινικού μπορεί να έχει μία σειρά από ανεπιθύμητες επιπτώσεις (Πίνακας 6), όπως ταχυκαρδία, αγγειοσύσπασση, κατακράτηση άλατος και υγρών και υποκαλιαμία. Η ενεργοποίηση του νευροενδοκρινικού μπορεί να επηρεάσει επίσης τη δομή της καρδιάς και των αγγείων και να προκαλέσει υπερτροφία και ίνωση του

μυοκαρδίου, υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου. Την ανάπτυξη κλινικά έκδηλης καρδιακής ανεπάρκειας συνοδεύουν ευρήματα βλάβης του ενδοθηλίου και ενεργοποίησης κυτοκινών, της βραδυκινίνης, του μονοξειδίου του αζώτου, των αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών, της ενδοθηλίνης και του παράγοντα von Willebrand, ενός από τους πολλούς παράγοντες της πήξης που ενεργοποιούνται στην καρδιακή ανεπάρκεια.

2.4. Μεταβολικές διαταραχές

Η ενεργοποίηση του νευροενδοκρινικού συστήματος και η διουρητική αγωγή που χορηγείται για την αντιμετώπιση της κατακράτησης υγρών μπορούν να προκαλέσουν μία σειρά μεταβολικών διαταραχών (Πίνακας 6).

| Πιθανές επιπτώσεις της ενεργοποίησης του νευροενδοκρινικού συστήματος |
|---|
| Αγγειοσύσπαση / αγγειοδιαστολή |
| Περιοχική επανακατανομή της κυκλοφορίας του αίματος |
| Αγγειακή αναδιαμόρφωση |
| Κοιλιακή αναδιαμόρφωση |
| Προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος (απόπτωση) |
| Ινότροπες δράσεις (θετικές και αρνητικές) |
| Χρονότροπες δράσεις |
| Κατακράτηση νατρίου / Αποβολή καλίου |
| Περαιτέρω ενεργοποίηση / καταστολή του νευροενδοκρινικού συστήματος / των κυτοκινών |
| Δυσανεξία στην ινσουλίνη |
| Θρομβοφιλία |
| Αύξηση του καταβολισμού |

Πίνακας 6: Πιθανές επιπτώσεις της ενεργοποίησης του νευροενδοκρινικού συστήματος

2.5. Διαταραχές της λειτουργίας των οργάνων - στόχων

Η διαταραχή της λειτουργίας πολλών οργάνων έρχεται ως φυσική συνέπεια των αιμοδυναμικών, νευροενδοκρινικών και μεταβολικών διαταραχών που παρατηρούνται στα πλαίσια της καρδιακής ανεπάρκειας.

Η εγκεφαλική λειτουργία διαταράσσεται, όχι μόνο λόγω ελάττωσης της αιματικής ροής προς τον εγκέφαλο, αλλά και εξαιτίας σιωπηρών θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ισχυρός παράγοντας κινδύνου για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ)⁹.

Η πνευμονική λειτουργία είναι και αυτή επηρεασμένη στην καρδιακή ανεπάρκεια. Οι πνευμονικοί όγκοι ελαττώνονται και η ανταλλαγή αερίων διαταράσσεται¹⁰.

Η αύξηση των επιπέδων αγγειοτασίνης II προκαλεί εκλεκτική αγγειοσύσπαση των απαγωγών αρτηριδίων με αποτέλεσμα μείωση της νεφρικής αιματικής ροής, ελάττωση, αν και σε μικρότερο βαθμό, της σπειραματικής διήθησης και αύξηση του κλάσματος διήθησης^{11,12}. Τα παραπάνω φαινόμενα, σε συνδυασμό με τη διέγερση του συμπαθητικού και τη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης και της αλδοστερόνης, οδηγούν σε κατακράτηση νατρίου και ύδατος, υποκαλιαιμία και νεφρική ανεπάρκεια^{6,13}.

Η ηπατική λειτουργία και ο μεταβολισμός των φαρμάκων μπορούν να επηρεαστούν εξαιτίας της συμφόρησης του ήπατος και της ελάττωσης της αιματικής ροής προς τα σπλάχνα. Η διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας είναι δείκτης πτωχής πρόγνωσης στην καρδιακή ανεπάρκεια. Η λειτουργία των σκελετικών μυών είναι και αυτή επηρεασμένη, αν και υπάρχει διαφωνία για το κατά πόσο η διαταραχή αυτή είναι ειδική για την καρδιακή ανεπάρκεια ή απλά αντανακλά την καλή φυσική κατάσταση του ασθενούς. Η απόδοση των σκελετικών μυών μπορεί να βελτιωθεί με την άσκηση.

2.6. Αρρυθμίες

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μία ιδιαιτέρως αρρυθμογόνο κατάσταση. Η αύξηση της μάζας των κόλπων και η άνοδος των ενδοκοιλιακών πιέσεων προδιαθέτουν σε κοιλιακή μαρμαρυγή (Πίνακας 7). Παρόμοιες μεταβολές παρατηρούνται στις κοιλίες, όπου η ίνωση του μυοκαρδίου, η ουλοποίηση και η ισχαιμία επιβαρύνουν περαιτέρω την προδιάθεση σε αρρυθμίες επανεισόδου. Είναι επίσης πιθανό να μεταβάλλονται οι ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των μυοκαρδιακών κυττάρων και του μυοκαρδίου συνολικά, με αποτέλεσμα μετεκπολώσεις (after-depolarizations), αύξηση του αυτοματισμού και αύξηση της διασποράς της ανερέθιστης περιόδου (dispersion of refractoriness). Στα παραπάνω προβλήματα προστίθενται επίσης η διαταραχή της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος και διάφορες ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Πολλές από αυτές τις διαταραχές μπορούν να αντιμετωπιστούν με χορήγηση φαρμάκων που επιδρούν στη νευροενδοκρινική λειτουργία¹⁴.

Πιθανά αίτια αρρυθμίας στη ΧΚΑ

Αρρυθμίες επανεισόδου λόγω διαταραχών στην αγωγή
Αύξηση του κυτταρικού αυτοματισμού
Διαταραχή στην κυτταρική ομοιόσταση του ασβεστίου
Ουλοποίηση και ίνωση του μυοκαρδίου
Διάταση και υπερτροφία
Αύξηση των ενδοκαρδιακών πιέσεων
Ισχαιμία
Διαταραχή του τόνου του αυτόνομου νευρικού συστήματος
Υποκαλιαίμια και ενδεχομένως υπομαγνησαιμία
Φάρμακα (διγοξίνη, διουρητικά, αντιαρρυθμικά)

Πίνακας 7. Πιθανά αίτια αρρυθμίας στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

2.7.Επιδείνωση της κοιλιακής δυσλειτουργίας και της καρδιακής ανεπάρκειας

Θα πρέπει πάντα να εξετάζεται το ενδεχόμενο ύπαρξης αναστρέψιμων αιτιών καρδιακής ανεπάρκειας. Η ανάταξη τυχόν κολπικής μαρμαρυγής (AF) και η αντιμετώπιση τυχόν ισχαιμίας ή βαλβιδοπάθειας μπορεί να επιβραδύνει ή και να αναστείλει την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας.

Η καρδιακή ανεπάρκεια πολλές φορές επιδεινώνεται αργά αλλά σταθερά λόγω αναδιαμόρφωσης των κοιλιών ή έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας (Πίνακας 8). Από την άλλη, τα επανειλημμένα επεισόδια ισχαιμίας, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η μετάπτωση σε κολπική μαρμαρυγή μπορούν να οδηγήσουν σε αιφνίδια και ταχεία επιδείνωση της νόσου. Όλοι οι παραπάνω μηχανισμοί είναι εν δυνάμει σημαντικοί και πολλές φορές δρουν ταυτόχρονα.

Παράγοντες που επιδεινώνουν τη ΧΚΑ

Αναδιαμόρφωση (remodeling) των κοιλιών
Αναδιαμόρφωση των αγγείων
Έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμία και «διαχειμάζον» μυοκάρδιο
Κολπική μαρμαρυγή
Βαλβιδική ανεπάρκεια
Έκπτωση της νεφρικής (και ηπατικής), λειτουργίας
Ατροφία των σκελετικών μυών

Πίνακας 8. Παράγοντες που επιδεινώνουν τη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Όλοι οι παράγοντες αυτοί μπορούν να αντιμετωπιστούν με κατάλληλη αγωγή.

3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

3.1. Επιπολασμός της κοιλιακής δυσλειτουργίας

Αρκετές υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες έχουν διερευνήσει τον επιπολασμό της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας σε δείγματα του ενήλικου πληθυσμού, συνήθως ηλικίας 25 με 75 ετών¹⁵. Ο επιπολασμός ποικίλλει ανάλογα με παραμέτρους που μετρήθηκαν (π.χ. κλάσμα εξώθησης ή κλασματική βράχυνση) και τις τιμές που τέθηκαν ως όριο για τον ορισμό της δυσλειτουργίας. Ο επιπολασμός αυξάνει ραγδαία μετά την ηλικία των 65 ετών. Μία σύνοψη των διαθέσιμων δεδομένων δείχνει ότι ο συνολικός επιπολασμός της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας στον ενήλικα πληθυσμό φτάνει στο 3% περίπου. Ο επιπολασμός στους ασθενείς ηλικίας 25-65 ετών είναι περίπου 2%, και φτάνει το 4-6% στους ασθενείς άνω των 65 ετών. Περίπου το ήμισυ με τα δύο τρίτα των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί.

3.2. Επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας

Ένας στους πέντε περίπου ενήλικες θα αναπτύξει καρδιακή ανεπάρκεια στη διάρκεια της ζωής του^{16,17}. Για τους σκοπούς των επιδημιολογικών μελετών, η καρδιακή ανεπάρκεια συνήθως ορίζεται ως η ύπαρξη κλινικών εκδηλώσεων της νόσου σε έναν ασθενή με ιστορικό καρδιοπάθειας (π.χ. εμφράγματος του μυοκαρδίου) ή σε συνδυασμό με την ανεύρεση παθολογικών κλινικών σημείων ή παθολογικών διαγνωστικών εξετάσεων. Σε πολλές από τις μελέτες αυτές η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας δεν ήταν επιβεβαιωμένη, δεδομένου ότι δεν συμπεριλάμβαναν απεικονιστικό έλεγχο της κοιλιακής λειτουργίας (Πίνακας 2). Μόνο προσφάτως έχουν δημοσιευθεί επιδημιολογικές μελέτες της καρδιακής ανεπάρκειας με χρήση υπερηχοκαρδιογραφικών τεχνικών.

| Ορθότητα της κλινικής διάγνωσης της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας | | | | |
|---|-----------------|----------|--------|--------|
| Μελέτη | Άντρες/Γυναίκες | Διάγνωση | | |
| | | Απίθανη | Πιθανή | Βέβαιη |
| | | | | |

| | | | | |
|------------------|--------|------------|------------|------------|
| Pames 1991 | A Γ | 16% 47% | 27% 39% | 57% 14% |
| Wheeldon 1993 | A Γ | 37% 73% | - - | 63% 27% |
| Clarke 1994 | A/Γ | 44% | - | 56% |

***Πίνακας 2.** Ορθότητα της κλινικής διάγνωσης της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας^{22,23}. Η τελική διάγνωση τέθηκε μετά από περαιτέρω διερεύνηση.*

Το 3% περίπου του ενήλικου πληθυσμού λαμβάνει αγωγή για καρδιακή ανεπάρκεια (διουρητικά της αγκύλης στο Ηνωμένο Βασίλειο, διγοξίνη στη Γερμανία). Η περαιτέρω διερεύνηση των ασθενών αυτών έδειξε ότι στις μισές περίπου περιπτώσεις η αγωγή αυτή δεν είχε ένδειξη. Αυτό σημαίνει ότι ο πραγματικός επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να είναι γύρω στο 1,5%. Ο αριθμός αυτός συμφωνεί σε μεγάλο βαθμό και με τα ευρήματα των υπερηχοκαρδιογραφικών μελετών. Είναι σημαντικό κατά την αξιολόγηση των διαφόρων επιδημιολογικών μελετών να λαμβάνεται υπόψη ο τρόπος ορισμού της καρδιακής ανεπάρκειας (ορισμένες απαιτούν ο ασθενής να λαμβάνει κάποιο διουρητικό, ενώ σε άλλες αρκούν τα συμπτώματα της νόσου). Σημασία έχει επίσης και το εύρος των ηλικιών υπό διερεύνηση, καθώς ο αποκλεισμός νεότερων σε ηλικία ασθενών θα αυξήσει τον επιπολασμό της καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ ο αποκλεισμός των μεγαλύτερων θα τη μειώσει. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες και ιδίως όσες χρησιμοποίησαν υπερηχοκαρδιογραφικές τεχνικές, συμπεριέλαβαν μόνο πληθυσμό ηλικίας 25 με 75 ετών. Το 60% περίπου του γενικού πληθυσμού βρίσκεται σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Σε ορισμένες μελέτες ο επιπολασμός ήταν πολύ χαμηλός και έφτανε το 0,4%, ενώ σε άλλες ήταν υψηλός και έφτανε

το 3,6%. Όπως και στην περίπτωση της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας, ο επιπολασμός αυξάνεται ραγδαία με την ηλικία – φτάνοντας το 2-5% στους ασθενείς άνω των 65 ετών .

Προβλέπεται ότι ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας πρόκειται να αυξηθεί και ότι στην αύξηση αυτή πιθανότατα θα συμβάλλουν περισσότεροι του ενός παράγοντες (Πίνακας 3), με κυριότερη αιτία γι' αυτό την αύξηση του πληθυσμού άνω των 65 ετών. Είναι επίσης πιθανόν ότι η καλύτερη ενημέρωση γύρω από τη νόσο θα οδηγήσει και στη διάγνωσή της σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Η αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση του εμφράγματος του μυοκαρδίου μπορεί και αυτή να αυξήσει τον επιπολασμό της νόσου: η άμεση θνητότητα (τουλάχιστον όσων ασθενών καταφέρουν να φτάσουν μέχρι το νοσοκομείο) ελαττώνεται, οπότε υπάρχουν περισσότεροι ασθενείς εν ζωή, οι οποίοι στη συνέχεια κινδυνεύουν να αναπτύξουν μετεμφραγματική καρδιακή ανεπάρκεια. Μπορεί να δούμε στο μέλλον και ελάττωση της θνητότητας, ιδίως μεταξύ των ασθενών που εμφανίζουν βαρύτερη κοιλιακή δυσλειτουργία και οι οποίοι κινδυνεύουν περισσότερο να αναπτύξουν στη συνέχεια καρδιακή ανεπάρκεια.

Αιτίες του αυξανόμενου επιπολασμού της ΧΚΑ

Αύξηση της ηλικίας του πληθυσμού.

Βελτίωση της επιβίωσης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Καλύτερη ενημέρωση γύρω από τη νόσο.

Βελτίωση της επιβίωσης μετά την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας.

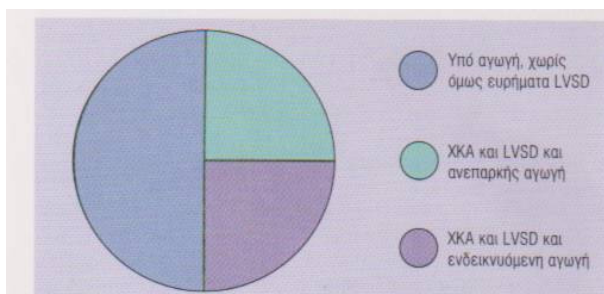
Πίνακας 3: Αιτίες του αυξανόμενου επιπολασμού της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας.

3.3. Επίπτωση της κοιλιακής δυσλειτουργίας και της καρδιακής ανεπάρκειας

Δεν υπάρχουν επί του παρόντος δεδομένα σχετικά με τον αριθμό νέων περιπτώσεων σημαντικής συστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας στο γενικό πληθυσμό, πιστεύεται όμως ότι είναι μεγαλύτερος από τον αριθμό νέων περιπτώσεων καρδιακής ανεπάρκειας. Από επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται ότι υπάρχουν 2 με 3 νέες περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας ανά 1.000 άτομα του ενήλικου πληθυσμού και ανά έτος. Στους ασθενείς άνω των 65 ετών, ο αριθμός αυτός αυξάνεται στις 10 με 20 νέες περιπτώσεις ανά 1.000 άτομα.

3.4. Ο κανόνας των ημίσεων στην καρδιακή ανεπάρκεια

Σε αδρές γραμμές, περίπου το ήμισυ των ασθενών υπό αγωγή με διουρητικά για καρδιακή ανεπάρκεια δεν έχει αντικειμενικά ευρήματα σημαντικής συστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας. Αυτό σημαίνει ότι, είτε η αγωγή που λαμβάνουν είναι ακατάλληλη ή πάσχουν από «διαστολική» καρδιακή ανεπάρκεια, για την οποία δεν είναι αποδεδειγμένο ότι η θεραπεία ωφελεί σε τίποτε άλλο εκτός από την ανακούφιση των συμπτωμάτων (συνήθως με χορήγηση διουρητικών) (Σχήμα 1). Από τους ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, φαίνεται ότι μόνο οι μισοί λαμβάνουν την ενδεικνυόμενη αγωγή με α-ΜΕΑ και β-αναστολείς. Είναι ολοφάνερο ότι υπάρχει μεγάλο περιθώριο για βελτίωση της διάγνωσης και της θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας.



Σχήμα1. Ο (δεύτερος) κανόνας των ημίσεων στην καρδιακή ανεπάρκεια
LVSD= συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, ΧΚΑ= χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

3.5. Πρόγνωση

3.5.1. Θνητότητα

Η πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας είναι δυσμενέστερη από αυτή πολλών καρκίνων, κάτι που την καθιστά πραγματικά κακοήθη νόσο. Από τους ασθενείς με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια, το 60% θα πεθάνει εντός ενός έτους εάν αφηθεί χωρίς αγωγή με α-MEA. Ακόμα και υπό α-MEA, το 40% των ασθενών με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια θα πεθάνει εντός του έτους. Η πρόγνωση της ασυμπτωματικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας είναι σαφώς καλύτερη, αλλά και από αυτούς τους ασθενείς, ανά έτος πεθαίνει περίπου το 5%. Η 5ετής θνητότητα κυμαίνεται δηλαδή γύρω στο 25%.

Η πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, ακόμα και της πολύ ήπιας, είναι πολύ δυσμενέστερη από αυτή άλλων χρονίων καρδιαγγειακών παθήσεων (Πίνακας 4).

Έχουν περιγραφεί πολλοί παράγοντες με προγνωστική αξία στην καρδιακή ανεπάρκεια²⁴. «Τα συμπτώματα (αξιολογούμενα με βάση την κλίμακα New York Heart Association [NYHA]), η χορηγούμενη δοσολογία διουρητικών, η ηλικία, τυχόν υπονατριαιμία και η διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας μπορούν να διαπιστωθούν εύκολα χωρίς την ανάγκη προσφυγής σε ειδικούς και έχει αποδειχθεί ότι διαθέτουν σημαντική ανεξάρτητη προγνωστική αξία (Πίνακας 5). Από τις διάφορες διαθέσιμες εξειδικευμένες εξετάσεις, οι μέθοδοι εκτίμησης της κοιλιακής λειτουργίας που σίγουρα διαθέτουν προγνωστική αξία είναι οι ακόλουθες:

- Υπερηχοκαρδιογραφικές διαστάσεις και ο δείκτης τοιχωματικής κινητικότητας, σε συνδυασμό με μετρήσεις που εκτιμούν τη διαστολική δυσλειτουργία, όπως ο χρόνος επιβράδυνσης της μιτροειδικής ροής.
- Κλάσμα εξώθησης υπολογισθέν μέσω ραδιοϊσοτοπικής κοιλιογραφίας .
- Νατριουρητικά πεπτίδια, ιδίως τα β-νατριουρητικά πεπτίδια (BNP και αμινοτελικό [N-terminal] BNP).

Δεν γνωρίζουμε εάν η δοκιμασία κοπώσεως έχει πρόσθετη προγνωστική αξία πέραν και πάνω από τα συμπτώματα, τη χορηγούμενη δοσολογία διουρητικών και την εκτίμηση της κοιλιακής λειτουργίας.

| Συγκριτικός πίνακας 5-ετούς επιβίωσης ανδρών ηλικίας 55 ετών περίπου | | |
|--|--|-----------------|
| Πάθηση | Θεραπεία | 5-ετής επιβίωση |
| Υπέρταση 160/100 mmHg χωρίς αγωγή | Καμία | 94% |
| Ήπια στηθάγχη | Φαρμακευτική, χωρίς ασπιρίνη ή στατίνη | 84% |
| Στεφανιαία νόσος 3 αγγείων και στηθάγχη | Φαρμακευτική, χωρίς ασπιρίνη ή στατίνη | 82% |
| ALVD | Φαρμακευτική με ασπιρίνη | 75% |
| Ήπια/μέτρια ΧΚΑ | Φαρμακευτική με διγοξίνη και διουρητικά | <60% |
| Βαριά ΧΚΑ | Φαρμακευτική με διγοξίνη και διουρητικά | <5% |

Πίνακας 4. Συγκριτικός πίνακας 5-ετούς επιβίωσης σε μία ομάδα ανδρών ηλικίας 55 ετών περίπου. ALVD = ασυμπτωματική δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας, ΧΚΑ = χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

| Απλοί προγνωστικοί δείκτες στη ΧΚΑ | |
|------------------------------------|--|
| Προγνωστικός δείκτης | Μελέτη |
| Στάδιο κατά NYHA | Keogh 1990, Pernenkil 1997, Gomes 1997 |
| Δόση διουρητικών | Batin 1995 |

| | |
|---------------------------------|----------------------------|
| Χαμηλή ΑΠ | Aaronson 1997, PRANSE 1997 |
| Αιτιολογία (ΣΝ) | Likoff 1987, Aaronson 1997 |
| Κολπική μαρμαρυγή | Stevenson 1992, SOLVD 1993 |
| Νάτριο ορού | Lee 1986, Nolan 1997 |
| Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας | Batin 1995 |
| Ανδρικό φύλο | Adams 1996 |

Πίνακας 5: Απλοί, σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια με βάση πολυπαραγοντικές αναλύσεις (n>200). ΣΝ = στεφανιαία νόσος. Προσαρμοσμένο από τη European Society of Cardiology²⁷.

3.5.2. Νοσηρότητα

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής.

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι υπεύθυνη για το 5% περίπου του συνόλου των εισαγωγών ασθενών άνω των 65 ετών στο νοσοκομείο, συμβάλλει σε ένα άλλο 10-15% και αποτελεί τη συχνότερη διάγνωση εξιτηρίου στην ηλικιακή αυτή ομάδα. Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί σήμερα, τουλάχιστο το ίδιο συχνά με το έμφραγμα του μυοκαρδίου, αιτία εισαγωγής ενός ασθενούς στο νοσοκομείο. Στο Ηνωμένο Βασίλειο καταγράφονται κάθε χρόνο τουλάχιστο 300.000 θάνατοι και εξιτήρια από το νοσοκομείο που σχετίζονται με την καρδιακή ανεπάρκεια. Σε ένα μέσου μεγέθους νοσοκομείο καταγράφονται δηλαδή 800 περίπου τέτοια γεγονότα κάθε χρόνο, ή δύο με τρεις θάνατοι ή εξιτήρια κάθε ημέρα.

Η καρδιακή ανεπάρκεια καταγράφεται ως κύρια διάγνωση στο ήμισυ περίπου των περιπτώσεων. Ο πόνος στο στήθος και το έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι συνοδές διαγνώσεις στο 21% των περιπτώσεων, το ΑΕΕ στο 5%, οι παθήσεις του αναπνευστικού στο 22% και η νεφρική ανεπάρκεια στο 8%. Είναι συνεπώς φανερό ότι στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που εισάγονται στο νοσοκομείο υπάρχει συχνά συννοσηρότητα με άλλες παθήσεις.

3.6. Αίτια καρδιακής ανεπάρκειας

Το κυριότερο αίτιο καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς κάτω των 75 ετών είναι η ισχαιμική καρδιοπάθεια. Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς έχουν και ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου^{19,20,29}.

Οι υπόλοιπες αιτίες καρδιακής ανεπάρκειας στους ασθενείς κάτω των 75 ετών είναι πλέον σχετικά σπάνιες. Η συχνότητα της βαλβιδοπάθειας έχει ελαττωθεί, αλλά μάλλον εξακολουθεί να είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία καρδιακής ανεπάρκειας στους ασθενείς μικρότερης ηλικίας. Ο επιπολασμός της είναι μικρός, δεδομένου ότι η νόσος είναι συνήθως εγχειρήσιμη. Η διατακτική μυοκαρδιοπάθεια είναι σχετικά συχνή στους ασθενείς κάτω των 50 ετών. Οι μισοί περίπου από τους ασθενείς που γίνονται δεκτοί ως υποψήφιοι για μεταμόσχευση καρδιάς φέρουν αυτή τη διάγνωση. Στις μικρότερες ηλικίες, η καρδιακή ανεπάρκεια σπάνια είναι απευθείας αποτέλεσμα της υπέρτασης ή της κολπικής μαρμαρυγής, στους μεγαλύτερους όμως σε ηλικία ασθενείς οι παθήσεις αυτές μπορεί να αποτελούν τις κυριότερες αιτίες της. Παρόλα αυτά, η υπέρταση μπορεί να συμβάλλει στον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και οι ασθενείς με προϋπάρχουσα υπέρταση μπορεί, να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη μετεμφραγματικής καρδιακής ανεπάρκειας

3.7. Παράγοντες που προκαλούν οξεία επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας

Η ισχαιμία και το έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι βραδυ- και οι ταχυαρρυθμίες (συνηθέστερα η κολπική μαρμαρυγή) και οι λοιμώξεις (συνήθως του κατώτερου αναπνευστικού ή του ουροποιητικού) μπορούν να προκαλέσουν οξεία επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας³⁰.

4. β-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΤΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Μηχανισμοί με τους οποίους οι β-αναστολείς βελτιώνουν / διατηρούν τη λειτουργικότητα των κοιλιών

Προστασία των μυοκαρδιακών κυττάρων από την τοξική επίδραση των κατεχολαμινών.

Προστασία από τη μυοκαρδιακή ισχαιμία / αποπληξία (stunning)

Αποκατάσταση της λειτουργίας του διαχειμάζοντος μυοκαρδίου

Ελάττωση του κινδύνου για νέο έμφραγμα

Προστασία από κολπικές και κοιλιακές αρρυθμίες

Βελτίωση και παράταση της διαστολικής χάλασης

Παρεμπόδιση της σύνδεσης αυτοαντισωμάτων στους αδρενεργικούς υποδοχείς

Ελάττωση της καρδιακής συχνότητας με αποτέλεσμα:

- βελτίωση της (διαστολικής) αιματικής ροής στα στεφανιαία και συνεπώς της οξυγόνωσης του μυοκαρδίου.
- βελτίωση της σχέσης δύναμη - συχνότητα
- «συντήρηση δυνάμεων» των μυοκαρδιακών κυττάρων

Ευεργετική επίδραση στην κοιλιακή αναδιαμόρφωση

Πίνακας 9: Ορισμένοι από τους πιθανούς μηχανισμούς με τους οποίους οι β-αναστολείς βελτιώνουν τη λειτουργία του μυοκαρδίου στην καρδιακή ανεπάρκεια

Εκ πρώτης όψεως οι β-αναστολείς φαίνονται εντελώς ακατάλληλοι για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, δεδομένου ότι αναστέλλουν την ινότροπη υποστήριξη του συμπαθητικού νευρικού συστήματος προς την ανεπαρκούσα κοιλία^{31,32}. Η ανεπιθύμητη αυτή ενέργεια των β-αναστολέων φαίνεται ότι διαρκεί για σχετικά βραχύ χρονικό διάστημα, όμως εξακολουθεί να δημιουργεί πρόβλημα σε ασθενείς με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια ή με πρόσφατη αστάθεια. Από την άλλη, η λήψη β-αναστολέων για ένα χρονικό διάστημα αρκετών μηνών μπορεί να επιτύχει δραματική βελτίωση της λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου εκδηλώνεται η δράση αυτή δεν είναι απόλυτα γνωστός. Στον Πίνακα

9 παρουσιάζονται μερικές από τις υποθέσεις που έχουν γίνει γύρω από αυτόν το μηχανισμό. Οι β-αναστολείς ενδέχεται να ασκούν την ευεργετική τους δράση όχι μόνο μέσω άμεσης επίδρασης στις κοιλίες αλλά και μέσω περιφερικών δράσεων (Πίνακας 10).

| Αποτελέσματα της αναστολής των περιφερικών αδρενεργικών υποδοχέων στη ΧΚΑ | |
|---|--|
| Καταστολή της έκκρισης ρενίνης (β-1) (ενδεχομένως ενισχύοντας το όφελος από την αναστολή του ΜΕΑ) | |
| Πρόληψη της υποκαλιαμίας (β-2) | |
| Περιφερική αγγειοδιαστολή και μείωση του μεταφορτίου (α-1) | |
| Αντιαθηροσκληρωτικές δράσεις | |
| Αντιοξειδωτικές δράσεις | |

Πίνακας 10: Αποτελέσματα της αναστολής των περιφερικών αδρενεργικών υποδοχέων και πιθανά οφέλη στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Μεγαλύτερη εμπειρία υπάρχει από τη χρήση στην καρδιακή ανεπάρκεια της ξαμοτερόλης, της μετοπρολόλης, της βισοπρολόλης, της μπουκινδολόλης και της καρβεδιλόλης^{31,32}. Τα φάρμακα αυτά παρουσιάζουν αρκετές διαφορές μεταξύ τους. Η ξαμετερόλη και η μπουκινδολόλη^{33,34} αναστέλλουν τους β-υποδοχείς, αλλά παράλληλα έχουν και μεγάλη ενδογενή συμπαθομιμητική δράση. Η τελευταία αυτή ιδιότητά τους πιστεύεται ότι ευθύνεται και για την αυξημένη θνητότητα που παρατηρήθηκε σε μία μελέτη των συγκεκριμένων φαρμάκων³⁴. Η μετοπρολόλη και η βισοπρολόλη είναι και οι δύο β1-εκλεκτικοί αναστολείς. Η μετοπρολόλη είναι επίσης ιδιαίτερα λιπόφιλη ενώ η βισοπρολόλη μετρίως λιπόφιλη. Ορισμένοι ειδικοί πιστεύουν ότι τα πλέον λιπόφιλα φάρμακα, τα οποία εισδύουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ενδέχεται να επιτυγχάνουν και μεγαλύτερα οφέλη³⁵. Η καρβεδιλόλη έχει

ριζικά διαφορετικό φαρμακολογικό προφίλ σε σχέση με τα άλλα φάρμακα της κατηγορίας της (Πίνακας 11). Είναι σχετικά μη-εκλεκτική και ως εκ τούτου δρα και στον β_2 -υποδοχέα, κάτι που μπορεί να μεταφράζεται και σε ευεργετικές μεταβολικές επιδράσεις, όπως πρόληψη της υποκαλιαιμίας στη διάρκεια περιόδων υπερβολικής έκκρισης κατεχολαμινών^{31,32}. Το μυοκάρδιο στην καρδιακή ανεπάρκεια διαθέτει πλήθος β_2 -υποδοχέων και η αναστολή τους ενδέχεται να προσφέρει επιπλέον προστασία της καρδιάς. Η καρβεδιλόλη αναστέλλει επίσης τους α_1 -αναστολείς με αποτέλεσμα περιφερική αγγειοδιαστολή και άμβλυνση της αντανακλαστικής αγγειοσύσπασης που σχετίζεται με τη χρήση β -αναστολέων. Η δράση αυτή μπορεί να βελτιώνει την ανοχή στον αποκλεισμό των β -υποδοχέων. Η καρβεδιλόλη έχει επίσης ισχυρή αντιοξειδωτική δράση και ελαττώνει τα επίπεδα ενδοθηλίνης στο πλάσμα, ιδιότητες που μπορούν να φανούν χρήσιμες στην καρδιακή ανεπάρκεια. Αρκετές από τις παραπάνω δράσεις της καρβεδιλόλης μπορεί να εξηγούν και τις αντιαθηρογόνους ιδιότητές της. Η καρβεδιλόλη είναι επίσης ιδιαίτερα λιπόφιλη.

4.1. Οι β -αναστολείς στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας

Η μελέτη Αυστραλίας – Νέας Ζηλανδίας (Australia – New Zealand) συμπεριέλαβε ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, οι περισσότεροι εκ των οποίων είχαν ελάχιστα ή και καθόλου συμπτώματα. Τα αποτελέσματά της έδειξαν ότι η καρβεδιλόλη έχει ευνοϊκή επίδραση στην κοιλιακή αναδιαμόρφωση και ελαττώνει τη νοσηρότητα και πιθανώς τη θνητότητα. Τα συνδυασμένα καταληκτικά σημεία: θάνατος ή εισαγωγή στο νοσοκομείο και θάνατος ή υποτροπή του ισχαιμικού επεισοδίου μειώθηκαν επίσης³⁶. Όμως, η μελέτη δεν έδειξε σαφές όφελος όσον αφορά στην επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Μία μετρίου μεγέθους μελέτη (CARMEN) συνέκρινε την επίδραση της καρβεδιλόλης και της εναλαπρίλης ως μονοθεραπείες, καθώς και του

συνδυασμού τους στην εξέλιξη της κοιλιακής αναδιαμόρφωσης σε ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας αλλά χωρίς ιδιαίτερα συμπτώματα³⁷. Η μελέτη έδειξε ότι η συνδυασμένη αγωγή ήταν γενικώς καλύτερη από την αγωγή με κάθε ένα φάρμακο ως μονοθεραπεία όσον αφορά στην κοιλιακή αναδιαμόρφωση, δεν παρατηρήθηκαν όμως διαφορές ως προς την έκβαση των ασθενών. Και η μελέτη CAPRICORN³⁹, η οποία διερεύνησε την επίδραση της καρβεδιλόλης σε ασθενείς με μετεμφραγματική συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας έδειξε ελάττωση της θνητότητας (κυρίως μείωση του αιφνίδιου θανάτου) και του επανεμφράγματος. Παρατηρήθηκε επίσης μία τάση μείωσης των εισαγωγών στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, η οποία όμως δεν ήταν σημαντική.

| Η φαρμακολογική ετερογένεια των β-αναστολέων στην καρδιακή ανεπάρκεια | | | | | |
|---|-----|-----|-----|-------|-----|
| | Ξαμ | Μετ | Βισ | Μπουκ | Καρ |
| Αναστολή των β ₁ -υποδοχέων | + | + | + | + | + |
| Αναστολή των β ₂ -υποδοχέων | - | - | - | + | + |
| ΕΣΔ | + | - | - | (+) | - |
| Αναστολή των α ₁ -υποδοχέων | - | - | - | - | + |
| Άμεση αγγειοδιασταλτική δράση | - | - | - | + | - |
| Αντιοξειδωτική δράση | - | - | - | - | + |
| Λιποφιλικότητα | + | + | (+) | ? | + |
| Ξαμ = ξαμετερόλη, Μετ = μετοπρολόλη, Βισ = βισοπρολόλη, Μπουκ = μπουκινδολόλη, Καρ = καρβεδιλόλη, ΕΣΔ = ενδογενής συμπαθομιμητική δράση | | | | | |

Πίνακας 11. Η φαρμακολογική ετερογένεια των β-αναστολέων

Περισσότεροι ασθενείς με χρόνια δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας πεθαίνουν αιφνίδια, χωρίς ποτέ να αναπτύξουν καρδιακή ανεπάρκεια, από όσους θα πεθάνουν αφού πρώτα αναπτύξουν καρδιακή ανεπάρκεια. Οι β-αναστολείς είναι τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα που

διαθέτουμε για την πρόληψη του αιφνίδιου θανάτου, είτε αρρυθμικής, είτε αγγειακής αιτιολογίας. Υπάρχουν συνεπώς ισχυρά επιχειρήματα υπέρ της χορήγησης β-αναστολέων σε όλους τους ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, ακόμα και αν είναι ασυμπτωματικοί.

Οι μελέτες δείχνουν ότι η καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να ελαττώσει σημαντικά την επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Στα πλαίσια των μελετών αυτών χρησιμοποιήθηκαν μεταξύ άλλων και οι β-αναστολείς ως μέρος της αντιυπερτασικής αγωγής (Πίνακας 12). Οι β-αναστολείς είναι επίσης αποτελεσματικοί στην ελάττωση της θνητότητας μετά από το πρώτο έμφραγμα του μυοκαρδίου^{32,38}. Εάν οι β-αναστολείς δεν ήταν αποτελεσματικοί και στη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας στους ασθενείς αυτούς, θα είχε παρατηρηθεί μία παράδοξη αύξηση της συχνότητάς της, αφού περισσότεροι ασθενείς με β-αναστολέα παραμένουν ζωντανοί και κινδυνεύουν να εκδηλώσουν συμπτώματα της νόσου. Τέτοια αύξηση όμως της μετεμφραγματικής καρδιακής ανεπάρκειας δεν παρατηρήθηκε ποτέ. Ακόμα και αν το παραπάνω επιχείρημα θεωρηθεί υπερβολικό, δεν θα πρέπει να ξεχνάει κανείς ότι οι β-αναστολείς ελαττώνουν τη θνητότητα στους μετεμφραγματικούς ασθενείς, ανεξάρτητα αν εμφανίζουν ή όχι καρδιακή ανεπάρκεια³². Πρόσφατα, μία μελέτη με καρβεδιλόλη έδειξε ότι και αυτή μπορεί να μειώσει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Από την άλλη, ακόμα και αν υπάρχει κάποια διαφωνία ως προς την ικανότητα των β-αναστολέων να προλαμβάνουν την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας, δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι οι β-αναστολείς είναι ιδιαίτερος αποτελεσματικοί ως φάρμακα πρόληψης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (Πίνακας 12).

B-αναστολείς: χρησιμοποιούνται όπως θα έπρεπε ως προληπτικά φάρμακα;

Πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας

- με την ελάττωση της συχνότητας υποτροπής του εμφράγματος
- με την πρόληψη της δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας
- με την πρόληψη της εξέλιξης της δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας προς ΧΚΑ

Πρόληψη στους ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιακή ανεπάρκεια

- με την πρόληψη της εξέλιξης της ήπιας καρδιακής ανεπάρκειας σε πιο βαριές μορφές.

Πίνακας 12. Χρήση των β-αναστολέων για την πρόληψη της ανάπτυξης και της επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας

4.2. Επίδραση στα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας

Τα ενδοφλέβια διουρητικά και τα άμεσα δρώντα αγγειοδιασταλτικά, όπως τα νιτρώδη, βελτιώνουν τα βαριά συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας εντός ολίγων ωρών. Τα διουρητικά από το στόμα χρειάζονται μία ή δύο μέρες μέχρις ότου βελτιώσουν τα συμπτώματα. Με την χορήγηση α-MEA πάλι, συχνά χρειάζονται αρκετές εβδομάδες μέχρις ότου παρατηρηθεί διαφορά ενώ με τους β-αναστολείς, μήνες. Πράγματι, εάν στόχος είναι η βελτίωση της συμπτωματολογίας, οι β-αναστολείς δεν είναι η ιδανική επιλογή. Αυτό στο οποίο οι β-αναστολείς υπερέχουν έναντι των άλλων θεραπειών είναι η επιβράδυνση ή ακόμα και αναστροφή της μακροπρόθεσμης έκπτωσης της κοιλιακής λειτουργίας, καθυστερώντας συνεπώς ή και προλαμβάνοντας την επιδείνωση των συμπτωμάτων. Ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται πράγματι να παρουσιάσουν σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων τους, αλλά αυτό αποτελεί απλά ένα πρόσθετο κέρδος.

Η μελέτη COPERNICUS της καρβεδιλόλης σε ασθενείς με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια έδειξε μία βελτίωση των συμπτωμάτων στους 6 μήνες, όπως εκτιμήθηκε με βάση τα ερωτηματολόγια αυτοαξιολόγησης που συμπλήρωσαν οι ασθενείς⁴⁰. Περισσότεροι ασθενείς υπό καρβεδιλόλη

ένιωθαν καλύτερα και λιγότεροι ένιωθαν χειρότερα ή πέθαναν. Το καθαρό συνολικό όφελος ήταν ότι ένας ασθενής στους έξι έδειξε βελτίωση στους 6 μήνες συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Εάν ληφθεί όμως υπόψη το φαινόμενο placebo (το οποίο έχει σημασία στην κλινική πράξη για τον ασθενή) ένας στους δύο ασθενείς ένιωσε καλύτερα και μόνο ένας στους δώδεκα χειρότερα. Μία παρόμοια ανάλυση της μελέτης MERIT⁴¹, η οποία συμπεριέλαβε ασθενείς με πιο ήπια συμπτώματα αλλά διήρκεσε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, έδειξε επίσης σημαντικό όφελος, μικρότερου όμως βαθμού: το διορθωμένο με το φαινόμενο placebo όφελος αφορούσε έναν στους δέκα ασθενείς. Αυτό μπορεί να εξηγείται από τη διαφορά στη βαρύτητα των συμπτωμάτων ή σε διαφορές μεταξύ των χορηγούμενων φαρμάκων. Η ανάλυση των μελετών της καρβεδιλόλης, οι οποίες στρατολόγησαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ποικίλης βαρύτητας⁴²⁻⁴⁴, δείχνει ότι, αντίθετα με ότι θα περίμενε κανείς, οι ασθενείς με ελαφρύτερες κλινικές εκδηλώσεις ωφελούνται λιγότερο από τη λήψη β-αναστολέων όσον αφορά στα συμπτώματα. Μπορεί να είναι πιο δύσκολο να βελτιωθούν τα συμπτώματα που είναι ήπια, ή μπορεί να είναι πιο δύσκολο για τους ελαφρά πάσχοντες ασθενείς να αντιληφθούν τη διαφορά. Παραδόξως, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των β-αναστολέων μπορεί να δημιουργήσουν μεγαλύτερα προβλήματα σε ήπια συμπτωματικούς ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν πολλά να κερδίσουν σε ότι αφορά στα συμπτώματα. Σε κάθε περίπτωση όμως, οι ασθενείς με ήπιες κλινικές εκδηλώσεις πιθανότατα θα έχουν κάποιο όφελος μακροπρόθεσμα, καθότι υπάρχει μικρότερη πιθανότητα να επιδεινωθούν τα συμπτώματα τους.

4.3. Επίδραση στο έμφραγμα του μυοκαρδίου

Οι μελέτες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια δεν έχουν δείξει ιδιαίτερη επίδραση των β-αναστολέων στη συχνότητα υποτροπής του εμφράγματος. Αντίθετα, στη CIBIS-II φάνηκε να αυξάνεται η συχνότητα

των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου με τη λήψη βισοπρολόλης⁴⁵. Αυτό έρχεται σε ευθεία αντίθεση με τη σαφή ελάττωση του επανεμφράγματος που πετυχαίνουν οι β-αναστολείς στους μετεμφραγματικούς ασθενείς. Από πρόσφατες μελέτες νεκροτομών φαίνεται ότι οι περισσότεροι αιφνίδιοι θάνατοι σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια οφείλονται σε κλινικώς αδιάγνωστα επανεμφράγματα⁴⁶. Οι ασθενείς θα πρέπει να επιβιώσουν για αρκετή ώρα ώστε να φτάσουν στο νοσοκομείο και να υποβληθούν σε εξετάσεις ώστε να επιβεβαιωθεί η διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια είναι πιθανό να μην προλάβουν να φτάσουν μέχρι το νοσοκομείο⁴⁷ εκτός και αν λαμβάνουν β-αναστολείς. Από την άλλη, το γεγονός και μόνο ότι οι ασθενείς ζουν περισσότερο χάρη στους β-αναστολείς τους εκθέτει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε κίνδυνο εκδήλωσης συμβαμάτων, όπως ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου. Με παρόμοιο τρόπο μπορεί να εξηγηθεί και η φαινομενική αύξηση των ΑΕΕ, ενός ακόμα αιτίου αιφνίδιου θανάτου, στους ασθενείς υπό βισοπρολόλη στη μελέτη CIBIS-II.

4.4. Επίδραση στην ανάγκη για νοσηλεία

Παρά το ότι μειώνουν τη θνητότητα, αυξάνοντας συνεπώς το χρονικό διάστημα που ο ασθενής κινδυνεύει να χρειαστεί να νοσηλευθεί, οι β-αναστολείς ελαττώνουν τον κίνδυνο εισαγωγής λόγω νέου ισχαιμικού επεισοδίου ή λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας. Η μείωση των εισαγωγών από καρδιαγγειακά αίτια δεν συνοδεύεται από αύξηση των εισαγωγών από μη καρδιαγγειακά αίτια, με αποτέλεσμα να ελαττώνονται και οι εισαγωγές ανεξαρτήτως αιτίου. Η μείωση της ανάγκης για νοσηλεία αποσβένει το μεγαλύτερο μέρος, αν όχι και όλο το κόστος της χορήγησης των β-αναστολέων. Από ορισμένες μάλιστα μελέτες φαίνεται ότι η καρβεδιλόλη ενδέχεται να μειώνει το συνολικό κόστος της θεραπείας⁴⁸.

4.5. Επίδραση στη θνητότητα

Οι πρώτες μελέτες με μετοπρολόλη⁴⁹ και βισοπρολόλη⁵⁰ έδειξαν όφελος όσον αφορά στη μείωση των εισαγωγών στο νοσοκομείο, δεν κατέληξαν όμως σε κάποιο σαφές συμπέρασμα όσον αφορά στη θνητότητα³¹. Μία μετέπειτα μελέτη με καρβεδιλόλη έδειξε μία ιδιαίτερα σημαντική ελάττωση της θνητότητας⁵¹. Η επίδραση αυτή φάνηκε να είναι ανεξάρτητη από τη βαρύτητα ή το αίτιο της καρδιακής ανεπάρκειας. Ο θάνατος λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας και ο αιφνίδιος θάνατος φάνηκε να επηρεάζονται εξίσου. Ακολούθησαν μεγάλες μελέτες με βισοπρολόλη (CIBIS-II)⁴⁵, μετοπρολόλη (MERIT)^{52,53} και καρβεδιλόλη, οι οποίες επιβεβαίωσαν τα ευρήματα της μελέτης US Carvedilol και έδειξαν ότι τουλάχιστον ορισμένοι β-αναστολείς με κοινές ιδιότητες μπορούν να μειώσουν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα στην καρδιακή ανεπάρκεια. Παρόλα αυτά, υπήρξε και μία μελέτη, με μπουκινδολόλη, η οποία δεν κατάφερε να δείξει σημαντική ελάττωση της θνητότητας, παρά το ότι διέθετε επαρκή στατιστική δύναμη. Οι τάσεις (trends) για ελάττωση της θνητότητας και του συνδυασμένου καταληκτικού σημείου του θανάτου ή της καρδιακής μεταμόσχευσης με τη λήψη μπουκινδολόλης³³ δεν έφτασαν σε στατιστικώς σημαντικό επίπεδο. Από τα ευρήματα αυτά φαίνεται ότι δεν είναι όλοι οι β-αναστολείς εξίσου αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Οι αντενδείξεις στη χορήγηση των β-αναστολέων στην καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρονται στον πίνακα 56.

Β-αναστολείς στην ΧΚΑ: αντενδείξεις

Αντενδείξεις

- Βρογχικό άσθμα

- ΧΑΠ
- Βραδυκαρδία
- Υπόταση
- Ασταθής / βαριά ΧΚΑ που απαιτεί ενδοφλέβια αγωγή

«Ψευδείς» αντενδείξεις

- Σακχαρώδης διαβήτης
- Περιφερική αρτηριοπάθεια
- Βαριά ΧΚΑ (σταδίου IV κατά NYHA)
- Πρόσφατη παρόξυνση της ΚΑ

Ενδείξεις που δεν έχουν διερευνηθεί αρκετά

- Καρδιακή ανεπάρκεια στους ηλικιωμένους > 80 ετών
- ΧΚΑ με φυσιολογική συστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας.

Πίνακας 13. Αντενδείξεις της χορήγησης β-αναστολέων (πραγματικές και «ψευδείς») σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια³².

Στον πίνακα 14 περιγράφονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες των β-αναστολέων και η αντιμετώπισή τους.

Τρόποι βελτίωσης της ανοχής των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια στους β-αναστολείς

Εκπαίδευση του ασθενούς

- Υπομονή και επιμονή

Ζάλη και υπόταση

- Έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας
- Χορήγηση του β-αναστολέα δύο ώρες πριν από τα άλλα φάρμακα
- Ελάττωση της δόσης των διουρητικών
- Αλλαγή του α-MEA και χορήγηση ενός ιδιαίτερα μακράς δράσης

- Αλλαγή του β-αναστολέα και χορήγηση ενός χωρίς αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες

Βραδυκαρδία

- Ελάττωση της δόσης ή διακοπή τυχόν χορηγούμενης διγοξίνης
- Διακοπή τυχόν χορηγούμενης βεραπαμίλης / διλτιαζέμης
- Σε περίπτωση ασυμπτωματικής βραδυκαρδίας, καμία παρέμβαση

Επιδείνωση της ΧΚΑ

- Αναβολή της αύξησης της δόσης του β-αναστολέα
- Συνήθως εντατικοποίηση της υπόλοιπης αγωγής
- Διακοπή της διγοξίνης σε εκσεσημασμένη βραδυκαρδία
- Ελάττωση της δόσης του α-MEA σε νεφρική ανεπάρκεια
- Υπομονή
- Κλινοστατισμός
- Ελάττωση της δόσης ή διακοπή του β-αναστολέα ως έσχατη λύση

Πίνακας 14: Τρόποι βελτίωσης της ανοχής των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια στους β-αναστολείς³².

4.6. Τρόπος χορήγησης

4.6.1. Πότε θα πρέπει να ξεκινάει η αγωγή (Πίνακας 15)

Με βάση τα ευρήματα από τις μελέτες σε μετεμφραγματικούς ασθενείς, η χορήγηση του β-αναστολέα σε ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας θα πρέπει να ξεκινά προτού ακόμα εκδηλωθεί κλινικά η καρδιακή ανεπάρκεια ή μόλις τεθεί η διάγνωσή της. Σε ασθενείς με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια, τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι η αγωγή πρέπει να ξεκινά μόλις αντιμετωπισθεί το πνευμονικό οίδημα και ο ασθενής δεν χρήζει πλέον ενδοφλέβιας αγωγής.

Στους ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο εξαιτίας ενός οξέος επεισοδίου καρδιακής ανεπάρκειας θα πρέπει να γίνεται έναρξη ενός β-αναστολέα πριν την έξοδό τους από την κλινική. Η χορήγηση του β-αναστολέα από τα πρώτα στάδια της καρδιακής ανεπάρκειας, όταν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα του ασθενούς είναι λιγότερο ενεργοποιημένο και υπάρχει μικρότερος κίνδυνος οξείας επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας ή εμφάνισης υπότασης με τις πρώτες δόσεις του, ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών⁴²⁻⁴⁴. Και η κοινή λογική συνηγορεί υπέρ της έγκαιρης έναρξης του β-αναστολέα, δεδομένου ότι οι κύριες δράσεις του είναι η επιβράδυνση της εξέλιξης της καρδιακής ανεπάρκειας και η πρόληψη του αιφνίδιου θανάτου.

Η καρδιακή ανεπάρκεια οξείας έναρξης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου συνοδεύεται από υψηλή πρώιμη θνητότητα. Οι ασθενείς αυτοί, εφόσον δεν εμφανίζουν πνευμονικό οίδημα ή αρχόμενο shock φαίνεται να ωφελούνται από την έγκαιρη έναρξη αγωγής με β-αναστολέα.

Β-αναστολείς στη ΧΚΑ: τρόπος χορήγησης

Χρόνος έναρξης της αγωγής

- Καλύτερα νωρίτερα παρά αργότερα
- Στην ασυμπτωματική δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας
- Μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Πριν από την έξοδο των νοσηλευόμενων ασθενών από την κλινική

Δόσεις έναρξης

- Χαμηλή δόση (3,125 mg καρβεδιλόλης δύο φορές την ημέρα, 1,25 mg βισοπρολόλης την ημέρα, 5 mg μεταπρολόλης τρεις φορές την ημέρα ή 12,5 με 25 mg μεταπρολόλης CR/XL την ημέρα).

Τιτλοποίηση

- Αύξηση της δόσης ανά 2-4 εβδομάδες – δεν χρειάζεται βιασύνη
- 5% των ασθενών δε θα ανεχτούν εύκολα το φάρμακο

Δόσεις - στόχος

- 25 mg καρβεδιλόλης δύο φορές την ημέρα, 10 mg βισοπρολόλης την ημέρα ή 200 mg μετοπρολόλης CR/XL την ημέρα.
- Οι υψηλές δόσεις πιθανόν να είναι και πιο αποτελεσματικές

Πίνακας 15. Τρόπος χορήγησης των β-αναστολέων στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

4.6.2. Έναρξη και τιτλοποίηση

Οι οδηγίες εδώ μπορούν να συνοψιστούν σε μία φράση: «ξεκινάμε από χαμηλά και ανεβάζουμε τη δόση σιγά – σιγά». Οι β-αναστολείς θα πρέπει να ξεκινούν με χαμηλές δόσεις (Πίνακας 15) και να τιτλοποιούνται σε υψηλότερες δόσεις κάθε 2-4 εβδομάδες.

Ακόμα και με αυτήν την προσεκτική προσέγγιση 3-8% των ασθενών μπορεί να μην καταφέρουν να ανεχθούν τον β-αναστολέα. Σε γενικές γραμμές, δεν παρατηρούνται πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες από την αρχική δόση του β-αναστολέα. Προβλήματα εμφανίζονται συνήθως αφού αυξηθεί η δόση. Δεν γνωρίζουμε εάν μία παρατεταμένη περίοδος χορήγησης χαμηλών δόσεων (π.χ. 4-6 εβδομάδες) μπορεί να βοηθήσει, θα πρέπει όμως να δοκιμάζεται και αυτή η στρατηγική σε ασθενείς που δεν ανέχονται υψηλότερες δόσεις.

4.6.3. Βέλτιστη δόση

Η βέλτιστη δόση για τους β-αναστολείς δεν έχει προσδιορισθεί ακόμα, και ελλείψει περαιτέρω δεδομένων, θα πρέπει να χορηγούνται οι δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν σε επιτυχημένες κλινικές μελέτες (Πίνακας

15). Η άποψη όμως ότι οι μεγαλύτερες δόσεις είναι και πιο αποτελεσματικές βασίζεται μόνο σε υποθέσεις. Οι μελέτες προσδιορισμού των θεραπευτικών δόσεων της καρβεδιλόλης και της μπουκινδολόλης δείχνουν ότι οι μεγαλύτερες δόσεις έχουν μεγαλύτερη επίδραση στη λειτουργία των κοιλιών⁴⁴, ο αριθμός όμως των συμμετασχόντων δεν επαρκεί για να είμαστε σίγουροι αν αυτό μεταφράζεται και σε κλινικό όφελος. Πράγματι, η δοσοεξαρτώμενη αυτή απάντηση παρατηρήθηκε σαφώς μόνο σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και όχι σε όσους έπασχαν από ισχαιμική καρδιοπάθεια. Είναι πιθανόν η βελτίωση της κοιλιακής λειτουργίας στην ισχαιμική καρδιοπάθεια να εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την παρουσία ή όχι ισχαιμούντος ή διαχειμάζοντος μυοκαρδίου. Η μελέτη CHRISTMAS⁵⁴ έχει σχεδιαστεί με σκοπό να διερευνήσει αυτήν την υπόθεση.

4.7. Διαφορές μεταξύ των β-αναστολέων

Σε αντίθεση με τους περισσότερους α-MEA οι φαρμακολογικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων β-αναστολέων είναι μεγάλες. Οι β-αναστολείς δε φαίνεται να έχουν κοινές για την κατηγορία δράσεις (class effects) όπως οι α-MEA. Είναι εμφανές ότι ορισμένοι β-αναστολείς είναι αναποτελεσματικοί. Η μελέτη COMET⁵⁵ συνέκρινε ευθέως την επίδραση της καρβεδιλόλης και της μετοπρολόλης στη θνητότητα. Η μελέτη έδειξε σημαντικά μεγαλύτερο όφελος στη θνητότητα από λήψη καρβεδιλόλης παρά μετοπρολόλης. Μία ερμηνεία των ευρημάτων αυτών είναι ότι οι μη εκλεκτικοί β-αναστολείς είναι πιο αποτελεσματικοί από τους εκλεκτικούς β₁-αναστολείς. Άλλοι υποστηρίζουν ότι το συγκεκριμένο σκεύασμα και η χορηγούμενη δόση της μετοπρολόλης (τρυγική μετοπρολόλη 50 mg δύο φορές την ημέρα) θα είχε αποδειχθεί κατώτερη και από την ηλεκτρική μετοπρολόλη CR/XL σε δόση 200 mg/ημέρα που χορηγήθηκε στη μελέτη MERIT-HF.

4.8. Συμπεράσματα

Η χορήγηση α-MEA έχει αναγνωριστεί ως ένα μεγάλο βήμα προόδου στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Περισσότεροι ασθενείς έχουν πλέον συμπεριληφθεί σε μελέτες με β-αναστολείς από ότι με α-MEA και το εκτιμώμενο όφελος είναι το διπλάσιο αυτού που παρατηρείται με τους α-MEA ^{56,57} (Πίνακας 16).

| Αριθμός ασθενών που πρέπει να λάβουν αγωγή ανά έτος ώστε να σωθεί μία ζωή ασθενούς με καρδιακή ανεπάρκεια (NNT) | |
|---|--------------|
| α-MEA | β-αναστολέας |
| 39 μελέτες | 26 μελέτες |
| n = 8308 | n = 10502 |
| 1361 θάνατοι | 1172 θάνατοι |
| OR: 24% | OR: 36% |
| NNT/έτος: 74 | NNT/έτος: 29 |

Πίνακας 16: Σύγκριση του οφέλους από τη λήψη α-MEA, β-αναστολέα ή συνδυασμού τους σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. OR=σχετικός λόγος (odds ratio). Συμπεριλαμβάνονται τα στοιχεία της μελέτης MERIT.

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια αλλά και οι ιατροί θα πρέπει να κατανοήσουν ότι οι β-αναστολείς δεν εκδηλώνουν άμεσα τη δράση τους. Η αρχική επίδρασή τους είναι ουδέτερη ή και δυσμενής ενώ τα οφέλη από τη λήψη τους εμφανίζονται σταδιακά μετά από εβδομάδες ή μήνες. Οι ασθενείς με μέτρια ή βαριά καρδιακή ανεπάρκεια χρειάζονται υπομονή, επιμονή και σωστή ενημέρωση ώστε να μπορέσουν να ωφεληθούν τα μέγιστα από τη θεραπεία με β-αναστολείς. Στην ήπια καρδιακή ανεπάρκεια όμως η έναρξη των β-αναστολέων μπορεί να γίνει με μεγαλύτερη ευκολία. Η έγκαιρη έναρξη της θεραπείας μεγιστοποιεί την αποτελεσματικότητα και διευκολύνει την αποδοχή της. Όπως συμβαίνει

και με τους α-ΜΕΑ, υπάρχουν κενά στις γνώσεις μας σχετικά με τους β-αναστολείς. Δεν υπάρχουν επί του παρόντος πολλά στοιχεία σχετικά με τη χορήγηση β-αναστολέων σε ασθενείς άνω των 75 ετών και σε ασθενείς με φυσιολογική συστολική λειτουργία (δηλαδή με πιθανή «διαστολική» καρδιακή ανεπάρκεια), οπότε οι κίνδυνοι και τα οφέλη της αγωγής θα πρέπει να σταθμίζονται κατά περίπτωση στις ομάδες αυτές. Η βέλτιστη δόση των β-αναστολέων δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί με ακρίβεια, ενώ υπάρχουν και σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων φαρμάκων της κατηγορίας.

5. ΙΝΟΤΡΟΠΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Επειδή, με βάση το αιμοδυναμικό μοντέλο, ο κύριος στόχος της θεραπευτικής αντιμετώπισης της καρδιακής ανεπάρκειας με χαμηλό κλάσμα εξώθησης πρέπει να είναι η αύξηση της συσταλτικότητας της καρδιάς, τα φάρμακα που την αυξάνουν (θετικά ινότροπα) θεωρήθηκαν για μεγάλο χρονικό διάστημα μια χρήσιμη λύση. Τα ευρήματα, όμως, μελετών της τελευταίας δεκαετίας ανέδειξαν τα μειονεκτήματα της χρήσης των ινοτρόπων. Παρά την επιβεβαιωμένη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων και την ανακούφιση των συμπτωμάτων, μια σειρά από κλινικές δοκιμές ανέδειξαν αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν θετικά ινότροπα φάρμακα. Μόνο η διγοξίνη⁵⁸, ουσία με ήπια ινότροπη δράση, φαίνεται να έχει ουδέτερη επίδραση στη μακροχρόνια επιβίωση. Η «αποτυχία» αυτή των ινοτρόπων είναι ένδειξη ότι το αιμοδυναμικό μοντέλο δεν επαρκεί για να περιγράψει επαρκώς την παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας, γεγονός που οδήγησε σταδιακά στην υιοθέτηση περισσότερο περίπλοκων μοντέλων, που

στηρίζονται στο νευροορμονικό περιβάλλον του μυοκαρδιακού κυττάρου⁵⁹. Είναι επίσης πιθανόν η ελαττωμένη επιβίωση μετά από χρήση ινοτρόπων να οφείλεται σε παράλληλες δράσεις αυτών των φαρμάκων, όπως η αρρυθμογένεση.

Παρά τα σαφή αποτελέσματα πολλών μελετών, τα ινότροπα φάρμακα εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο της θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτό πιθανώς οφείλεται σε έλλειψη εναλλακτικών λύσεων σε ασθενείς με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και στη διατήρηση υψηλών ποσοστών νοσηρότητας και θνητότητας σε αυτούς τους ασθενείς, παρά την εισαγωγή στη θεραπεία των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΑΜΕΑ) και των β-αναστολέων, που επιβεβαιωμένα παρατείνουν την επιβίωση. Η χρήση των ινοτρόπων σε ασθενείς με συμφορητική οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, που συνδυάζεται με υπόταση ή ως γέφυρα για ριζικές θεραπείες, όπως η επαναμάτωση ή η μεταμόσχευση, είναι αποδεκτή⁶⁰. Η διαλείπουσα ή χρόνια χρήση τους σε ασθενείς με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια, αν και αποτελεί κοινή πρακτική, δεν στηρίζεται σε δεδομένα καλά σχεδιασμένων μελετών.

Τα ινότροπα φάρμακα μπορούν να καταταγούν με βάση τις φαρμακολογικές τους ιδιότητες, οι οποίες συχνά είναι πολλαπλές. Γενικά, διακρίνονται σε ουσίες που αυξάνουν τη συγκέντρωση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) στο μυοκαρδιακό κύτταρο και ουσίες που δρουν ανεξάρτητα από την cAMP (Πίνακας 17)⁶¹.

Φάρμακα που δρουν μέσω της cAMP

Αύξηση σύνθεσης της cAMP

Μη εκλεκτικοί αδρενεργικοί αγωνιστές (π.χ. αδρεναλίνη)

Εκλεκτικοί β-αδρενεργικοί αγωνιστές (π.χ. δοβουταμίνη)

Δοπαμινεργικοί αγωνιστές (π.χ. δοπαμίνη)

Ελάττωση του καταβολισμού της cAMP

Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης III (π.χ. μιλρινόνη)

Φάρμακα που δρουν ανεξάρτητα από την cAMP

Αύξηση της εισόδου ασβεστίου στο σαρκείλλημα (π.χ. διγοξίνη)

Αύξηση της απελευθέρωσης ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο (π.χ. φλοσεκινάνη)

Αύξηση της ευαισθησίας των συσταλών πρωτεϊνών στο ασβέστιο (π.χ. λεβοσιμενδάνη)

Πίνακας 17. Κατάταξη των θετικών ινοτρόπων φαρμάκων

Η αύξηση της cAMP προκαλεί απελευθέρωση ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο και αύξηση της ισχύος της σύσπασης των μυοκαρδιακών ινών. Υπάρχουν δύο βασικές οδοί αύξησης της cAMP, η αυξημένη σύνθεση αυτής μέσω ενεργοποίησης των β-υποδοχέων (αδρενεργικοί παράγοντες) και η ελαττωμένη αποδόμησή της από τη φωσφοδιεστεράση (PDE) III. Άλλα ινότροπα φάρμακα δρουν αυξάνοντας το ενδοκυττάριο ασβέστιο μέσω ενεργοποίησης αντλιών ιόντων του σαρκειλλήματος ή μέσω κινητοποίησης του ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο, ενώ τα νεότερα ινότροπα δρουν αυξάνοντας την ευαισθησία των συσταλών πρωτεϊνών στο ασβέστιο .

5.1. Αδρενεργικοί αγωνιστές

Οι αδρενεργικοί αγωνιστές είναι ουσίες με ικανότητα διέγερσης των αδρενεργικών υποδοχέων του συμπαθητικού συστήματος (β_1 , β_2 και α) και δράση τόσο στο μυοκάρδιο, όσο και στα περιφερικά αγγεία. Χρησιμοποιούνται αρκετές δεκαετίες, με σκοπό τη βραχυχρόνια αντιμετώπιση της απορρυθμισμένης ΚΑ, καθώς και σε σχήματα μακροχρόνιας ή κατά ώσεις χορήγησης. Η χρήση τους συνοδεύεται από

γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες, με σημαντικότερες την αρρυθμογόνο δράση τους και την ταχεία απευαισθητοποίηση των αδρενεργικών υποδοχέων. Επιπλέον, η καθιέρωση των β-αναστολέων στην αντιμετώπιση της ΚΑ, καθιστά δυσχερή και ιδιόμορφη τη χορήγηση των β-αγωνιστών⁶².

Η δοπαμίνη (dopamine) είναι μια ενδογενής κατεχολαμίνη, με ικανότητα διέγερσης τόσο των αδρενεργικών, όσο και των δοπαμινεργικών (D₁, D₂) υποδοχέων, η δράση της οποίας στο κυκλοφορικό σύστημα εξαρτάται άμεσα από το ρυθμό χορήγησης. Η χορήγησή της σε χαμηλές δόσεις (<5 μg/kg/min) θεωρείται, χωρίς να έχει τεκμηριωθεί απόλυτα, ότι συμβάλλει σε διαστολή των νεφρικών και σπλαγγικών αγγείων, καθιερώνοντας τον όρο «νεφρολογική» ή «διουρητική δόση». Αντίθετα, η αύξηση της χορήγησής της σε μέσες δόσεις (έως 10 μg/kg/min) επιφέρει επιπλέον διέγερση των β₁-υποδοχέων και απελευθέρωση νοραδρεναλίνης, με αποτέλεσμα τη θετική ινότροπη, αλλά παράλληλα και την ανεπιθύμητη θετική χρονότροπη και αρρυθμογόνο δράση. Χορήγηση σε ακόμα υψηλότερες ή «αγγειοσυσπαστικές», όπως χαρακτηρίζονται, δόσεις (> 10 μg/kg/min) προκαλεί αγγειοσυστολή μέσω διέγερσης των α-υποδοχέων. Η δοπαμίνη θεωρείται πλέον ότι μειονεκτεί έναντι της δοβουταμίνης και δεν αποτελεί φάρμακο πρώτης εκλογής, στην ινότροπη υποστήριξη ασθενών με βαρεία ΚΑ. Στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΚΑ χρησιμοποιείται πλέον η χαμηλή – «νεφρολογική» δόση, αν και η δράση της αμφισβητείται πλέον ευρέως, καθώς δεν αποδείχθηκε κλινικό όφελος από τη θεωρητική της δράση στη νεφρική μικροκυκλοφορία, μέσω των περιφερικών DA₁ και DA₂ υποδοχέων της^{63,64}. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι κατά την παρατεταμένη χορήγησή της σε βαρέως πάσχοντες, εμφανίζεται ανοχή στη δράση της μετά τις πρώτες 48ώρες⁶⁵, ενώ ο ασθενείς υποβάλλεται στον κίνδυνο πλήθους ανεπιθύμητων ενεργειών (αναπνευστική καταστολή,

επιδείνωση σπλαγχνικής οξυγόνωσης, γαστρεντερική, ενδοκρινική και ανοσολογική δυσλειτουργία)⁶⁶.

Η δοβουταμίνη (dobutamine) είναι ένας β-αδρενεργικός αγωνιστής, με θετική ινότροπη και περιφερική αγγειοδιασταλτική δράση, ιδιαίτερα όταν χορηγείται σε σχετικά χαμηλές δόσεις (< 5 µg/kg/min). Μεγιστοποίηση της αγγειοδιασταλτικής δράσης, με ευνοϊκά αποτελέσματα, έχει διαπιστωθεί από το θεραπευτικό συνδυασμό δοβουταμίνης και νιτρογλυκερίνης⁶⁷. Ο συνδυασμός της βελτίωσης της συσπαστικότητας της αριστεράς κοιλίας (κατά 10-15%), με την ελάττωση του μεταφορτίου, αλλά και μία ήπια μείωση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, έχουν θέσει σήμερα τη δοβουταμίνη ως πρώτη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ΚΑ. Επιπλέον, πρόσφατη μελέτη διαπιστώνει συμπαθητικολυτική δράση της δοβουταμίνης στο μυοκάρδιο ασθενών με ΚΑ, η οποία αποδόθηκε σε ελάττωση των πιέσεων πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας ή/και διέγερση των μυοκαρδιακών τασεοϋποδοχέων⁶⁸.

Η αυξανόμενη χορήγηση β-αναστολέων στη θεραπεία της ΚΑ, καθιστά δυσχερή τη χρήση δοβουταμίνης, καθώς χρειάζεται συνήθως χορήγηση υψηλών δόσεων, με συνέπεια αύξηση του μεταφορτίου⁶⁹. Στους ασθενείς αυτούς, φαίνεται πως η χορήγηση αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης πλεονεκτεί έναντι της δοβουταμίνης⁷⁰.

Η κατά ώσεις χορήγηση ινότροπης θεραπείας, σε ασθενείς, που βρίσκονται σε προμεταμοσχευτικό στάδιο ή πάσχουν από τελικό στάδιο ΚΑ, χωρίς να πληρούν τα κριτήρια για μεταμόσχευση, βελτιώνει τη συμπτωματολογία και την ποιότητα ζωής, αυξάνοντας όμως τη θνητότητα⁷¹. Αν και η θεραπευτική αυτή στρατηγική εφαρμόζεται αρκετά χρόνια, στερείται ουσιαστικής τεκμηρίωσης. Στην πολυκεντρική μελέτη DICE, εξάμηνη κατά ώσεις χορήγηση χαμηλών δόσεων δοβουταμίνης φάνηκε να μειώνει τις νοσηλείες των ασθενών, χωρίς όμως επίδραση στο

λειτουργικό στάδιο ή στη θνητότητα⁷². Σε ασθενείς με ΚΑ σταδίου III-IV κατά NYHA, συνεχής μακροχρόνια χορήγηση δοβουταμίνης συσχετίστηκε με αύξηση της θνητότητας, χωρίς αντίστοιχη βελτίωση της ποιότητας ζωής, όπως διαπιστώθηκε στη μελέτη FIRST⁷³. Συγχορήγηση αμιωδαρόνης ενδέχεται να βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών, περιορίζοντας την πιθανότητα αιφνίδιου αρρυθμιολογικού θανάτου⁷⁴. Παρόλα αυτά, η κατά ώσεις χορήγηση ινοτρόπων δεν αποτελεί θεραπεία εκλογής και δεν περιλαμβάνεται στις νεώτερες οδηγίες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας ΚΑ.

Η ιμποπαμίνη (ibopamine), δοπαμινεργικός αγωνιστής χορηγούμενος από του στόματος, με περιφερικές και νεφρικές αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες, φάνηκε αρχικά να συμβάλλει σε βελτίωση της συμπτωματολογίας ασθενών με προχωρημένη ΚΑ (στάδια κατά NYHA III και IV). Παρόλα αυτά, αξιολόγηση του φαρμάκου στη μελέτη PRIME II διαπίστωσε σαφή αύξηση της θνητότητας των ασθενών και η χρήση της έχει καταργηθεί^{75,76}. Η χρήση άλλων αδρενεργικών διεγερτών, όπως η επινεφρίνη, η νορεπινεφρίνη και η ισοπροτερενόλη, έχει σχεδόν πλήρως υποκατασταθεί στην κλινική πράξη από τη δοβουταμίνη, εκτός από συγκεκριμένες περιπτώσεις⁷⁷.

5.2. Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης

Κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής παραμένει η μιλρινόνη (milrinone), καθώς η αμρινόνη (amrinone) χρησιμοποιείται πλέον σε περιορισμένη κλίμακα, ενώ οι νεώτεροι παράγοντες, όπως η ενοξιμόνη (enoximone) και η βεσναρινόνη (vesnarinone), δεν έχουν επαρκώς αξιολογηθεί. Ο μηχανισμός δράσης έγκειται σε αύξηση των επιπέδων cAMP στις μυοκαρδιακές ίνες και στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων, μέσω αναστολής του καταβολισμού του cAMP από τη φωσφοδιεστεράση

III, με αποτέλεσμα αυξημένη απελευθέρωση ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο. Αποτέλεσμα είναι η βελτίωση της συσπαστικότητας του μυοκαρδίου, σε συνδυασμό με χάλαση του τοιχώματος περιφερικών και πνευμονικών αγγείων.

Είναι προφανές ότι στο μηχανισμό αυτό δεν συμμετέχει το σύστημα του αδρενεργικού υποδοχέα, το οποίο στην ΚΑ δυσλειτουργεί. Η ιδιότητα αυτή, σε συνδυασμό με την περιορισμένη αύξηση της καρδιακής συχνότητας και την πτώση των πνευμονικών πιέσεων που προκαλούν, έδινε ένα θεωρητικό πλεονέκτημα στα φάρμακα της κατηγορίας, σε σχέση με τους αδρενεργικούς αγωνιστές⁷⁸. Επιπλέον, η από του στόματος χορήγηση της αγωγής, έδινε τη δυνατότητα μακροχρόνιας κατ' οίκον θεραπείας.

Χορήγηση μιλρινόνης σε ασθενείς σταδίου III-IV κατά NYHA επέφερε βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων⁷⁹, ενώ χορήγηση ενοξιμόνης σε ασθενείς σταδίου II-III συνέβαλε σε αύξηση της ικανότητας προς άσκηση⁸⁰. Η μιλρινόνη έχει μελετηθεί, με θετικά αποτελέσματα, σε ασθενείς με τελικό στάδιο ΚΑ και πνευμονική υπέρταση, υποψήφιους για μεταμόσχευση καρδιάς, καθώς η παρουσία πνευμονικής υπέρτασης στους ασθενείς αυτούς συνιστά κακό προγνωστικό δείκτη⁸¹.

Παρόλα αυτά, θεωρείται πλέον δεδομένο ότι η πιθανή βελτίωση που προσφέρουν στην ποιότητα ζωής των ασθενών, έχει ως αντίτιμο την αυξημένη θνητότητα⁸². Τα αποτελέσματα της πρόσφατης μελέτης OPTIME-CHF, στην οποία συμπεριελήφθησαν 951 ασθενείς, με επιδείνωση χρονίας ΚΑ, επιβεβαίωσε την αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων συμβαμάτων, κυρίως υποτασικών επεισοδίων και ταχυαρρυθμιών, ενώ ταυτόχρονα δεν διαπίστωσε κλινικό όφελος από τη χορήγηση μιλρινόνης, καθώς δεν διαπιστώθηκε μείωση της θνητότητας ή των επανειλημμένων νοσηλειών^{83,84}. Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν υποστηρίζουν την καθιέρωση της βραχυχρόνιας θεραπείας με μιλρινόνη

στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ΚΑ. Θα πρέπει να σημειωθεί, πως η ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης έδειξε ότι η επίδραση της μιλρινόνης σχετίζεται πιθανώς με την αιτιολογία της ΚΑ, καθώς ασθενείς με ισχαιμικής αιτιολογίας ΚΑ παρουσίασαν αύξηση ανεπιθύμητων συμβαμάτων, σε αντίθεση με τους ασθενείς με μη ισχαιμική ΚΑ, όπου τα αποτελέσματα ήταν ουδέτερα ή και θετικά⁸⁵. Επιπλέον, σε συγκριτική αναδρομική μελέτη 329 ασθενών με μη αντιρροπούμενη χρόνια ΚΑ, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν είτε με δοβουταμίνη είτε με μιλρινόνη, διαπιστώθηκαν συγκρίσιμα κλινικά αποτελέσματα, αλλά και ανεπιθύμητα συμβάματα, μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών, ενώ η θεραπεία με δοβουταμίνη παρουσίαζε επιπλέον σημαντικό οικονομικό όφελος⁸⁶.

5.3. Διγοξίνη

Η διγοξίνη επιδρά στο μυοκάρδιο αναστέλλοντας την κάλιο-νάτριο αδενοσινική τριφωσφατάση (Na+K+ATPase), οδηγώντας σε αύξηση της μυοκαρδιακής συσταλτικότητας^{88,89}. Η αναστολή της Na+K+ATPase προκαλεί ελάττωση του συμπαθητικού τόνου του κεντρικού νευρικού συστήματος^{90,91}, καθώς και των επιπέδων ρενίνης στο πλάσμα μέσω της ελαττωμένης επαναφοράς νατρίου από τους νεφρούς⁹⁰. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η διγοξίνη δρα όχι μόνο ως θετικά ινότροπη ουσία, αλλά και ως παράγοντας που μεταβάλλει το νευροορμονικό προφίλ των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια^{90,91}.

Οι ευεργετικές επιδράσεις της διγοξίνης στην καρδιακή ανεπάρκεια συνίστανται στην ανακούφιση των συμπτωμάτων, τη βελτίωση της κλάσης κατά NYHA, την αύξηση της καρδιακής παροχής και την ελάττωση των επανεισαγωγών από την καρδιακή ανεπάρκεια^{91,92}. Στις κλινικές δοκιμές RADIANCE⁹³ και PROVED⁹⁴ η αφαίρεση της διγοξίνης από τη θεραπεία (AMEA και διουρητικά στη RADIANCE-διουρητικά στην PROVED) προκάλεσε αύξηση στις επανεισαγωγές, μείωση του χρόνου άσκησης και

του κλάσματος εξώθησης, καθώς και αύξηση της καρδιακής συχνότητας, του σωματικού βάρους και του καρδιοθωρακικού δείκτη στην ακτινογραφία θώρακα.

Η κλινική δοκιμή DIG⁵⁸ σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και φλεβοκομβικό ρυθμό σχεδιάστηκε με σκοπό τη διερεύνηση της επίδρασης της διγοξίνης στην επιβίωση. 7.788 ασθενείς (87% με συστολική δυσλειτουργία) περιελήφθησαν στην κλινική δοκιμή. Τυχαιοποιήθηκαν σε 0,25 mg διγοξίνης ή εικονικό φάρμακο και ταυτόχρονη λήψη AMEA και διουρητικών. Η θνητότητα από όλες τις αιτίες ήταν 35% και στις δύο ομάδες, ενώ παρόμοιο ήταν και το ποσοστό της θνητότητας από καρδιαγγειακά αίτια. Η DIG κλινική δοκιμή επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα των προηγούμενων δύο μελετών, καθώς ανέδειξε μείωση των επανεισαγωγών συνολικά και των επανεισαγωγών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ($p < 0,001$)⁵⁸.

Η ανάλυση των δεδομένων της κλινικής δοκιμής DIG έδειξε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της διγοξίνης στο πλάσμα και της θνητότητας. Φάνηκε ότι επίπεδα διγοξίνης 0,5 έως 0,8 ng/mL σχετίζονται με ελάττωση της θνητότητας στους άνδρες⁹⁵.

Τα παραπάνω αποτελέσματα οδήγησαν στην εισαγωγή της διγοξίνης στις οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας με σκοπό τη βελτίωση των συμπτωμάτων. Η διγοξίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν AMEA και β-αναστολείς, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται σε ό,τι αφορά τα συμπτώματα. Σε ασθενείς με ταχεία κολπική μαρμαρυγή είναι προτιμότερο να αυξάνεται η δόση του β-αποκλειστή και όχι της διγοξίνης, διότι αυξάνεται η πιθανότητα παρενεργειών. Η συνήθης δόση των 0,125 mg είναι ασφαλής και μπορεί να ελέγξει τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας.

5.4. Νεώτεροι ινότροποι παράγοντες - Λεβοσιμενδάνη

Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται παράγοντες με θετική ινότροπη και περιφερική αγγειοδιασταλτική δράση, η οποία σχετίζεται με ευαισθητοποίηση της μυοκαρδιακής και της λείας μυϊκής ίνας (ιδιαίτερα της τροπονίνης-C) στο ενδοκυττάριο ασβέστιο⁸⁷.

Κύριος και καλύτερα αξιολογημένος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής είναι η λεβοσιμενδάνη (levosimendan), ενώ παράγοντες όπως η πιμομπενδάνη (rimobendan) και η τομπορινόνη (toborinone) χρήζουν περαιτέρω μελέτης.

5.4.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η λεβοσιμενδάνη, το ενεργό εναντιομερές της σιμενδάνης, είναι δινιτρικό παράγωγο της πυριδαζινόνης, το οποίο είναι μετρίως λιπόφιλο.

5.4.2. Μηχανισμός δράσης

Η λεβοσιμενδάνη δρα στα μυοκαρδιακά κύτταρα και στις λείες μυϊκές ίνες του τοιχώματος των αγγείων μέσω ανεξάρτητων, αλλά αλληλοσυμπληρούμενων μηχανισμών.

Όταν το ασβέστιο συνδέεται στη θέση χαμηλής συνάφειας (θέση II) στο N-άκρο της τροπονίνης-C (cTnC, αποτελεί τμήμα του συμπλέγματος τροπονίνης) του καρδιακού γραμμωτού μυός, οι συσταλτές πρωτεΐνες ενεργοποιούνται. Η ισχύς της επακολουθούσας συστολής εξαρτάται από την ποσότητα του ελεύθερου ασβεστίου που βρίσκεται στο σαρκόπλασμα του μυοκαρδιακού κυττάρου. Η cTnC μπορεί να δεσμεύσει έως τρία ιόντα ασβεστίου (στη θέση II του N-άκρου και στις θέσεις III και IV του C-άκρου)⁹⁶. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, τα φάρμακα που αυξάνουν την είσοδο ασβεστίου στο σαρκόπλασμα (διγοξίνη, δοβουταμίνη, αμρινόνη, μιλρινόνη) έχουν μεν ευνοϊκή επίδραση στη μυοκαρδιακή συστολή, αλλά μπορούν να προκαλέσουν αρρυθμίες, λόγω της υπερφόρτισης του σαρκοπλασματικού δικτύου σε ασβέστιο. Αντίθετα, ένα φάρμακο, όπως η λεβοσιμενδάνη, αυξάνοντας την ευαισθησία των

συσταλτών πρωτεϊνών στο ασβέστιο, που ούτως ή άλλως είναι ελαττωμένη στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, μπορεί να προκαλέσει αύξηση της έντασης της μυοκαρδιακής συστολής χωρίς ουσιαστική αύξηση της συχνότητας των προκαλούμενων από υπερφόρτιση ασβεστίου σοβαρών αρρυθμιών⁹⁷.

Από τα δεδομένα των περισσότερων *in vitro* μελετών^{96,98,99} προκύπτει ότι η δράση της λεβοσιμενδάνης έγκειται στη σταθεροποίηση και την παράταση της ζωής του συμπλέγματος ασβεστίου – cTnC, μέσω της δέσμευσής της σε αυτό με μηχανισμό εξαρτώμενο από το ασβέστιο. Η δέσμευση αυτή σταθεροποιεί τις δομικές και μορφολογικές διαμορφώσεις της τροπομυοσίνης και ενισχύει τη διασύνδεση της ακτίνης με τη μυοσίνη.

Τα ενδοκυττάρια επίπεδα ασβεστίου δεν επηρεάζονται με τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων λεβοσιμενδάνης¹⁰⁰, αν και διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η λεβοσιμενδάνη αναστέλλει τη δραστηριότητα της φωσφοδιεστεράσης III¹⁰¹⁻¹⁰³, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση cAMP και την επακόλουθη αύξηση της εισόδου ιόντων ασβεστίου στο μυοκαρδιακό κύτταρο. Η δράση αυτή παρατηρήθηκε σε υψηλές συγκεντρώσεις λεβοσιμενδάνης στο πλάσμα και θεωρείται αμελητέα στις συνήθεις θεραπευτικές συγκεντρώσεις.

Υπάρχουν δεδομένα ότι ο ενεργός μεταβολίτης της λεβοσιμενδάνης (OR-1896), προκαλώντας ήπια αναστολή της δράσης της φωσφοδιεστεράσης μπορεί να αυξήσει παροδικά τα επίπεδα του ενδοκυττάριου ασβεστίου στις συνήθεις χορηγούμενες δόσεις, αλλά αυτό δεν φαίνεται να επηρεάζει τη διαστολική λειτουργία του καρδιακού μυός¹⁰⁴.

Η λεβοσιμενδάνη δρα άμεσα στις λείες μυϊκές ίνες του αγγειακού τοιχώματος, προκαλώντας αγγειοδιαστολή. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της σύνδεσής της με τη διάνοιξη των διαύλων καλίου που εξαρτώνται από το ATP¹⁰⁵. Η προκαλούμενη αγγειοδιαστολή ελαττώνει την πίεση

ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών, τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις και το φλεβικό τόνο και αυξάνει την αιματική ροή των στεφανιαίων αγγείων. Όλες οι παραπάνω δράσεις μειώνουν την πνευμονική συμφόρηση, όπως επίσης το προφορτίο και το μεταφορτίο του μυοκαρδίου, ελαττώνοντας έτσι το έργο στο οποίο πρέπει να αντεπεξέλθει η καρδιά¹⁰⁶.

Η αντισπασμική δράση της λεβοσιμενδάνης ερμηνεύεται και στο επίπεδο των μυοκαρδιακών μιτοχονδρίων. Έτσι η λεβοσιμενδάνη φαίνεται ότι αυξάνει το ρεύμα εισόδου καλίου στα καρδιακά μιτοχόνδρια μέσω διάνοιξης των εξαρτώμενων από το ATP διαύλων καλίου, προάγοντας με τον τρόπο αυτό την παραγωγή ενέργειας^{105,107}.

Τέλος, πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν μείωση των κυκλοφορούντων προφλεγμονωδών κυτταροκινών και των δεικτών απόπτωσης (sFas, sFas-ligand) σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια που έλαβαν ενδοφλέβια λεβοσιμενδάνη. Οι ανοσοτροποποιητικές αυτές δράσεις μπορεί να σχετίζονται με τη βελτίωση των συμπτωμάτων και των υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών της καρδιακής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς.

5.4.3. Απορρόφηση και κατανομή

Η λεβοσιμενδάνη είναι ένα ενεργό φάρμακο με ταχεία κατανομή που παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική τόσο στους υγιείς εθελοντές όσο και στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια^{109,110}.

Η μέγιστη συγκέντρωση λεβοσιμενδάνης στο πλάσμα παρατηρείται 4,4 ώρες από την έναρξη συνεχούς έγχυσης 0,2 μg/kg/min¹¹¹, ενώ η μέγιστη συγκέντρωση του OR-1896, του ενεργού μεταβολίτη της, παρατηρείται 2-5 ημέρες μετά από έγχυση λεβοσιμενδάνης 0,2 μg/kg/min για ένα 24ώρο^{110,112,113}.

Σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η ημιπερίοδος κατανομής μετά από bolus δόση 0,5 – 2 mg κυμαίνεται από

0,10 έως 0,26 ώρες¹¹⁴⁻¹¹⁵. Ο όγκος κατανομής μετά από bolus δόση είναι 14,7 – 21,9 L και 0,4 – 0,5 L/kg κατά το τελικό στάδιο έγχυσης 0,2 μg/kg/min λεβοσιμενδάνης¹¹⁵. Το 95-98% της λεβοσιμενδάνης και το 40% του ενεργού μεταβολίτη OR-1896 δεσμεύονται από πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως από την αλβουμίνη¹¹⁵.

5.4.4. Μεταβολισμός και αποβολή

Η λεβοσιμενδάνη μεταβολίζεται αρχικά με σύζευξη με την ανενεργή κυστεΐνη και τα παράγωγα της κυστεΐνυγλυκίνης¹¹⁶. Περίπου το ένα τρίτο της ενδοφλέβιας δόσης απεκκρίνεται στα ούρα και το ένα τρίτο στα κόπρανα σε διάστημα 24 ωρών από τη χορήγηση. Επιπλέον, μεταβολίζεται (15-20%) από την εντερική χλωρίδα σε μια αρωματική αμίνη (OR-1855), η οποία με τη σειρά της υφίσταται ακετυλίωση προς τη φαρμακολογικά ενεργή ουσία OR-1896. Η ημιπερίοδος ζωής αποβολής του φαρμάκου ($t^{1/2\beta}$) είναι περίπου μία ώρα (0,6 – 1,4 h) τόσο στους υγιείς εθελοντές όσο και στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ανεξάρτητα από τη δόση. Επισημαίνεται ότι η $t^{1/2\beta}$ του OR-1896 είναι περίπου 3 ημέρες.

5.4.5. Ειδικές ομάδες ασθενών

Η συνολική αποβολή του φαρμάκου (λεβοσιμενδάνη και μεταβολίτες) βρέθηκε μειωμένη στους ασθενείς με ήπια προς μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 65 mL/min σε σχέση με υγιείς εθελοντές (94 mL/min), αλλά η κάθαρση της λεβοσιμενδάνης δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις δύο ομάδες. Αυτό σημαίνει ότι δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια προς μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, αλλά το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με προσοχή στους ασθενείς αυτούς.

5.4.6. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Οι μέχρι στιγμής έρευνες δεν έχουν επιδείξει κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με άλλες φαρμακευτικές ουσίες¹¹⁶.

5.4.7. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Τρεις σημαντικές τυχαιοποιημένες προοπτικές, διπλές – τυφλές μελέτες, διερεύνησαν την κλινική δράση της λεβοσιμενδάνης σε σύγκριση με τη δοβουταμίνη (μελέτη LIDO¹³¹) ή με placebo (μελέτη RUSSLAN¹¹⁸, μελέτη Slawsky et al¹⁰⁸.) σε πάνω από 800 ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια. Δύο από αυτές τις μελέτες αφορούσαν ασθενείς με κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας < 35% από μηνός (μελέτη LIDO) ή < 30% από εξαμήνου (μελέτη Slawsky et al.), καρδιακή παροχή $\leq 2,5$ L/min/m² και μέση PCWP > 15 mmHg. Ο πρωτογενής στόχος των μελετών αυτών ήταν η αιμοδυναμική βελτίωση των ασθενών [$\geq 30\%$ αύξηση της καρδιακής παροχής και $\geq 25\%$ μείωση της PCWP σε 24 ώρες (μελέτη LIDO) ή $\geq 25\%$ μείωση της PCWP ή αύξηση του όγκου παλμού σε 24 ώρες (μελέτη Slawsky et al)]. Δευτερογενείς στόχοι ήταν η επίδραση στη δύσπνοια, την κόπωση, τη θνητότητα και τη θνησιμότητα. Η τρίτη μελέτη (μελέτη RUSSLAN) περιέλαβε ασθενείς με ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας και πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (από 5ημέρου), που είχαν ανάγκη ινóτροπης φαρμακευτικής υποστήριξης. Ο πρωτογενής στόχος της μελέτης ήταν η ανεύρεση του ποσοστού των ασθενών που θα εμφάνιζαν κλινικώς σημαντική υπόταση ή ισχαιμία. Στις τρεις προαναφερθείσες μελέτες η λεβοσιμενδάνη χορηγήθηκε σε bolus δόση 6-24 μg/kg ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση 0,1 – 0,4 μg/kg/min για χρονικό διάστημα 6-24 ωρών. Η δοβουταμίνη (μελέτη LIDO) χορηγήθηκε με ρυθμό 5-10 μg/kg/min.

5.4.8. Αιμοδυναμικά αποτελέσματα

Η θετική αιμοδυναμική απόκριση των ασθενών που έλαβαν λεβοσιμενδάνη στη μελέτη Slawsky et al ήταν 43% για την PCWP και 56% για τον όγκο παλμού, ενώ οι τιμές στην ίδια μελέτη για το εικονικό φάρμακο ήταν 15% και 4% αντίστοιχα. Επίσης στη μελέτη LIDO η θετική αιμοδυναμική ανταπόκριση στη λεβοσιμενδάνη ήταν 28%, ενώ για τη δοβουταμίνη 15%.

5.4.9. Επίδραση στη δύσπνοια και την κόπωση

Στατιστικά σημαντική βελτίωση της δύσπνοιας παρατηρήθηκε στη μελέτη Slawsky et al¹⁰⁸, στην οποία, όμως, τόσο οι ερευνητές όσο και οι ασθενείς που περιέγραφαν τη μεταβολή της συμπτωματολογίας ήταν ενήμεροι για τις εκάστοτε αιμοδυναμικές μεταβολές, γεγονός που μπορεί να επηρέασε τα αποτελέσματα. Καμία έρευνα δεν έχει δείξει σημαντική επίδραση της λεβοσιμενδάνης στην κόπωση. Πάντως, η μελέτη RUSSLAN¹¹⁸ έδειξε μικρότερα ποσοστά επιδείνωσης της δύσπνοιας (10,8% έναντι 17%) και της κόπωσης (10,6% έναντι 17%) ($p < 0,05$ και για τις δύο συγκρίσεις) σε σχέση με το placebo. Τέλος, στη μελέτη LIDO¹³¹ δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ λεβοσιμενδάνης και δοβουταμίνης σε ότι αφορά μεταβολές στη δύσπνοια και την κόπωση.

5.4.10. Επίδραση στη θνητότητα

Δύο από τις τρεις προαναφερθείσες μελέτες είχαν ως δευτερογενείς στόχους την επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας και το θάνατο. Η θνητότητα ήταν μικρότερη σε ασθενείς που έλαβαν λεβοσιμενδάνη από ό,τι σε εκείνους που έλαβαν δοβουταμίνη ή placebo. Συγκεκριμένα, στη μελέτη RUSSLAN η θνητότητα ήταν σημαντικά μικρότερη με λεβοσιμενδάνη απ' ό,τι με placebo στις 14 ημέρες (40% ελάττωση), αλλά όχι στις 180 ημέρες (26% ελάττωση). Επίσης, στη μελέτη LIDO παρατηρήθηκε σημαντικά χαμηλότερη θνητότητα με λεβοσιμενδάνη από ό,τι με δοβουταμίνη τόσο στις 31 ημέρες (53% ελάττωση) όσο και στις 180 ημέρες (32% ελάττωση). Ο αριθμός των ημερών εν ζωή και εκτός νοσηλείας τις πρώτες 180 ημέρες ήταν σημαντικά υψηλότερος στην ομάδα της λεβοσιμενδάνης από ό,τι στην ομάδα της δοβουταμίνης. Το ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκαν μεταβολή στη φαρμακευτική θεραπεία κατά τη διάρκεια της περιόδου έγχυσης ήταν παρόμοιο στις δύο ομάδες (21% - 18% αντίστοιχα) και σημαντικά μικρότερο στην ομάδα της

λεβοσιμενδάνης σε σύγκριση με placebo (7,2% - 13,7%). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ λεβοσιμενδάνης και εικονικού φαρμάκου σε κλινικές παραμέτρους, όπως η γενική κλινική κατάσταση, τα στηθαγχικά ενοχλήματα, η διάταση των σφαγιτίδων, το περιφερικό οίδημα, η νεφρική απέκκριση και η πνευμονική συμφόρηση.

5.4.11. Νεότερες μελέτες

Οι πρόσφατες μελέτες REVIVE-1 και -2¹³⁸ και η SURVIVE¹⁴⁰ έδειξαν ότι η λεβοσιμενδάνη υπερείχε της δοβουταμίνης ή του εικονικού φαρμάκου αναφορικά με τη κλινική βελτίωση και την τροποποίηση των νευροορμονικών συστημάτων σε ασθενείς με οξεία απορρύθμιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Όμως, η λεβοσιμενδάνη απέτυχε να αποδείξει υπεροχή στην ελάττωση της βμηνης θνητότητας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (REVIVE-2) ή τη δοβουταμίνη (SURVIVE) στους ίδιους ασθενείς(Πίνακας18).Πιθανές ερμηνείες για τα αποτελέσματα αυτά είναι:α)το ετερογενές δείγμα των ασθενών συμπεριλαμβάνοντας τόσο ασθενείς με οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας όσο και ασθενείς με de novo οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, β) η υψηλή δόση εφόδου της λεβοσιμενδάνης προκαλώντας υποτασικά επεισόδια και κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες και γ) οι συμπαραμαρτούσες θεραπείες αποτελούμενες από άλλα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα όπως η μιλρινόνη και η νεσεριτίδη (μελέτη REVIVE-2).

5.4.12. Αντενδείξεις

Η λεβοσιμενδάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σημαντική μηχανική απόφραξη που επηρεάζει την πλήρωση ή την εξώθηση των κοιλιών, σοβαρή υπόταση ή ταχυκαρδία, σοβαρή νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια ή ιστορικό torsade de pointes. Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με προσοχή στους ασθενείς με ήπια προς μέτρια νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, ισχαιμική καρδιοπάθεια με συνυπάρχουσα αναιμία, υπόταση, ταχυκαρδία ή κολπική μαρμαρυγή με ταχεία κοιλιακή

ανταπόκριση, μυοκαρδιακή ισχαιμία, ευρύ QTc ή όταν συγχορηγείται με φάρμακα που αυξάνουν το QTc. Η λεβοσιμενδάνη δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιατρικούς ασθενείς, διότι η αποτελεσματικότητά της δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

| Τίτλος μελέτης | N | Θεραπεία | Διάρκεια Θεραπείας | Τελικό σημείο | Επιβίωση |
|----------------|-----|---|--|-----------------------------------|---|
| RUSSLAN | 504 | Λεβοσιμενδάνη έναντι εικονικού φαρμάκου σε καρδιακή ανεπάρκεια μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου | Δόση εφόδου και 6 ώρες έγχυση | Υπόταση ή ισχαιμία του μυοκαρδίου | Ελάττωση της Θνητότητας ή της επιδείνωσης της ΚΑ στις 6 και 24 ώρες Ελάττωση της θνητότητας στις 14 ημέρες και στις 180 ημέρες |
| LIDO | 203 | Λεβοσιμενδάνη έναντι δοβουταμίνης σε οξεία απορύθμιση ΚΑ | Δόση εφόδου και 24 ώρες έγχυση | Αιμοδυναμική βελτίωση | Ελάττωση θνητότητας στις 180 ημέρες |
| REVIVE-1 | 100 | Λεβοσιμενδάνη έναντι εικονικού φαρμάκου σε οξεία απορρύθμιση ΚΑ | Δόση εφόδου 10μγ/λεπτό +50-λεπτη έγχυση+23-ωρη έγχυση επί καλής ανοχής | Κλινική έκβαση | Ελάττωση επιδείνωσης (και θάνατος) στις 24 ώρες και τις 5 ημέρες |

| | | | | | |
|----------|------|---|--|--|--|
| REVIVE-2 | 600 | Λεβοσιμενδάνη έναντι εικονικού φαρμάκου σε οξεία απορρύθμιση ΚΑ | Δόση εφόδου (6-12 μg/kg)+24-ώρη έγχυση (0.1- 0.2μg/kg/min) | Συμπτώματα και σημεία οξείας απορύθμισης στις 5 ημέρες | Ουδέτερα αποτελέσματα στις 90 ημέρες (δευτερογενές τελικό σημείο).Βελτίωση του πρωτογενούς τελικού σημείου και της διάρκειας της ενδονοσοκομειακής νοσηλείας.Ελάττωση BNP |
| SURVIVE | 1327 | Λεβοσιμενδάνη έναντι δοβουταμίνης σε οξεία απορρύθμιση ΚΑ | Δόση εφόδου (12 μg/kg)+24- ώρη έγχυση (0.1- 0.2μg/kg/min) | Επιβίωση 5,15,30 και 180 ημέρες | Όχι ιδιαίτερες διαφορές με τη δοβουταμίνη Μεγαλύτερη ελάττωση BNP στην ομάδα της λεβοσιμενδάνης |

Πίνακας18 Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες της λεβοσιμενδάνης σε ασθενείς με οξεία απορρύθμιση ΚΑ

5.4.13. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ενδοφλέβια χορήγηση λεβοσιμενδάνης είναι σε γενικές γραμμές καλά ανεκτή από τους ασθενείς με οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια στις μελέτες φάσης II ήταν η αντίδραση στο σημείο της έγχυσης (3% από 73 ασθενείς). Η λεβοσιμενδάνη έχει ουδέτερο ηλεκτροφυσιολογικά προφίλ και δεν αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης σοβαρών καρδιακών αρρυθμιών. Τα λοιπά δεδομένα για την ανοχή της λεβοσιμενδάνης προκύπτουν από τις τρεις σημαντικές κλινικές μελέτες φάσης III που αναφέρθηκαν παραπάνω. Γενικά, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της λεβοσιμενδάνης ήταν οι διαταραχές της συχνότητας και του ρυθμού της καρδιάς (10% των ασθενών) και η κεφαλαλγία (έως και 14%). Τα ποσοστά των ασθενών με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια και πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου που εμφάνισαν υπόταση ή ισχαιμία στην μελέτη RUSSLAN¹¹⁸ ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες (λεβοσιμενδάνη 13% και placebo 11%). Σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στην πιθανότητα ρήξης του μυοκαρδίου με υπεροχή της ομάδας της λεβοσιμενδάνης. Στη μελέτη

LIDO¹³¹ ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε ποσοστό 47% στην ομάδα της λεβοσιμενδάνης και 42% στην ομάδα της δοβουταμίνης. Στηθάγχη, προκάρδιο άλγος, μυοκαρδιακή ισχαιμία και διαταραχές ρυθμού και συχνότητας εμφανίστηκαν συχνότερα με την δοβουταμίνη. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της λεβοσιμενδάνης σε αυτήν τη μελέτη ήταν η κεφαλαλγία και η υπόταση.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Η θέση των β-αναστολέων στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΚΑ θεωρείται σήμερα αρκετά τεκμηριωμένη, αν και οι ενδείξεις που προκύπτουν από τις κλινικές μελέτες είναι ότι δεν έχουν κερδίσει ακόμα την εμπιστοσύνη των κλινικών καρδιολόγων (το 36,9% των ασθενών της μελέτης Euro Heart Failure Survey ελάμβανε αγωγή με β-αναστολείς)^{119,120}. Παρόλα αυτά, η σταδιακή καθιέρωση των β-αναστολέων στην αντιμετώπιση της ήπιας έως μέτριας ΚΑ έχει προκαλέσει ένα καινοφανές θεραπευτικό πρόβλημα. Ποια είναι η σωστή θεραπευτική στρατηγική στην αντιμετώπιση ασθενών με επιδείνωση της ΚΑ, οι οποίοι χρειάζονται ινóτροπη υποστήριξη, όταν λαμβάνουν χρονίως β-αναστολείς^{62,69}. Το ερώτημα καθίσταται πιο επιτακτικό, καθώς πρόσφατες μελέτες διαπιστώνουν ότι στους ασθενείς αυτούς, διακοπή της αγωγής με β-αναστολείς επιφέρει αύξηση των ανεπιθύμητων συμβαμάτων¹²¹.

Όπως προαναφέρθηκε, η χορήγηση δοβουταμίνης καθίσταται δυσχερής σε αυτή την κατηγορία ασθενών, γιατί απαιτούνται συνήθως αυξημένες δόσεις για την επίτευξη του επιθυμητού αιμοδυναμικού αποτελέσματος (> 10 μg/kg/min), με αποτέλεσμα την αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας^{69,70,122,141}. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν τη χρήση των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης σε αυτή την κατηγορία ασθενών, καθώς υπάρχουν ενδείξεις ότι η ινóτροπη δράση τους όχι μόνο δεν μετριάζεται, αλλά ίσως και να ενισχύεται από τη συγχορήγηση β-αναστολέων, λόγω της προοδευτικής βελτίωσης της λειτουργικότητας του β-υποδοχέα. Έχει προταθεί η χρήση του συνδυασμού αναστολέων φωσφοδιεστεράσης και βραχείας δράσεως ενδοφλέβιων β-αναστολέων σε ασθενείς με ΚΑ κλινικού σταδίου NYHA IV, ως θεραπευτική «γέφυρα»,

για τη σταδιακή έναρξη μακροχρόνιας αγωγής με β-αναστολείς¹²³. Ο ίδιος θεραπευτικός συνδυασμός έχει επίσης προταθεί ως παρηγορητική αντιμετώπιση των ασθενών που βρίσκονται σε προμεταμοσχευτικό στάδιο ή όταν η μεταμόσχευση καρδιάς δεν ενδείκνυται¹²⁴.

Οι επιφυλάξεις που προαναφέρθηκαν, όσον αφορά την χορήγηση των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης, και οι πρώτες θετικές αναφορές σχετικά με τους ευαισθητοποιητές στο ενδοκυττάριο ασβέστιο, έθεσαν εύλογα ερωτήματα σχετικά με τη δυνατότητα συνδυασμού της νέας αυτής κατηγορίας ινοτρόπων με τους β-αναστολείς, καθώς η δράση τους δεν σχετίζεται με την ενεργοποίηση του β-υποδοχέα. Όπως προαναφέρθηκε, οι πρώτες ενδείξεις από τη μελέτη LIDO ήταν ενθαρρυντικές και επιβάλλουν περαιτέρω κλινική μελέτη του θεραπευτικού αυτού συνδυασμού. Το γεγονός αυτό αποτέλεσε αφορμή για το σχεδιασμό της παρούσας μελέτης στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με οξεία απορύθμιση χρονίας καρδιακής ανεπάρκειας. Οι μισοί από τους ασθενείς αυτούς ελάμβαναν β-αναστολείς μαζί με τη υπόλοιπη βέλτιστη για συστολική καρδιακή ανεπάρκεια αγωγή (ανταγωνιστές μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές αλδοστερόνης κλπ), ενώ οι άλλοι περίπου μισοί δεν χρησιμοποιούσαν στη θεραπεία τους β-αναστολείς. Και στις δύο ομάδες ασθενών χορηγήθηκε για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας ενδοφλεβίως λεβοσιμενδάνη χωρίς να διακοπούν (στην ομάδα που ήδη ελάμβανε) οι β-αναστολείς ενώ ταυτόχρονα τοποθετήθηκε καθετήρας Swan-Ganz (δεξιός καρδιακός καθετηριασμός) για μέτρηση αιμοδυναμικών παραμέτρων που σχετίζονται άμεσα με τη συμπτωματολογία και τη λειτουργική κλάση των ασθενών.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη αυτή, έχει σαν στόχο να απαντήσει στο ερώτημα κατά πόσο είναι δόκιμη η συγχορήγηση β-αναστολέων και λεβοσιμενδάνης σε ασθενείς με οξεία απορρύθμιση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας

Στη μελέτη συμμετείχαν 18 ασθενείς με οξεία απορρύθμιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, λειτουργικής κλάσης κατά NYHA III-IV. Το αίτιο της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας στην πλειονότητα των ασθενών ήταν γνωστή στεφανιαία νόσος εκτός από έναν που έπασχε από διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας με αγγειοδιασταλτικά και διουρητικά ωστόσο μόνο 8 από αυτούς ελάμβαναν β-αναστολείς (καρβεδιλόλη σε δόση από 6.25-25mgX2) οι οποίοι και συνεχίσθηκαν να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της μελέτης χωρίς να διακοπούν.

Επιπροσθέτως στο υπερηχογράφημα οι ασθενείς έπρεπε να έχουν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μικρότερο από 0.35 (χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος *Simpson*)¹²⁵ (πίνακας1) ενώ από τις αιμοδυναμικές παραμέτρους ο καρδιακός δείκτης ήταν μικρότερος από 2.5 L min⁻¹ m⁻² και η πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών πάνω από 15 mmHg.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αποτελούσαν: ηλικία μικρότερη από 21 ετη, πόνος στο στήθος κατά τη διάρκεια της θεραπείας ,εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή, καρδιακή συχνότητα μεγαλύτερη από 120 σφύξεις ανά λεπτό στην ηρεμία, συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη από 85 mmHg, κολπική μαρμαρυγή, δευτέρου ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού >450 μmol/L), ηπατική ανεπάρκεια και στενωτική βαλβιδική νόσος.

Ο χρόνος λήψης των καρδιαγγειακών φαρμάκων (όπως διγοξίνη, διουρητικά, ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, και άλλα αγγειοδιασταλτικά) ήταν ρυθμισμένος, ώστε να μην επηρεάζονται οι αιμοδυναμικές μετρήσεις. Τα φάρμακα αυτά έπρεπε να

δίδονται τουλάχιστο 6 ώρες πριν τις βασικές μετρήσεις, μεταξύ της 4^{ης} και 18^{ης} ώρας έγχυσης και μετά το τέλος της έγχυσης.

Η θεραπεία με λεβοσιμενδάνη άρχιζε με μία δόση εφόδου 24 μg/kg για 10 λεπτά ακολουθούμενη με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 0.1μg kg min σταθερή για 24 ώρες εκτός αν οι ασθενείς παρουσίαζαν παρενέργειες από τη χορήγηση του φαρμάκου όπως συμπτωματική υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση <80 mmHg) και ταχυκαρδία (συχνότητα >140 παλμούς ανά λεπτό τουλάχιστο για 10 λεπτά ή αύξηση της συχνότητας > 25 παλμούς ανά λεπτό). Σε αυτή την περίπτωση η έγχυση του φαρμάκου διακόπτονταν για 30-60 λεπτά ή μέχρι την ύφεση των παρενεργειών. Στη συνέχεια επαναχορηγούνταν η λεβοσιμενδάνη στη μισή από τη δόση που προκάλεσε τις παρενέργειες, εφόσον όμως επαναλαμβάνονταν οι ανεπιθύμητες δράσεις του φαρμάκου και με την μικρότερη δόση αυτό διακόπτονταν.Στη παρούσα μελέτη δεν χρειάστηκε να γίνει διακοπή του φαρμάκου.

Σε κάθε νέο ασθενή που συμπεριλαμβανόταν στη μελέτη λαμβανόταν ένα λεπτομερές ιστορικό, γινόνταν πλήρης κλινική εξέταση και στη συνέχεια λαμβανόταν αίμα για βασικές αιματολογικές εξετάσεις.(γενική αίματος + βιοχημικός έλεγχος).

Με την είσοδο του αρρώστου στην μονάδα εντατικής θεραπείας ,και εφόσον πληρούνταν όλες οι προϋποθέσεις, εισαγόταν διαφλεβίως (υποκλείδια ή σφαγίτιδα φλέβα) καθετήρας θερμοδιάλυσης τεσσάρων αυλών (Πίνακας 2) για τη μέτρηση της καρδιακής παροχής και άλλων αιμοδυναμικών παραμέτρων, όπως κεντρικής φλεβικής πίεσης, συστολικής και διαστολικής πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας και πίεσης ενσφήνωσης. Ο καρδιακός δείκτης, ο όγκος παλμού καθώς και οι αντιστάσεις τόσο στην πνευμονική όσο και στη συστηματική κυκλοφορία εξαγόταν από τις βασικές αιμοδυναμικές μετρήσεις με διάφορους μαθηματικούς τύπους (πίνακας 3)¹²⁶. Εφόσον δεν μπορούσε να επιτευχθεί η μέτρηση της πίεσης

ενσφήνωσης χρησιμοποιούνταν η διαστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας. Ταυτόχρονα μετρούνταν η αρτηριακή πίεση του ασθενούς (με αρτηριακή γραμμή ή με αεροθάλαμο) ενώ υπήρχε και συνεχές monitoring ρυθμού. Η μέτρηση της καρδιακής παροχής έγινε με τη μέθοδο του Fick (πίνακας 3)¹²⁶. Μετά τις αρχικές αυτές μετρήσεις οι ασθενείς ελάμβαναν ,όπως ήδη αναφέρθηκε, ενδοφλεβίως λεβοσιμενδάνη για 24 ώρες και στη συνέχεια με το πέρας της έγχυσης γινόταν εκ νέου αιμοδυναμική εκτίμηση .

Πρωταρχικός σκοπός της μελέτης ήταν να διαπιστωθεί η αναλογία των ασθενών με στατιστικώς σημαντική αιμοδυναμική βελτίωση μετά την 24 ωρη έγχυση λεβοσιμενδάνης και να διευκρινισθεί η επίδραση των β-αναστολέων στην μεταβολή των αιμοδυναμικών παραμέτρων.

Μέθοδος simpson

Με τη μέθοδο αυτή υπολογίζονται οι όγκοι της αριστερής κοιλίας ενώ λαμβάνεται υπόψη το "πραγματικό σχήμα" της καρδιάς. Διαιρείται η αριστερή κοιλία σε 20 τομές από την κορυφή προς τη βάση από την κορυφαία τομή 2 και 4 κοιλιοτήτων. Ο όγκος της αριστερής κοιλίας ισούται με το άθροισμα των όγκων των 20 επιμέρους τμημάτων. Ο υπολογισμός του όγκου των επιμέρους τμημάτων και του όγκου της αριστερής κοιλίας γίνονται αυτόματα από τους υπολογιστές των μηχανημάτων υπερήχων.

Πίνακας 1: Περιγραφή μεθόδου simpson¹²⁵

- Θηκάρι 8F intro-flex (Edwards-Lifesciences)
- Απλός μορφομετατροπέας Becton-Dickinson(B-D)
- Καθετήρας θερμοαραίωσης, 4-αυλών, 7F, 110cm, HOSPIRA
- Σετ καθετήρα κερκιδικής αρτηρίας 20 Ga x 4,45cm ARROW
- Monitor: GE-Dash 4000

Πίνακας 2: Υλικά καθετηριασμού

Α .Σύμφωνα με τον Fick ,που διατύπωσε τη θεωρία του το 1870 και ποτέ δεν την εφάρμοσε ο ίδιος , η κατανάλωση οξυγόνου μετριέται ταυτόχρονα με την αρτηριοφλεβική διαφορά οξυγόνου στους πνεύμονες. Ο υπολογισμός της κατανάλωσης οξυγόνου γίνεται υπολογίζοντας την περιεκτικότητα οξυγόνου στον εκπνεόμενο αέρα σε διάστημα τριών λεπτών (πρακτικά υπολογίζεται ως 3 ml O₂/kg ή

125 ml/min/m²). Συλλογή αίματος από την πνευμονική αρτηρία και περιφερικά από μια συστηματική αρτηρία επιτρέπει τον υπολογισμό της αρτηριοφλεβικής διαφοράς της συγκέντρωσης οξυγόνου (όπου συγκέντρωση O₂ = κορεσμός x 1,36 x αιμοσφαιρίνη). Γνωρίζοντας τη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης στο συλλεγόμενο αίμα είναι δυνατόν να υπολογιστεί η ποσότητα του αίματος σε ml, το οποίο θα έπρεπε να είχε περάσει από τους πνεύμονες ώστε να προσλάβει το ποσό του οξυγόνου που καταναλώθηκε. Έτσι η καρδιακή παροχή (CO) υπολογίζεται με τον τύπο:

$$CO = \frac{3 \times W}{(A_{saO_2} - PA_{saO_2}) \times 1,36 \times Hb \times 10} \quad \text{όπου } W \text{ είναι το βάρος σώματος, } A_{saO_2} \text{ ο}$$

κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο PA_{saO₂} ο κορεσμός σε οξυγόνο του αίματος της πνευμονικής αρτηρίας και Hb η συγκεντρωση της αιμοσφαιρίνης του αίματος. Για τις υπόλοιπες αιμοδυναμικές μετρήσεις χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω τύποι:

B.Καρδιακός δείκτης(CI, L/min/m²)

$$CI = \frac{CO(L/min)}{BSA(m^2)} \quad \text{όπου } BSA \text{ η επιφάνεια σώματος.}$$

Όγκος παλμού(SV, ml/beat)

$$SV = \frac{CO(ml/min)}{HR(bpm)} \quad \text{όπου } HR \text{ είναι η καρδιακή}$$

συχνότητα.

Δείκτης παλμού(SI, ml/beat/m²)

$$SI = \frac{SV(ml/beat)}{BSA(m^2)}$$

Ολικές πνευμονικές αντιστάσεις(TPR,dynes x sec x cm⁻⁵)

$$TPR = \frac{PAMP}{CO} \times 80 \quad \text{όπου } PAMP \text{ η μέση πίεση στην}$$

πνευμονική αρτηρία.

Συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις(SVR,dynes x sec x cm⁻⁵)

$$SVR = \frac{AMP - CVP}{CO} \times 80 \quad \text{όπου } AMP \text{ είναι η}$$

μέση αρτηριακή πίεση και CVP η κεντρική φλεβική πίεση.

Πίνακας 3:Α.Περιγραφή της μεθόδου του Fick στη μέτρηση της καρδιακής παροχής

Β.Μαθηματικοί τύποι που χρησιμοποιήθηκαν στον υπολογισμό των

υπόλοιπων αιμοδυναμικών παραμέτρων¹²⁶.

Προκειμένου να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα της λεβοσιμενδάνης στις διάφορες αιμοδυναμικές παραμέτρους πραγματοποιήθηκε σύγκριση κατά ζεύγη (paired comparison) των παραμέτρων αυτών (HR, PASP, PADP, PCWP, ASP, ADP, CVP, PAMP, AMP, CO, CI, SV, SI, TPR, SVR) και για τα δύο δείγματα ασθενών: «μη λαμβάνοντες b-blockers(β-

αναστολείς» (10 ασθενείς) και «λαμβάνοντες b-blockers (β-αναστολείς)» (8 ασθενείς). Λόγω του μικρού μεγέθους και των δύο δειγμάτων (<30 ασθενείς) για τη σύγκριση παρατηρήσεων κατά ζεύγη χρησιμοποιήθηκε t-κατανομή του student (t-test for paired observations) για δοκιμασία της μηδενικής υπόθεσης (δηλ. ότι δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στα ζεύγη παρατηρήσεων) και προς τις δύο πλευρές της t-κατανομής (two-sided test). Χρησιμοποιήθηκε σχετική συνάρτηση του λογισμικού MS-Excel (TTEST function) με κατάλληλες παραμέτρους. Τα αποτελέσματα του επιπέδου στατιστικής σημαντικότητας των διαπιστωθεισών διαφοροποιήσεων στα επίπεδα τιμών (δηλ. η πιθανότητα η μηδενική υπόθεση ότι δεν υπάρχει διαφοροποίηση να είναι αληθής) για κάθε παρακολουθούμενη παράμετρο καρδιακής λειτουργίας καταγράφονται στη στήλη 'p' του Πίνακα 5.

Προκειμένου να διαπιστωθεί η στατιστική σημαντικότητα των διαφορών (ή απλώς σύγκριση) των μέσων όρων των παραμέτρων ανάμεσα στα δύο διαφορετικά δείγματα ασθενών (χωρίς και με β-αναστολέα) προινοτρόπου – δηλαδή εάν τα δύο δείγματα ασθενών προέρχονταν από τον ίδιο «γενικό» πληθυσμό ασθενών – πραγματοποιήθηκε εφαρμογή της δοκιμασίας t-student για τη σύγκριση δύο μέσων όρων μικρών δειγμάτων. Επειδή γενικώς τα δύο δείγματα έχουν παρόμοιας τάξης μεγέθους διακύμανση (το κριτήριο που αναφέρει η βιβλιογραφία στατιστικής είναι ο λόγος της μεγαλύτερης προς τη μικρότερη διακύμανση να μην ξεπερνάει το 4), θεωρήθηκε ότι τα δύο δείγματα έχουν ίση διακύμανση κι εφαρμόστηκε «homoscedastic t-test for two unpaired samples» χρησιμοποιώντας και πάλι τη συνάρτηση TTEST του MS-Excel. Τα αποτελέσματα του επιπέδου στατιστικής σημαντικότητας των διαπιστωθεισών διαφοροποιήσεων στα επίπεδα τιμών (δηλ. η πιθανότητα η μηδενική υπόθεση ότι δεν υπάρχει διαφοροποίηση να είναι αληθής) για κάθε παρακολουθούμενη παράμετρο καρδιακής λειτουργίας

καταγράφονται στη στήλη “p (from homoscedastic t-test for unpaired samples)” του Πίνακα 4.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

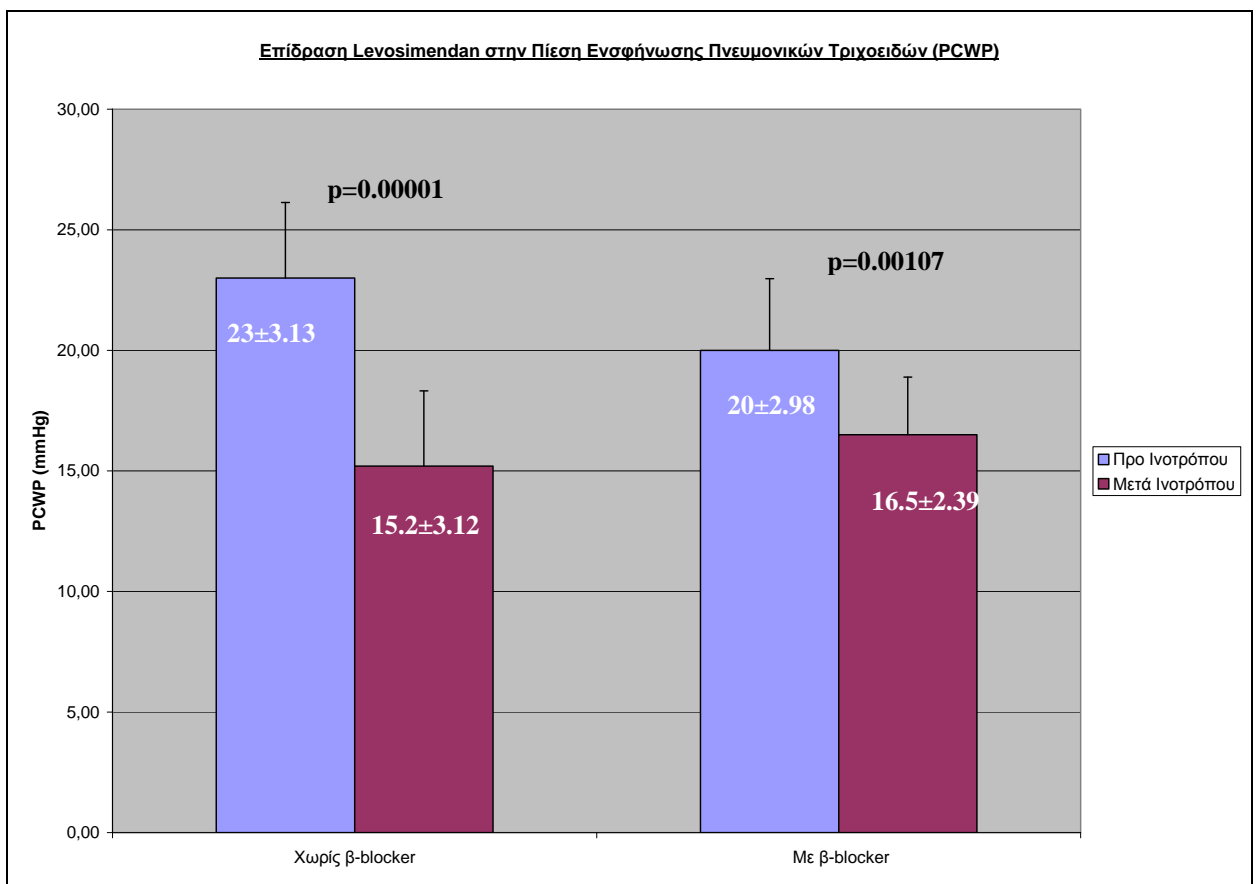
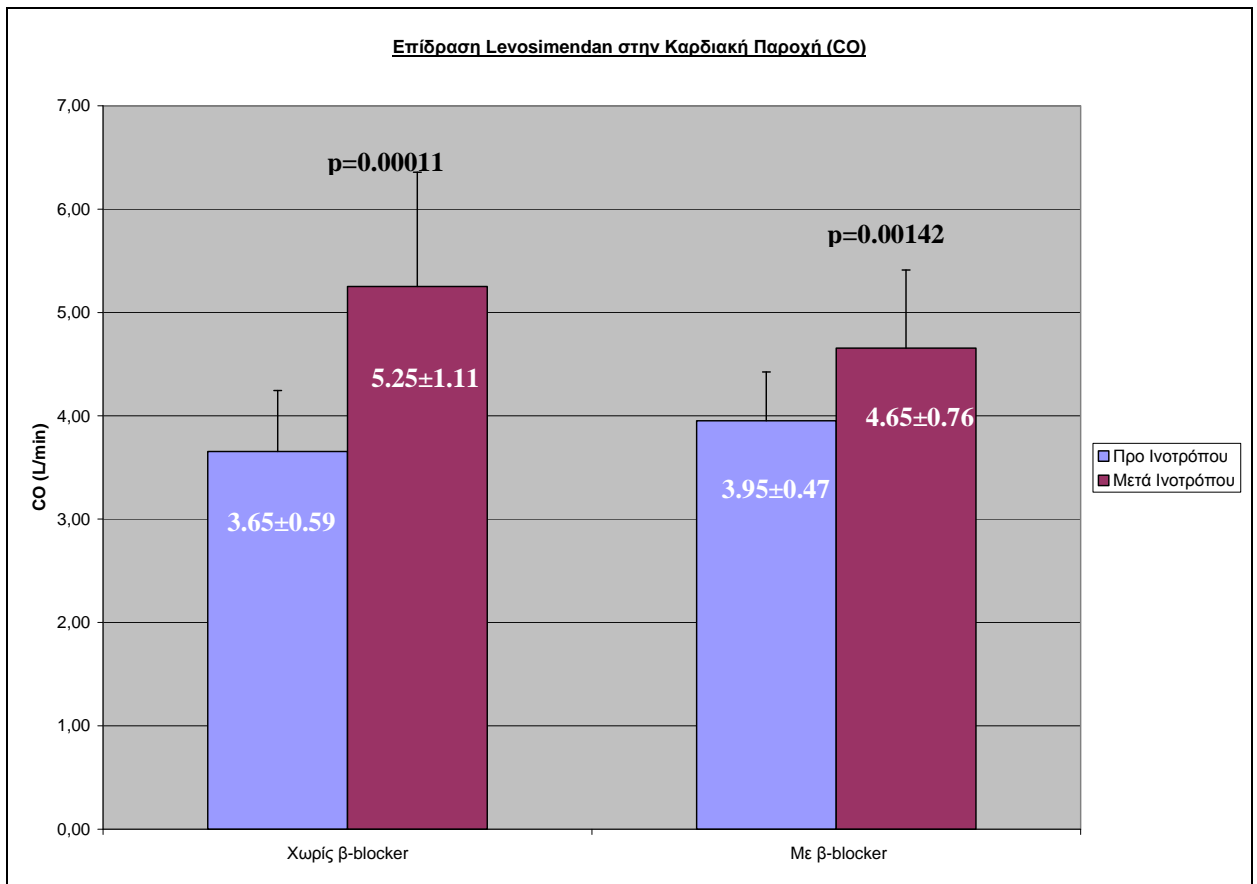
Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών και των δύο ομάδων που συμμετείχαν στη μελέτη περιγράφονται στον πίνακα 4 όπου φαίνονται τα δημογραφικά στοιχεία και οι αιμοδυναμικές μετρήσεις των ασθενών πριν από την ενδοφλέβια έγχυση λεβοσιμενδάνης. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ανέχθηκαν ικανοποιητικά την ενδοφλέβια αγωγή χωρίς να υπάρχει ανάγκη διακοπής της λόγω σημαντικών παρενεργειών.

Από τους μετρούμενους αιμοδυναμικούς δείκτες οι δύο σημαντικότεροι που σχετίζονται και με την κλινική συμπτωματολογία των ασθενών είναι η καρδιακή παροχή και η πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών. Οι δείκτες αυτοί παρουσίασαν μετά την 24 ωρη έγχυση της λεβοσιμενδάνης στατιστικώς σημαντική βελτίωση και στις δύο ομάδες ασθενών της μελέτης (με ή χωρίς β-αναστολέα) (Σχήμα 1). Έτσι στους ασθενείς που δεν ελάμβαναν β-αναστολείς η καρδιακή παροχή ήταν 43,8% υψηλότερη και η πίεση ενσφήνωσης 33% χαμηλότερη ($p < 0,001$), αντίστοιχα στους ασθενείς που ελάμβαναν β-αναστολείς οι τιμές ήταν 17,72% και 17,5% ($p = 0,001$). Παρόμοιες μεταβολές παρατηρούνται και σε άλλους αιμοδυναμικούς δείκτες που εξάγονται από την καρδιακή παροχή όπως ο καρδιακός δείκτης, ο όγκος παλμού και ο δείκτης παλμού. (Σχήματα 2,3).

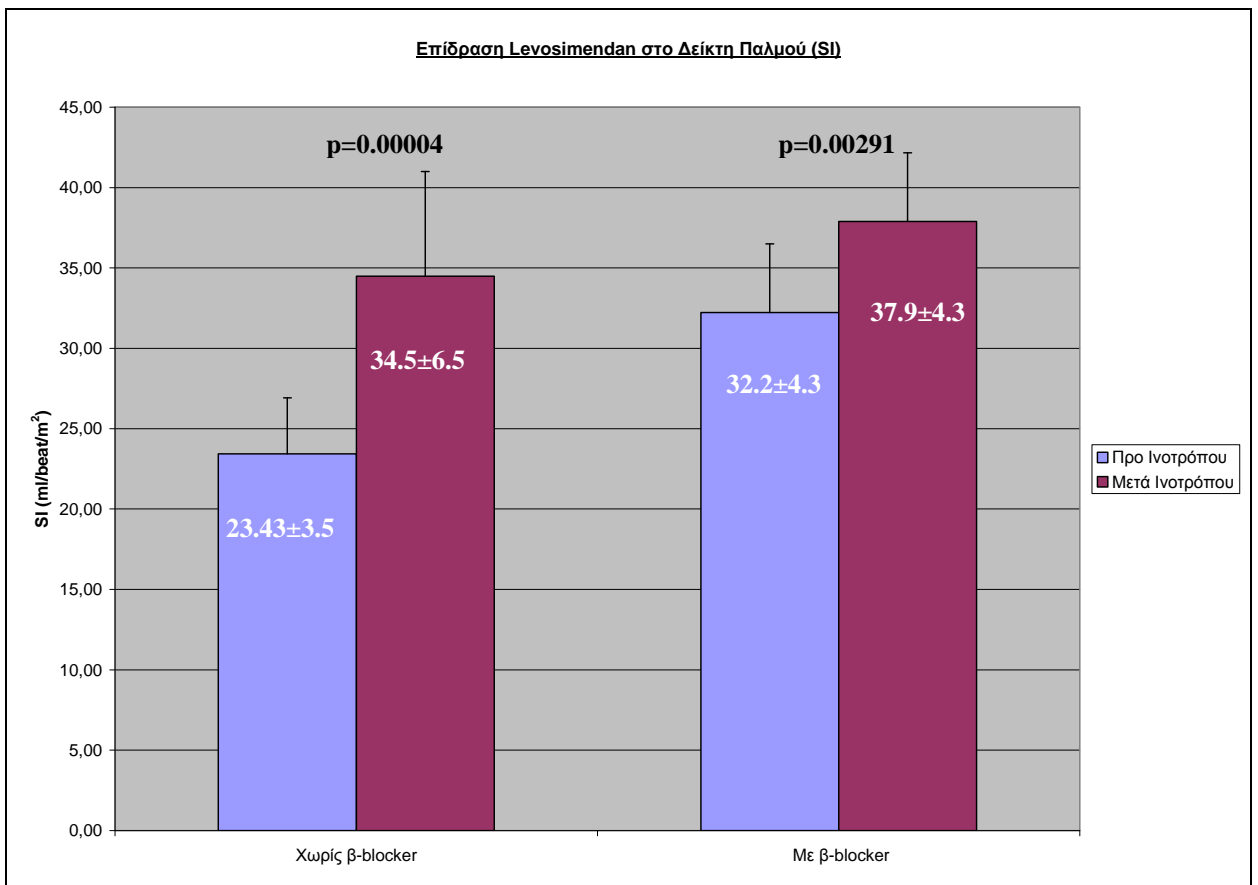
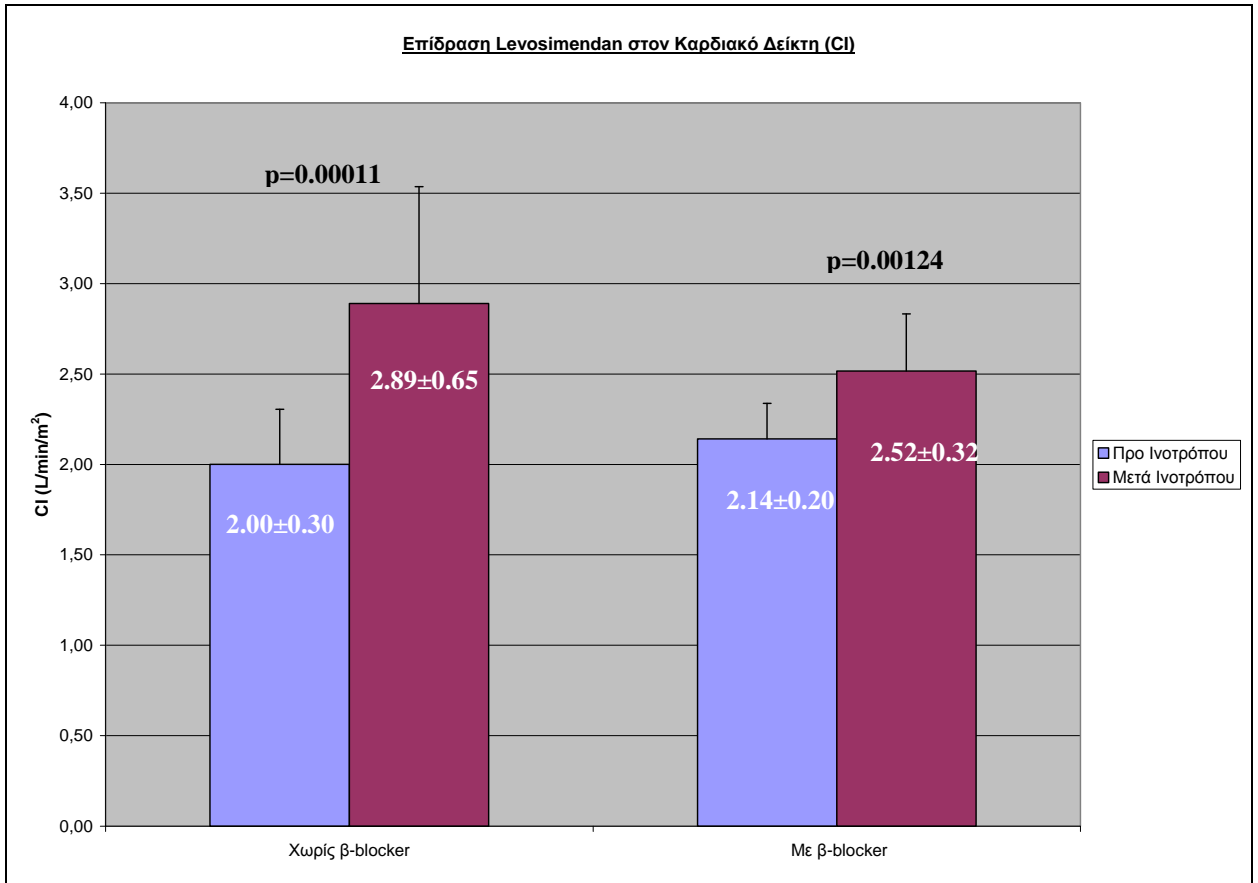
| Προ ινοτρόπου | Λεβοσιμενδάνη (n=10) | Λεβοσιμενδάνη+ β-αποκλειστές (n=8) |
|---|-------------------------|--|
| Δημογραφικά στοιχεία Μέση ηλικία(SD),έτη Α/Θ | 72(10) 6/2 | 76(5) 6/4 |

| | | |
|---|------------------------|-----------------------|
| Αίτια καρδιακής ανεπάρκειας Ισχαιμία Άλλα | 10(100%) 0 | 7(88%) 1 |
| Κλάσμα εξώθησης ΑΚ | <35% | <35% |
| Λειτουργική κλάση NYHA II NYHA III NYHA IV | 0 4 6 | 0 6 2 |
| Αιμοδυναμικά δεδομένα,mean(SD) | Mean (SD) | Mean (SD) p |
| HR | 85 7 | 67 8 0,0001 |
| PASP (mm Hg) | 47,70 13,70 | 46,13 9,25 0,784 |
| PADP (mm Hg) | 25,70 4,08 | 21,88 2,70 0,037 |
| PCWP (mm Hg) | 23,00 3,13 | 20,00 2,98 0,055 |
| ASP (mm Hg) | 121,70 12,94 | 110,38 10,28 0,061 |
| ADP (mm Hg) | 67,60 12,16 | 64,25 11,79 0,564 |
| CVP (mm Hg) | 12,90 1,66 | 11,38 1,69 0,072 |
| PAMP (mm Hg) | 33,03 6,93 | 29,96 4,32 0,290 |
| AMP (mm Hg) | 85,63 11,20 | 79,63 8,88 0,234 |
| CO (L/min) | 3,65 0,59 | 3,95 0,47 0,264 |
| CI (L/min/m ²) | 2,00 0,30 | 2,14 0,20 0,274 |
| SV (ml/beat) | 43,01 7,69 | 59,26 7,31 0,0003 |
| SI (ml/beat/m ²) | 23,43 3,49 | 32,23 4,27 0,0001 |
| TPR (dynes sec cm ⁻⁵) | 735,24 170,80 | 608,51 69,00 0,067 |
| SVR (dynes sec cm ⁻⁵) | 1632,29 394,81 | 1395,18 213,64 0,147 |
| Φαρμακευτική αγωγή Δακτυλίτιδα Διουρητικά α-MEA Νιτρώδη Ανταγωνιστές αλδοστερόνης | 6 10 9 5 7 | 3 8 8 4 5 |

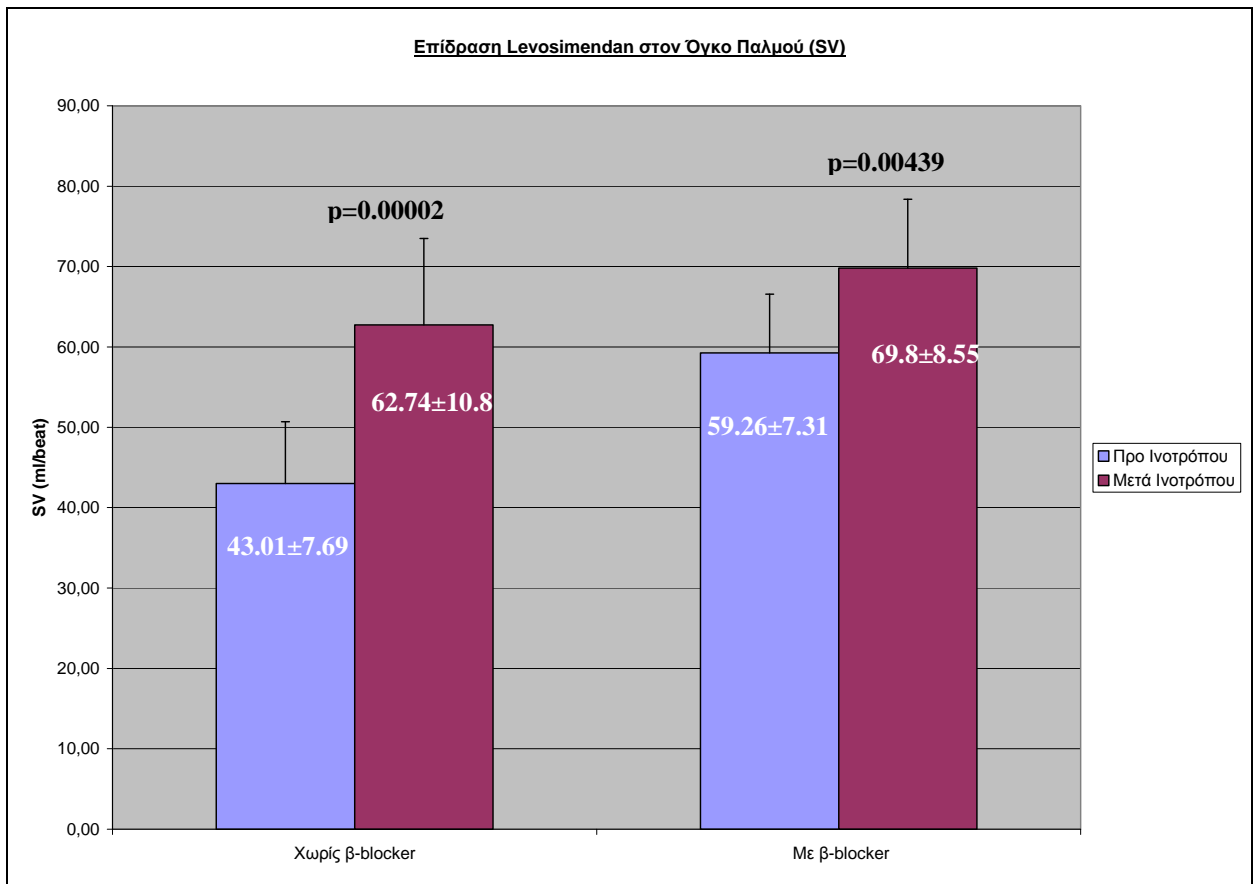
Πίνακας 4 :Δημογραφικά στοιχεία και αιμοδυναμικά δεδομένα των ασθενών της μελέτης.
PASP:συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας, **PADP**:διαστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας,**PAMP**:μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας,**PCWP**:πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών,**ASP**:συστολική αρτηριακή πίεση,**ADP**:διαστολική αρτηριακή πίεση,**AMP**:μέση αρτηριακή πίεση,**CVP**:μέση αρτηριακή πίεση,**CO**:καρδιακή παροχή,**CI**:καρδιακός δείκτης,**SV**:όγκος παλμού,**SI**:δείκτης παλμού,



Σχήμα 1: Επίδραση της λεβοσιμενδάνης στην καρδιακή παροχή και στη πίση ενσφύωσης .



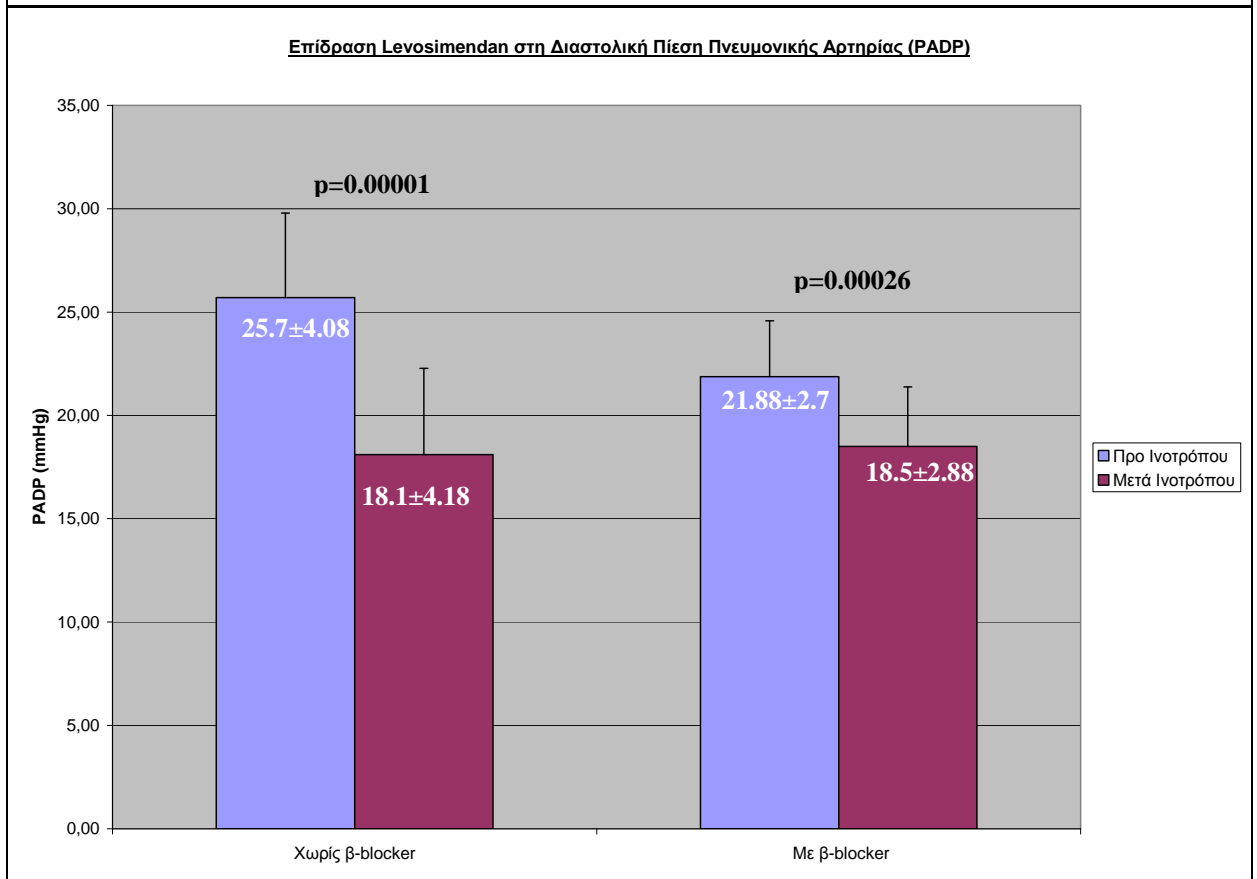
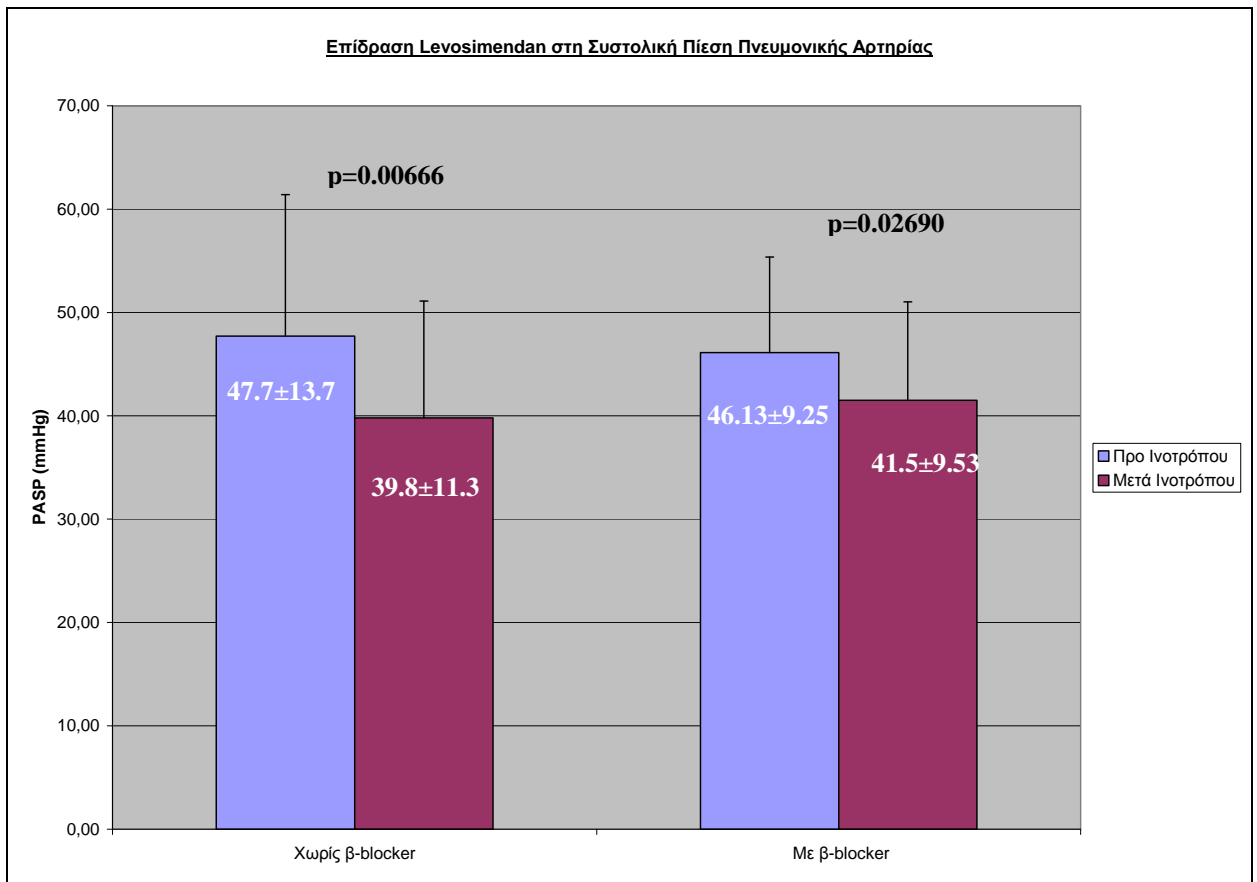
Σχήμα 2: Επίδραση της λεβοσιμενδάνης στον καρδιακό δείκτη και στο δείκτη παλμού



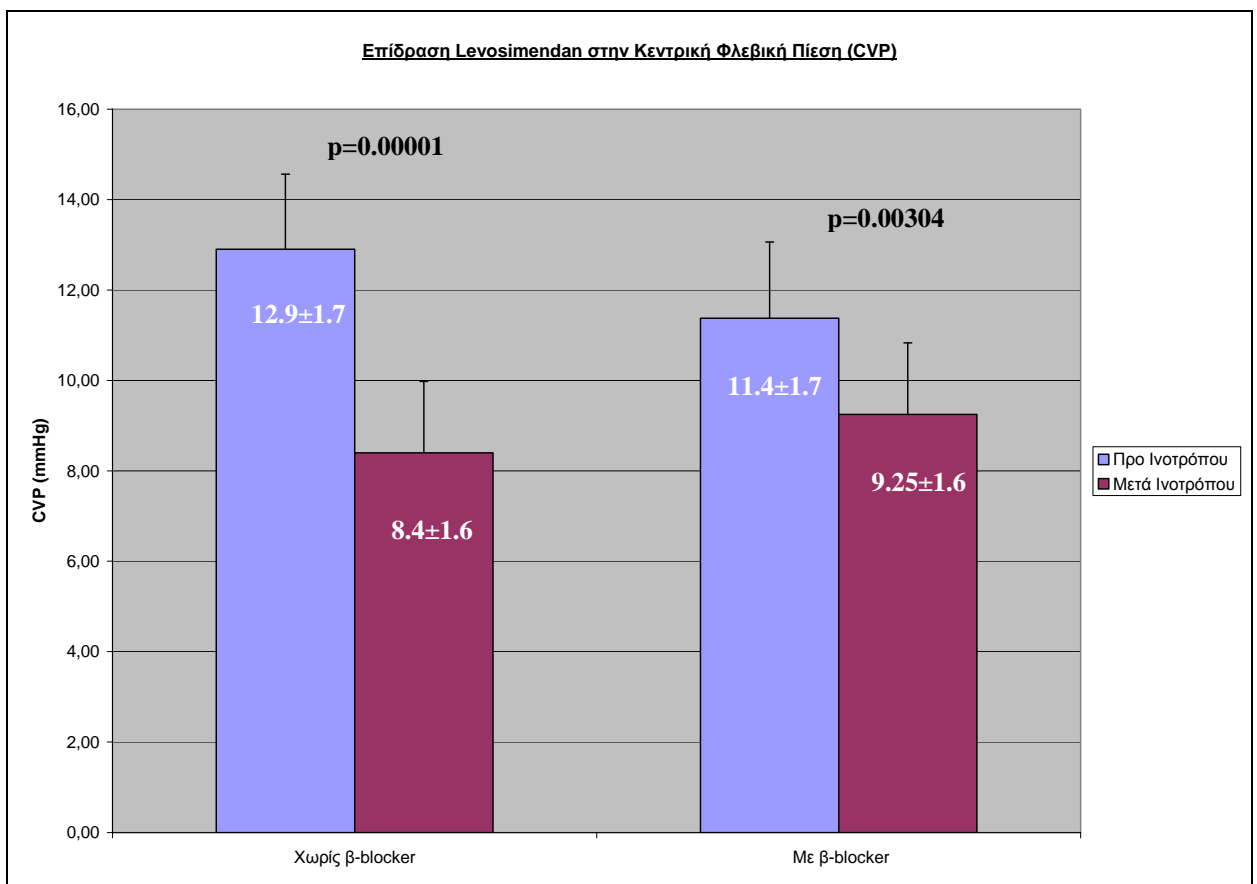
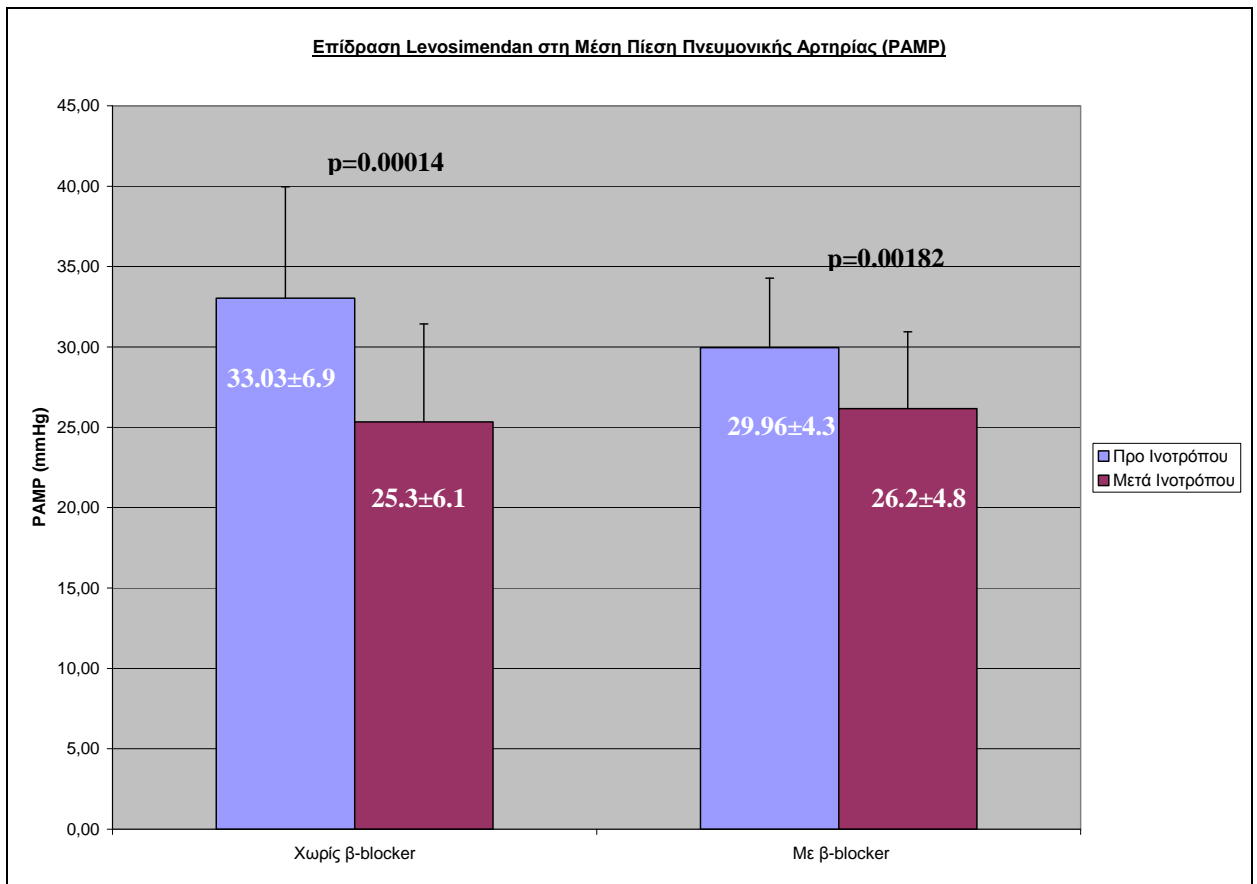
Σχήμα 3: Επίδραση της λεβοσιμενδάνης στον όγκο παλμού

Οι πιέσεις στο δίκτυο της πνευμονικής κυκλοφορίας παρουσιάζουν στατιστικώς σημαντική μείωση και στις δύο ομάδες ασθενών (με ή χωρίς β-αναστολείς) με μεγαλύτερη ωστόσο μείωση της διαστολικής πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας (Σχήμα 4) που έχει άμεσο αντίκτυπο στη μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας (Σχήμα 5). Έτσι, ενώ η συστολική πίεση έχει πτώση 16,5% στους ασθενείς χωρίς και 10% στους ασθενείς με β-αναστολείς ($p=0,006$ και $p=0,026$ αντίστοιχα), η αντίστοιχη πτώση για τη διαστολική πίεση στην πνευμονική είναι 29,5% και 15% ($p<0,001$ και $p<0,001$).

Σημαντική μείωση παρουσιάζεται και στη κεντρική φλεβική πίεση. Έτσι στους ασθενείς που δεν ελάμβαναν β-αναστολείς υπήρξε μείωση 34,8% ενώ αντίστοιχα στην ομάδα με β-αναστολείς η μείωση ήταν της τάξεως του 18,7% ($p<0,001$, $p=0,003$ αντίστοιχα) (Σχήμα 5).



Σχήμα 4: Επίδραση της λεβοσιμενδάνης στη συστολική και διαστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας.



Σχήμα 5: Επίδραση της λεβοσιμενδάνης στη μέση πίεση της πνευμονικής α. και στη κεντρική φλεβική πίεση

Σημαντικές μειώσεις παρατηρούνται και στις αντιστάσεις του αγγειακού δικτύου τόσο της πνευμονικής αρτηρίας όσο και των συστηματικών αρτηριών. Έτσι μετά την 24 ωρη έγχυση λεβοσιμενδάνης οι ολικές πνευμονικές αντιστάσεις παρουσιάζουν μείωση 44,5% ($p < 0,001$) και οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις 31% ($p < 0,001$) στους ασθενείς χωρίς β-αναστολείς. Οι αντίστοιχες τιμές για τους ασθενείς που ελάμβαναν β-αναστολείς είναι 25% ($p < 0,001$) για τις πνευμονικές αντιστάσεις και 15% ($p < 0,001$) για τις συστηματικές αντιστάσεις (Σχήμα 6).

Κατά τη διάρκεια της μελέτης παρακολουθούνταν στενά τόσο η αρτηριακή πίεση όσο και ο καρδιακός ρυθμός των ασθενών (24 ωρο monitoring). Έτσι στην ομάδα που δεν ελάμβανε β-αναστολείς η συστολική αρτηριακή πίεση έχει οριακή στατιστικώς σημαντική μείωση ($p = 0,02$) σε αντίθεση με τη διαστολική αρτηριακή πίεση που δεν παρουσιάζει αξιόλογη μεταβολή ($p = 0,05$) μετά την έγχυση της λεβοσιμενδάνης (Σχήμα 7). Στην ομάδα των β-αναστολέων τόσο η συστολική ($p = 0,65$) όσο και η διαστολική αρτηριακή πίεση ($p = 0,2$) δεν παρουσιάζει στατιστικώς σημαντική μεταβολή (Σχήμα 7).

Τέλος όσο αφορά την καρδιακή συχνότητα και στις δύο ομάδες ασθενών δεν παρουσιάζεται στατιστικώς σημαντική διαφορά προ και μετά την έγχυση του ινοτρόπου. ($p = 0,35$ και $p = 0,75$, χωρίς ή με β-αναστολέα αντίστοιχα) (Σχήμα 8).

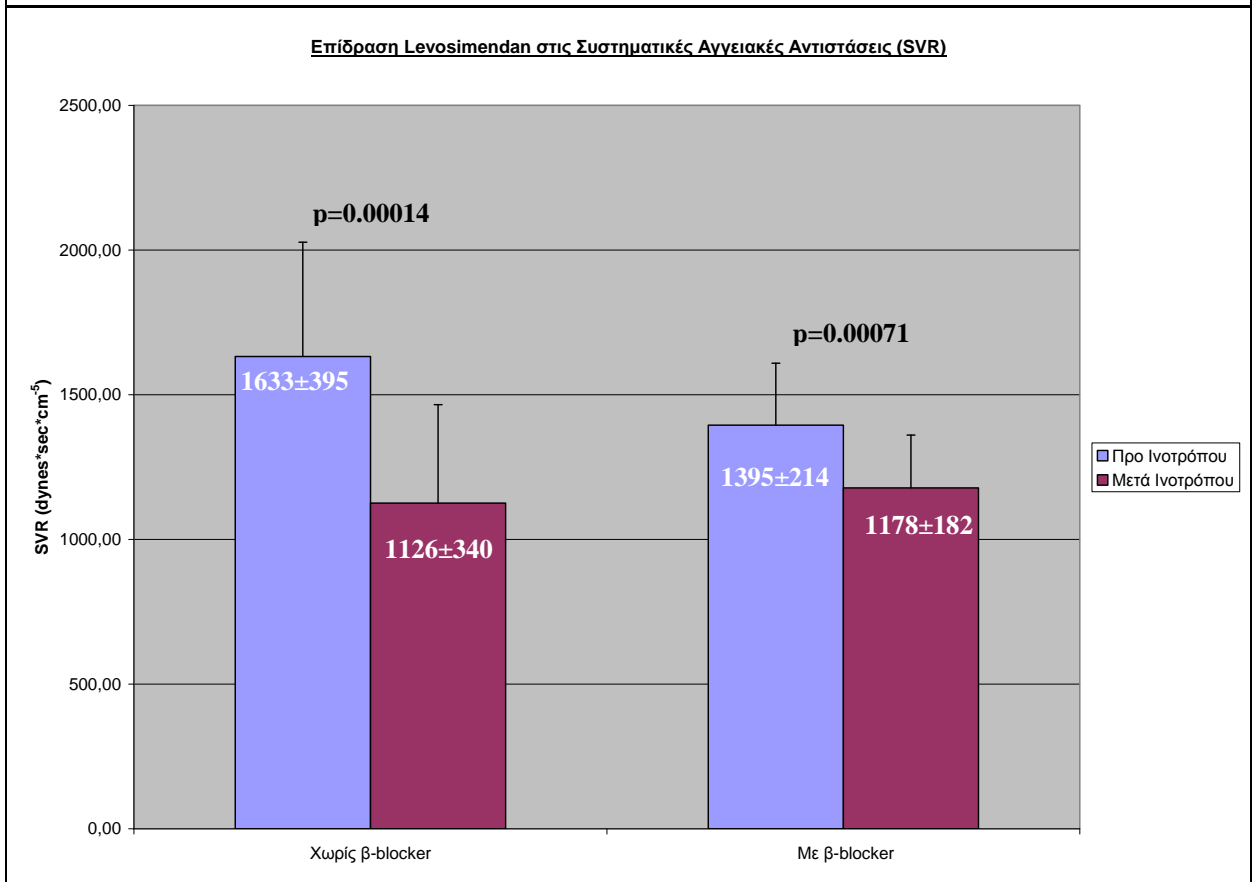
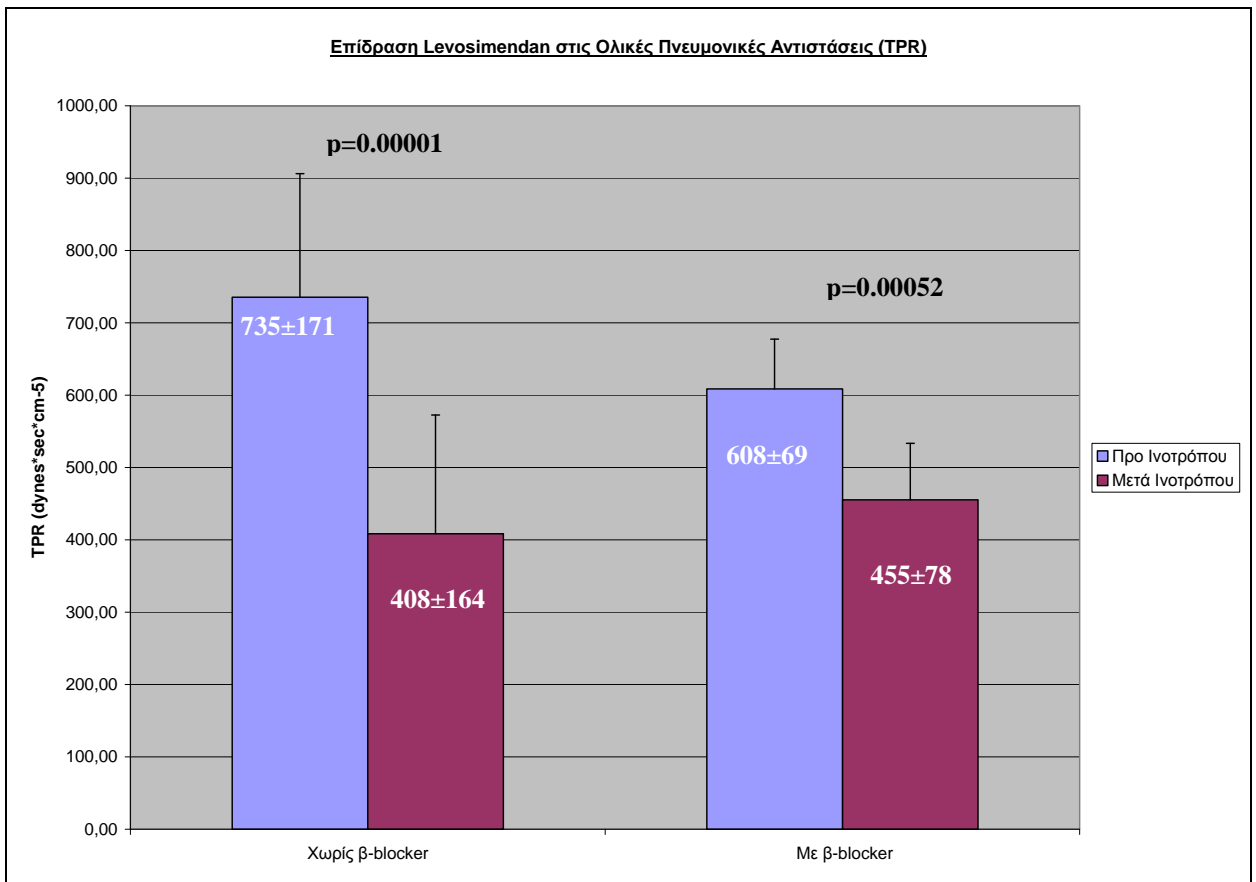
Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από την χορήγηση της λεβοσιμενδάνης ήταν παροδική υπόταση, κεφαλαλγία, αίσθημα ζάλης και ναυτία. Ωστόσο δεν χρειάστηκε να γίνει διακοπή του φαρμάκου παρά μόνο περιοδική ελάττωση της δόσης για μικρό χρονικό διάστημα.

Παρατηρήθηκε επίσης μια ήπια ελάττωση των τιμών του αιματοκρίτη, της αιμοσφαιρίνης και του K^+ του πλάσματος χωρίς να υπάρξει ανάγκη θεραπευτικής παρέμβασης.

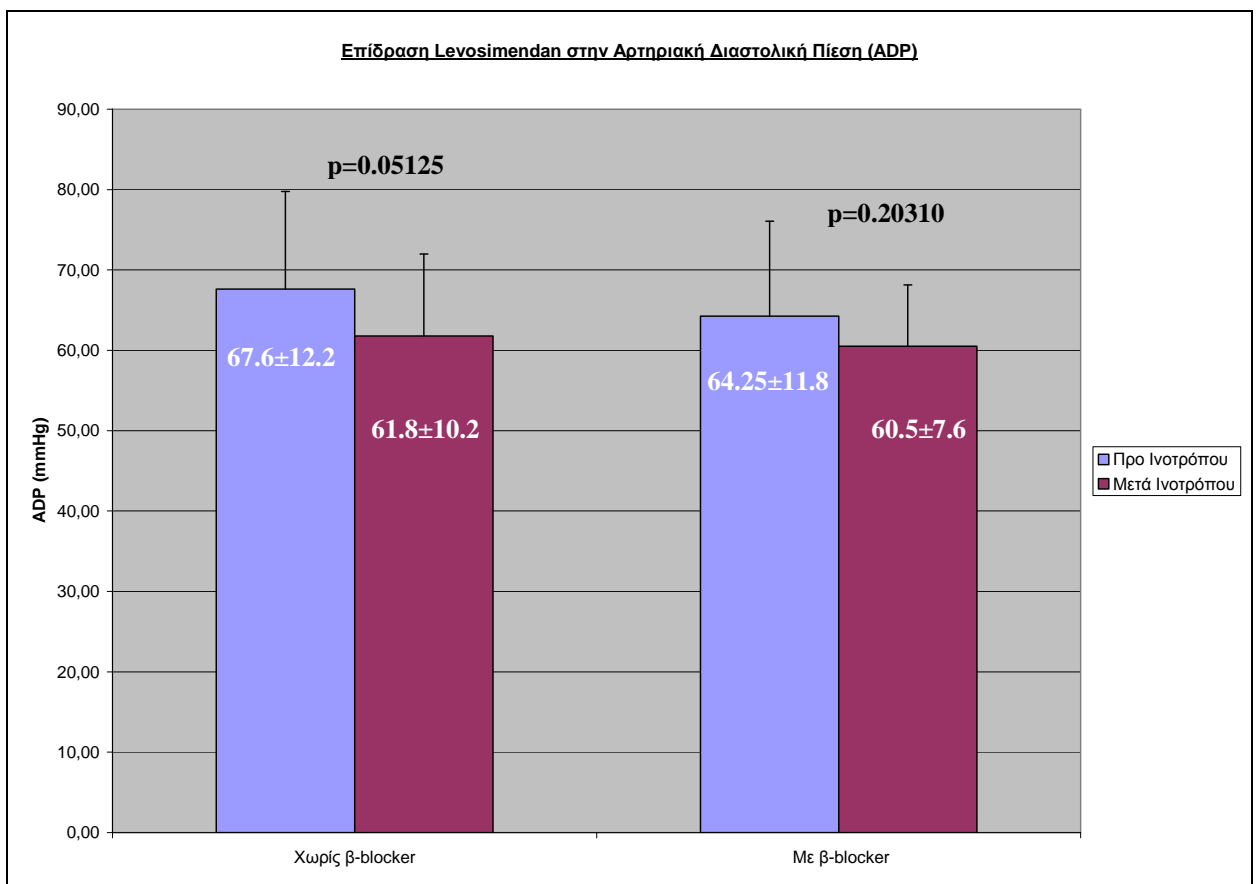
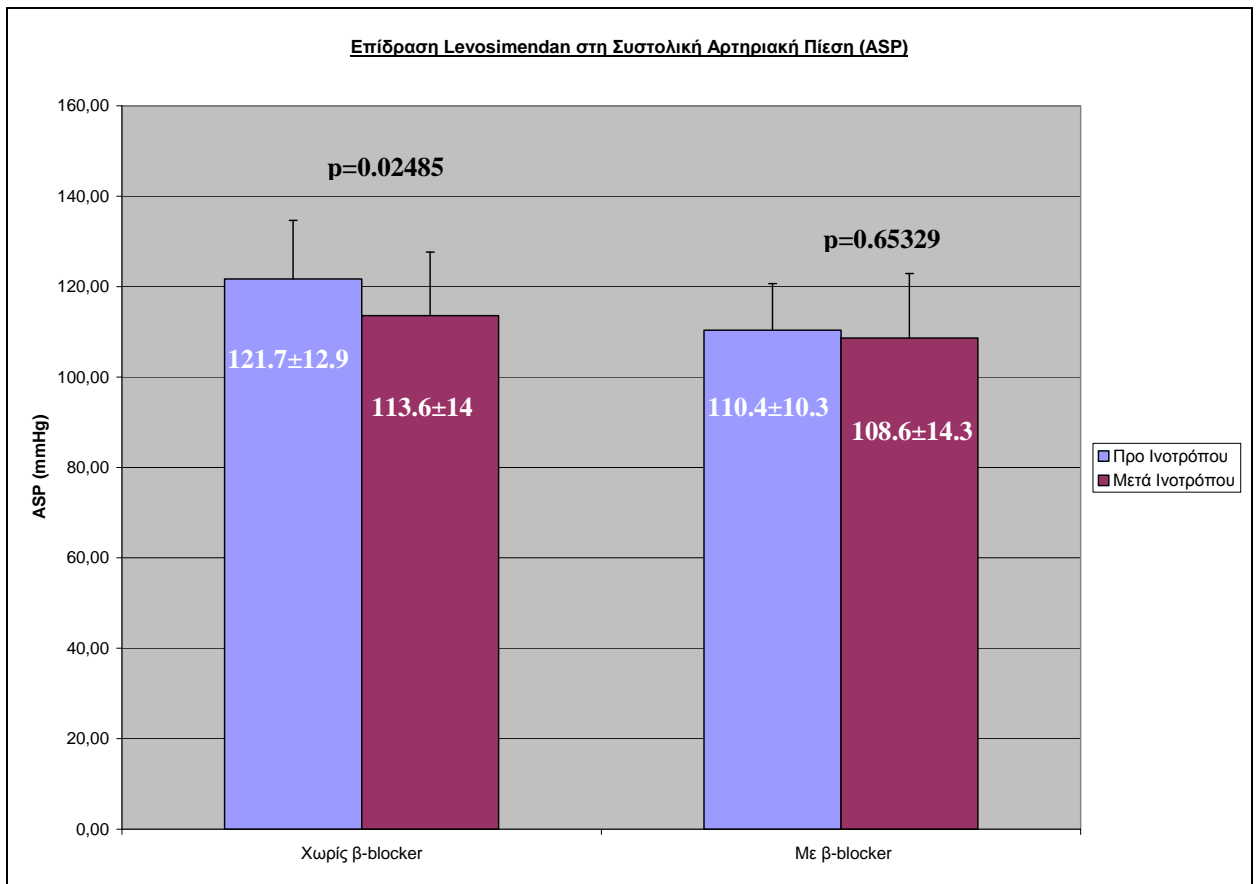
| Μετά ινοτρόπου | Λεβοσιμενδάνη (n=10) | | | Λεβοσιμενδάνη+ β-αποκλειστές (n=8) | | |
|-----------------------------------|-------------------------|-------|--------|--|------|--------|
| Αιμοδυναμικά δεδομένα,mean(SD) | Mean | (SD) | p | Mean | (SD) | p |
| HR | 83 | 6 | 0,351 | 66 | 5 | 0,752 |
| PASP (mm Hg) | 40 | 11 | 0,006 | 41 | 9 | 0,026 |
| PADP (mm Hg) | 18 | 4 | <0,001 | 18,5 | 3 | <0,001 |
| PCWP (mm Hg) | 15 | 3 | <0,001 | 16,5 | 2,3 | 0,001 |
| ASP (mm Hg) | 114 | 14 | 0,024 | 109 | 14 | 0,653 |
| ADP (mm Hg) | 62 | 10 | 0,051 | 60 | 7 | 0,203 |
| CVP (mm Hg) | 8,5 | 1,5 | <0,001 | 9,2 | 1,5 | 0,003 |
| PAMP (mm Hg) | 25 | 6 | <0,001 | 26 | 5 | 0,001 |
| AMP (mm Hg) | 79 | 10 | 0,011 | 76 | 6 | 0,250 |
| CO (L/min) | 5,25 | 1,11 | <0,001 | 4,65 | 0,7 | 0,001 |
| CI (L/min/m ²) | 2,89 | 0,65 | <0,001 | 2,52 | 0,3 | 0,001 |
| SV (ml/beat) | 62,7 | 10,7 | <0,001 | 69,8 | 8,5 | 0,004 |
| SI (ml/beat/m ²) | 34,4 | 6,5 | <0,001 | 37,8 | 4,2 | 0,002 |
| TPR (dynes sec cm ⁻⁵) | 408 | 164,3 | <0,001 | 455 | 78 | <0,001 |
| SVR (dynes sec cm ⁻⁵) | 1125 | 340,2 | <0,001 | 1178 | 182 | <0,001 |

Πίνακας 5 : Αιμοδυναμικές μετρήσεις των ασθενών μετά την έγχυση της λεβοσιμενδάνης.

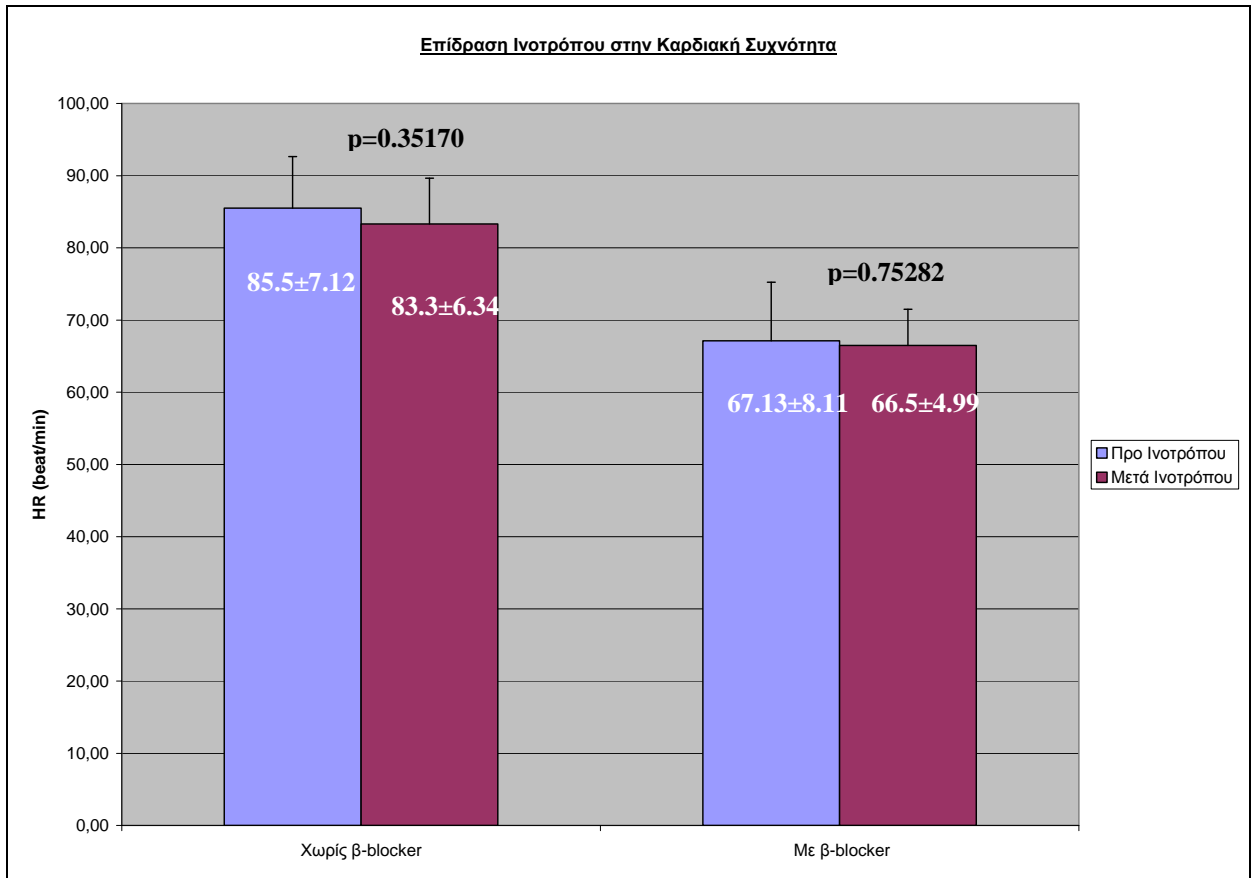
PASP: συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας, **PADP:** διαστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας, **PAMP:** μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας, **PCWP:** πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών, **ASP:** συστολική αρτηριακή πίεση, **ADP:** διαστολική αρτηριακή πίεση, **AMP:** μέση αρτηριακή πίεση, **CVP:** μέση αρτηριακή πίεση, **CO:** καρδιακή παροχή, **CI:** καρδιακός δείκτης, **SV:** όγκος παλμού, **SI:** δείκτης παλμού,



Σχήμα 6: Επίδραση λεβοσιμενδάνης στις ολικές πνευμονικές και συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις



Σχημα 7: Επίδραση λεβοσιμενδάνης στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση



Σχήμα 8: Επίδραση λεβοσιμενδάνης στη καρδιακή συχνότητα

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι αιμοδυναμικές δράσεις της λεβοσιμενδάνης μελετήθηκαν σε σειρά κλινικών δοκιμών σε υγιείς εθελοντές¹²⁷⁻¹²⁹ και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια^{130-2,108} και συγκρίθηκαν με τις αντίστοιχες άλλων ινότροπων φαρμάκων και του εικονικού φαρμάκου (placebo). Έτσι η καρδιακή παροχή αυξήθηκε κατά 17-19% στους υγιείς εθελοντές που έλαβαν bolus δόση λεβοσιμενδάνης 2 mg ή bolus δόση 12 ή 18μg/kg ακολουθούμενη από έγχυση 0,2-0,3 μg/kg min για δύο ώρες¹²⁷⁻¹²⁹, ενώ στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια η αύξηση της καρδιακής παροχής με τη χορήγηση 18 μg/kg bolus και 0,3μg/kg/min για μια ώρα ήταν 32%¹³⁰.

Οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις μειώθηκαν σε παρόμοιο βαθμό στους υγιείς εθελοντές (18-25%)^{128,129} και στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (21-29%)¹³⁰⁻¹³¹. Η συστολική αρτηριακή πίεση δεν φάνηκε να επηρεάζεται από τη χορήγηση λεβοσιμενδάνης, ενώ η διαστολική μειώθηκε τόσο στους υγιείς (4-17 mmHg)¹²⁹ όσο και στους ασθενείς που μελετήθηκαν (6-11 mmHg)¹³³. Τέλος, η καρδιακή συχνότητα αυξήθηκε κατά 3-8 σφύξεις/min (6-15%) στους υγιείς¹²⁷⁻¹²⁹ και κατά 2-6 σφύξεις/min (3-8%) στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια^{108,131}.

Στην παρούσα μελέτη σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης ($p=0,024$) στην ομάδα που έλαβε λεβοσιμενδάνη χωρίς β-αναστολέα. Στην ομάδα, που ελάμβανε και β-αναστολέα, δεν υπήρξαν αξιόλογες μεταβολές τόσο στην συστολική, όσο και στην διαστολική αρτηριακή πίεση. Όσον αφορά την καρδιακή συχνότητα, και στις δύο ομάδες, δεν υπήρξε στατιστικώς αξιόλογη διαφορά προ και μετά την έγχυση του ινοτρόπου. Οι συστηματικές αλλά και οι πνευμονικές αντιστάσεις μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά και στις δύο ομάδες των ασθενών, με ή χωρίς β-αναστολέα.

Δύο σημαντικές τυχαίοποιημένες, προοπτικές, διπλές-τυφλές μελέτες διερεύνησαν την κλινική δράση της λεβοσιμενδάνης σε σύγκριση με τη δοβουταμίνη (μελέτη LIDO¹³¹) ή με εικονικό φάρμακο (μελέτη Slawsky et al¹⁰⁸) σε πάνω από 300 ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια. Οι μελέτες αυτές αφορούσαν ασθενείς με κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας <35% από μηνός (μελέτη LIDO) ή <30% από εξαμήνου (μελέτη Slawsky et al.) καρδιακή παροχή $\leq 2,5\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ και μέση PCWP >15 mmHg. Ο πρωτογενής στόχος των μελετών αυτών ήταν η αιμοδυναμική βελτίωση των ασθενών [$\geq 30\%$ αύξηση της καρδιακής παροχής και $\geq 25\%$ μείωση της PCWP σε 24 ώρες (μελέτη LIDO) ή $\geq 25\%$ μείωση της PCWP ή αύξηση του όγκου παλμού σε 24 ώρες (μελέτη

Slawsky et al)]. Στις προαναφερθείσες μελέτες η λεβοσιμενδάνη χορηγήθηκε σε bolus δόση 6-24 μg/kg ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση 0,1-0,4 μg/kg min για χρονικό διάστημα 6-24 ωρών. Η δοβουταμίνη στη μελέτη LIDO χορηγήθηκε με ρυθμό 5-10 μg/kg/min.

Η θετική αιμοδυναμική απόκριση των ασθενών που έλαβαν λεβοσιμενδάνη στη μελέτη Slawsky et al αφορούσε την κατά 43% μείωση της PCWP και την κατά 56% αύξηση του όγκου παλμού. Οι αντίστοιχες μεταβολές στην ίδια μελέτη για το εικονικό φάρμακο ήταν 15% και 4%. Επίσης στη μελέτη LIDO, με τη λεβοσιμενδάνη, η καρδιακή παροχή αυξήθηκε κατά 28%, ενώ με τη δοβουταμίνη κατά 15%.

Στη μελέτη LIDO 38 ασθενείς στην ομάδα της λεβοσιμενδάνης και 39 στην ομάδα της δοβουταμίνης ελάμβαναν β-αναστολείς. Στους ασθενείς, λοιπόν, αυτούς αιμοδυναμική βελτίωση καταγράφηκε σε δέκα, στην ομάδα της λεβοσιμενδάνης και σε τρεις, στην ομάδα της δοβουταμίνης. Ο β-αποκλεισμός εξασθενεί ή και αναιρεί τα ευνοικά αποτελέσματα της δοβουταμίνης στην καρδιακή παροχή και στην πίεση ενσφήνωσης, αλλά δεν ελαττώνει σημαντικά την ευνοική επίδραση της λεβοσιμενδάνης. Στην παρούσα μελέτη, στους ασθενείς που έλαβαν λεβοσιμενδάνη χωρίς β-αναστολέα, η αύξηση της καρδιακής παροχής ήταν 44% και η μείωση της PCWP 33% με δόσεις λεβοσιμενδάνης 24μg/kg bolus ακολουθούμενη από 0,1 μg/kg/min συνεχή έγχυση για 24 ώρες. Στους οκτώ ασθενείς που ελάμβαναν β-αναστολείς ή χορήγηση λεβοσιμενδάνης αύξησε κατά 18% τη καρδιακή παροχή και ελάττωσε κατά 17,5% την πίεση ενσφήνωσης (p=0,001 και για τις δύο παραμέτρους). Τα αποτελέσματα αυτά ευρίσκονται σε συμφωνία με την μελέτη LIDO. Είναι, όμως, προφανές, ότι υπάρχει σαφής τάση μεγαλύτερης βελτίωσης στην ομάδα που δεν ελάμβανε β-αναστολείς. Τούτο οφείλεται στο γεγονός, ότι τόσο η λειτουργική κατάσταση όσο και οι βασικές αιμοδυναμικές μετρήσεις ήταν

λιγότερο επιβαρυνμένες στους ασθενείς που χρησιμοποιούσαν β-αναστολείς.

Εξ άλλου, η μικρότερη βελτίωση, άν και στατιστικά σημαντική, των συστηματικών και πνευμονικών αντιστάσεων στην ομάδα που έπαιρνε β-αναστολέα, σε σύγκριση με την ομάδα, που δεν έπαιρνε, οφείλεται και αυτή στις λιγότερο επιβαρυνμένες αρχικές μετρήσεις αυτής της ομάδας.

Στην παρούσα μελέτη η επιλογή του συγκεκριμένου δοσολογικού σχήματος χορήγησης της λεβοσιμενδάνης (24μg/kg bolus σε 10 λεπτά και ενσυνεχεία 24ωρη έγχυση με ρυθμό 0,1μg/kg/min) βασίσθηκε σε μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη, που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα διαφόρων δοσολογικών σχημάτων λεβοσιμενδάνης με την δοβουταμίνη και το εικονικό φάρμακο¹³⁹. Χορηγήθηκαν 5 διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα λεβοσιμενδάνης (3-36 μg/kg bolus δόση και 0,05-0,6 μg/kg/min συνεχής έγχυση) και δοβουταμίνης με ρυθμό 6 μg/kg/min. Σαν κριτήρια αποτελεσματικότητας ορίσθηκαν η αύξηση $\geq 15\%$ του όγκου παλμού σε 23-24 ώρες, η ελάττωση $\geq 25\%$ της PCWP σε 23-24 ώρες, η αύξηση $\geq 40\%$ της καρδιακής παροχής χωρίς μεταβολή στον καρδιακό ρυθμό $\geq 20\%$ οποιαδήποτε στιγμή της έγχυσης ή τέλος η ελάττωση $\geq 50\%$ της PCWP σε 2 διαδοχικές μετρήσεις που να οδήγησε σε μείωση της δοσολογίας. Η συχνότητα θετικής απόκρισης στη λεβοσιμενδάνη κυμάνθηκε από 50% έως 88% (placebo 14%, δοβουταμίνη 70%). Τα συμπεράσματα της έρευνας ήταν ότι η χορήγηση λεβοσιμενδάνης σε δόσεις 12 μg/kg + 0,2 μg/kg/min ή μεγαλύτερες ήταν το ίδιο ή περισσότερο αποτελεσματική από τη δοβουταμίνη και ότι το εύρος δόσεων του φαρμάκου που ήταν ανεκτές από τους ασθενείς κυμαινόταν από 6-25 μg/kg σε 10 λεπτά ακολουθούμενη από έγχυση 0.05-0,2 μg/kg/min. Πρέπει να σημειωθεί ότι η συγκεκριμένη μελέτη έγινε σε ασθενείς με χρόνια αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια.

Η δική μας μελέτη περιλαμβάνει 18 ασθενείς, αριθμός, που είναι σχετικά μικρός. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία υπάρχουν και άλλες κλινικές μελέτες, με παραπλήσιο αριθμό ασθενών, που ερευνούν, όπως και η δική μας, τα αιμοδυναμικά αποτελέσματα της χορήγησης ινότροπων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Οι Nanas et al¹³⁵ πρόσθεσαν λεβοσιμενδάνη (6μg/kg ακολουθούμενη από 0,2 μg/kg/min) σε ομάδα 18 ασθενών, που ελάμβαναν συνεχή έγχυση δοβουταμίνης και νοσηλεύονταν για τελικού σταδίου χρόνια ανθιστάμενη καρδιακή ανεπάρκεια και συνέκριναν το σχήμα αυτό με έγχυση μόνο δοβουταμίνης. Στις 24 ώρες η συνδυασμένη θεραπεία συνοδεύτηκε από σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση του καρδιακού δείκτη (mean 0,76±0,78 L/min/m²) και μείωση της PCWP(mean 6,4 ± 7,3 mmHg), συγκρινόμενη με την έγχυση μόνο δοβουταμίνης.

Σε μία άλλη μικρή τυχαίοποιημένη μελέτη, οι Nijhawan et al¹³⁶. συνέκριναν την μεταβολή αιμοδυναμικών παραμέτρων από την χορήγηση εικονικού φαρμάκου ή δύο διαφορετικών δόσεων λεβοσιμενδάνης εγχυόμενων για 6 ώρες σε ασθενείς, μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG). Δεκαπέντε λεπτά μετά το τέλος της επέμβασης η λεβοσιμενδάνη αύξησε την καρδιακή παροχή και μείωσε της συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις χωρίς να προκληθεί υπόταση ή ταχυκαρδία. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις δύο ομάδες ασθενών που θεραπεύτηκαν με διαφορετικές δόσεις λεβοσιμενδάνης.

Υπάρχουν πρόσφατες κλινικές παρατηρήσεις που δείχνουν ότι η λεβοσιμενδάνη βελτιώνει αιμοδυναμικά ακόμα και ασθενείς με καρδιογενές shock αρκεί να συνδυασθεί με κατεχολαμίνες προκειμένου να διατηρηθούν επαρκείς οι πιέσεις αιμάτωσης των ιστών.

Οι Delle Karth et al¹³⁷ χορήγησαν λεβοσιμενδάνη σε 10 ασθενείς με καρδιογενές shock μετά από έμφραγμα ή εγχείρηση στην καρδιά που δεν βελτιώθηκαν παρά την επαναγγείωση και την ακολουθούμενη τοποθέτηση ενδαορτικής αντλίας και έγχυση κατεχολαμινών. Αρχικά χορηγήθηκε

νορεπινεφρίνη προκειμένου να διατηρηθεί η μέση αρτηριακή πίεση >65mmHg και στη συνέχεια προστέθηκε λεβοσιμενδάνη σε δόση 0,1 μg/kg/min χωρίς bolus έγχυση για 24 ώρες. Προκειμένου να διατηρηθούν οι πιέσεις πλήρωσης της καρδιάς οι ασθενείς ελάμβαναν υγρά. Η θεραπεία με λεβοσιμενδάνη είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση της καρδιακής παροχής με ταυτόχρονη μείωση των συστηματικών περιφερικών αντιστάσεων. Τέσσερις ασθενείς απογαλακτίστηκαν από τις κατεχολαμίνες και επιβίωσαν όλοι πάνω από έξι μήνες. Παρόμοιες αναφορές σε άλλα άρθρα περιγράφουν τη χρήση λεβοσιμενδάνης σε ασθενείς με καρδιογενές shock μετά από οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία ή επαναγγείωση των στεφανιαίων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η λεβοσιμενδάνη είναι ένας ευαισθητοποιητής του ασβεστίου με αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες, ο οποίος βελτιώνει σημαντικά την καρδιακή παροχή και ελαττώνει (όπως έδειξε και η παρούσα μελέτη) την PCWP σε οξεία απορρυθμισή χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Λόγω του μοναδικού μηχανισμού δράσης της (δεν παρεμβαίνει στην αδρενεργική οδό) μπορεί να χορηγηθεί αποτελεσματικά και στους ασθενείς που λαμβάνουν β-αποκλειστές .

Το συμπέρασμα αυτό επιβεβαιώθηκε και στην παρούσα μελέτη αφού τα ευνοϊκά αιμοδυναμικά αποτελέσματα της χορηγούμενης λεβοσιμενδάνης αφορούσαν σχεδόν ισοδύναμα και τους ασθενείς που ελάμβαναν β-αναστολείς και παρουσίασαν σημαντική βελτίωση τόσο της καρδιακής παροχής ($p=0,001$) όσο και της πίεσης ενσφήνωσης ($p=0,001$) χωρίς να διακοπεί η χορήγηση τους.

Με αυτά λοιπόν τα δεδομένα η λεβοσιμενδάνη είναι ένας χρήσιμος ινότροπος παράγοντας στη θεραπεία ασθενών με οξεία απορρυθμισή

χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε ασθενείς, που ευρίσκονται σε θεραπεία με β-αναστολέα, διότι δεν απαιτείται διακοπή του, όπως συμβαίνει με την δοβουταμίνη.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή : Η συνεχώς αυξανόμενη χρήση β-αναστολέων στην θεραπεία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνει και το ποσοστό των ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι λαμβάνουν, μεταξύ των άλλων φαρμάκων και β-αναστολέα.

Η χορήγηση ινότροπων ενδείκνυται στις περιπτώσεις εκείνες, που δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη συνήθη θεραπευτική αγωγή. Η προηγηθείσα λήψη β-αναστολέα έχει σαν αποτέλεσμα ανοχή στην δράση της δοβουταμίνης, με συνέπεια την χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων, οι οποίες αυξάνουν τις περιφερικές αντιστάσεις και επιδεινώνουν, προσκαίρως, την κατάσταση του ασθενή.

Σκοπός της μελέτης αυτής, είναι να διαπιστωθεί το αποτέλεσμα της χορήγησης λεβοσιμενδάνης σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι βρίσκονταν σε αγωγή και με β-αναστολέα.

Ασθενείς και Μέθοδοι : Μελετήθηκαν 18 ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, στους οποίους ήταν αναγκαία η χορήγηση ινότροπων. Οι οκτώ ήταν σε θεραπεία με β-αναστολέα. Προϋποθέσεις για την εισαγωγή στη μελέτη ήταν κλάσμα εξώθησης $< 0,35$ (ηχωγραφική εκτίμηση με τη μέθοδο **Simpson**), καρδιακός δείκτης $< 2,5$ l/min/m², και πίεση ενσφήνωσης > 15 mmHg. Οι δύο τελευταίες μετρήσεις γίνονταν με διαφλέβια εισαγωγή καθετήρα θερμοδιάλυσης τεσσάρων αυλών. Μετρήθηκαν, επίσης, οι πνευμονικές και περιφερικές αντιστάσεις, η κεντρική φλεβική πίεση, η καρδιακή συχνότητα και η αρτηριακή πίεση. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε λεβοσιμενδάνη ενδοφλεβίως, αρχικά με δόση εφόδου 24μg/kg για 10 λεπτά και ακολούθως με έγχυση με ρυθμό

0,1μg/kg/min για 24 ώρες. Οι ίδιες μετρήσεις, εκτός του κλάσματος εξώθησης, επανελήφθησαν και μετά το τέλος της έγχυσης. Σε κάθε μία από τις δύο ομάδες έγινε σύγκριση των αποτελεσμάτων των μετρήσεων, πριν και μετά την έγχυση, με την εφαρμογή του t-test κατά ζεύγη.

Αποτελέσματα : Η καρδιακή παροχή και η πίεση ενσφήνωσης βελτιώθηκαν στατιστικά σημαντικά, με την έγχυση της λεβοσιμενδάνης, σε όλους τους ασθενείς. Στην ομάδα, που δεν ελάμβανε β-αναστολέα, η καρδιακή παροχή αυξήθηκε κατά 43,8%, ενώ η πίεση ενσφήνωσης μειώθηκε κατά 33% ($p < 0,001$). Στην ομάδα, που έπαιρνε β-αναστολέα, τα ποσοστά ήταν 17,72% και 17,5% αντίστοιχα ($p < 0,001$). Στατιστικά σημαντική μείωση καταγράφηκε στις συστηματικές αντιστάσεις, τόσο στην ομάδα που δεν ελάμβανε β-αναστολέα, όσο και σε εκείνη που έπαιρνε (31% και 15% αντίστοιχα, $p < 0,001$). Το ίδιο συνέβη και με τις πνευμονικές αντιστάσεις (44,5% και 25% αντίστοιχα, $p < 0,001$).

Συμπεράσματα : Η λήψη β-αναστολέα δεν αναιρεί την ευνοϊκή επίδραση της λεβοσιμενδάνης στις αιμοδυναμικές παραμέτρους. Συνεπώς, η χορήγηση λεβοσιμενδάνης, δεν προυποθέτει διακοπή του β-αναστολέα.

SUMMARY

Background: Beta-blockers, are frequently prescribed in heart failure patients, according to current guidelines. Consequently, a continuously increasing percentage of people suffering from decompensated heart failure, take a b-blocker nowadays. Positive inotropic treatment, is indicated in cases not responding to vasodilators and diuretics. In case, a patient is already on a b-blocker, usual doses of dobutamine are ineffective, and higher doses may deteriorate patient status, due to increased peripheral resistance. On the other hand, levosimendan, a newer positive inotropic agent, does not act through adrenergic receptors, as dobutamine does.

Aim : To evaluate the influence of chronic b-blockade on haemodynamic parameters of patients with decompensated heart failure, treated with levosimendan

Methods and Patients: 18 patients with acutely decompensated heart failure, needing inotropic treatment (8 on chronic b-blockade), were included in this study. Prerequisites for a patient to be included in the study, were to have an ejection fraction below 0.35, his or her cardiac index to be below 2.5 l/min/m² and wedge pressure above 15 mm Hg. Ejection fraction was calculated echocardiographically, by using Simpson's method, and cardiac index and wedge pressure by inserting a four lumen thermodilution catheter. Heart rate, arterial pressure, central venous pressure, pulmonary and peripheral resistance, were also calculated in all patients.

After all the above baseline measurements had been completed, levosimendan was started intravenously, to all patients, on an initial dose of 24 μ g/kg for 10 minutes, followed by an infusion of 0.1 μ g/kg/min for 24 hours, and all the measurements, except for the ejection fraction, were, afterwards, repeated.

Haemodynamic measurements, before and after levosimendan infusion, were compared in each group (non-taking, and taking b-blocker) by using the pair t test.

Results : Cardiac index and wedge pressure, significantly improved in all patients, after levosimendan infusion. In the non-taking b-blocker group, cardiac index increased by 43.8% and wedge pressure decreased by 33% (p<0.001). In the b-blocker taking group, the figures were 17.72% and 17.5% respectively (p<0.001).

Statistically significant reductions, were, also, recorded in peripheral resistance, in both groups, 31% and 15% respectively (p<0.001). Similar results were recorded for the pulmonary resistance, which decreased in both groups by 44.5% and 25% respectively (p<0.001).

Conclusions : Chronic treatment by a b-blocker in heart failure, does not neutralize haemodynamic improvement caused by levosimendan, in the case of acute decompensation. Consequently, levosimendan administration

does not have as a prerequisite discontinuation of the b-blocker, as it happens if dobutamine is infused, instead of levosimendan.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Braunwald E. Heart failure : an overview . In : Fishma AP , editor . Heart failure . New York : McGraw-Hill , 1977
2. Denolin H et al . The definition of heart failure . Eur Heart J 1983;4:445-46
3. Cleland JGF et al. and The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure . Eur Heart J 1995;6:741-51
4. Cleland JGF et al. Neuroendocrine activation after myocardial infarction : causes and consequences . Heart 1996;76(Suppl.3):53-59
5. Cleland JGF . Is aspirin ‘The Weakest Link’ in cardiovascular prophylaxis. The surprising lack of evidence supporting the use of aspirin in cardiovascular disease . Prog Cardiovasc Dis 2002;44:275-92
6. Cowbum PJ et al. Risk stratification in chronic heart failure . Eur Heart J 1998;19:696-710
7. Cohn J et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure . N Engl J Med 1984;311:819-23
8. McDonagh T et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides and mortality in an urban population . Heart 2002;86(1):21-26
9. Cleland JGF. Anticoagulant and antiplatelet therapy in heart failure . Curr Opin Cardiol 1997;12:276-87
10. Puri S et al. Increased alveolar-capillary membrane resistance to gas-transfer in chronic heart failure . Brit Heart J 1994;72:140-44
11. Cleland JGF , Dargie HJ. Heart failure, renal function and angiotensin converting enzyme inhibitors . Kidney Internat 1987;31:S220-S228
12. Cleland JGF et al. Captopril in heart failure: a double-blind study of the effects on renal function . J Cardiovasc Pharmacol 1986;8:700-706
13. Batin PD et al. The importance of abnormalities of liver function tests in predicting mortality in chronic heart failure . Eur Heart J 1995;16:1613-18

14. Cleland JGF, Puri S. How do ACE inhibitors reduce mortality in patients with left ventricular dysfunction with and without heart failure: remodeling, resetting or sudden death? *Brit Heart J* 1994;72:S81-S86
15. Cleland JGF. Screening for left ventricular dysfunction and heart failure: should it be done and if so how? *Dis Manage Health Outcomes* 1997;1:169-84
16. Lloyd-Jones DM et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure – the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106(24):3068-72
17. Wolinsky FD et al. The sequelae of hospitalization for congestive heart failure among older adults. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:558-63
18. Kelly DT. Paul Dudley White International Lecture. Our future society. A global challenge. *Circulation* 1997;95(11):2459-64
19. Cleland JGF et al. for the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme Committees and Investigators and the Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. An International Survey of the Management of Heart Failure in Primary Care. The IMPROVEMENT of Heart Failure Programme. *Lancet* 2002;360:1631-39
20. Cleland JGF et al. For the Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure Survey Programme: survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: Patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24:422-63
21. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991;121(3 pt 1):951-57
22. Remes J et al. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991;12:315-21
23. Clarke KW et al. Evidence of inadequate investigation and treatment of patients with heart failure. *Brit Heart J* 1994;71:584-87
24. Davies MK et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet* 2001;358(9280):439-44
25. Cleland JGF. ACE inhibitors for the prevention and treatment of heart failure: why are they 'under-used'? *J Hum Hypertens* 1995;9:435-t2
26. Stewart S et al. More 'malignant' than cancer? 5-year survival following a first admission with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315-22

27. Cowburn PJ et al. Risk stratification in chronic heart failure . *Eur Heart J* 1998;19:696-710
28. Brown AM, Cleland JGF. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. *Eur Heart J* 1998;19(7):1063-69
29. Cleland JGF et al. Baseline clinical characteristics of patients recruited into the assessment of treatment with lisinopril and survival study. *Eur J Heart Fail* 1999;1(1):73-79
30. Cleland JGF, Habib F. Assessment and diagnosis of heart failure . *J Intern Med* 1996;239:317-25
31. Cleland JGF et al. Beta-blocking agents in heart failure. Should they be used and how? *Eur Heart J* 1996;17:1629-39
32. Cleland JGF et al. b-blockers for chronic heart failure : from prejudice to enlightenment . *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:S52-S60
33. The beta-blocker evaluation of survival trial investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659-67
34. Nicholas G et al. Xamoterol in severe heart failure . *Lancet* 1990;336:1-6
35. Kendall MJ et al. Beta-blockers and sudden death . *Ann Intern Med* 1995;123:358-67
36. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised , placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997;349:375-80
37. Komajda M et al. On behalf of the CARMEN investigators and committees. Tolerability of carvedilol and ACE-inhibition in mild heart failure. Results of CARMEN. *Eur J Heart Fail* 2004;5:in press
38. Von der Lippe G et al. The Norwegian Multicentre Study Group. Timolol induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:801-807
39. The CAPRICORN investigators. Effects of carvedilol on out-come after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90
40. Packer M et al. and the Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with

- severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomised cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106(17):2194-99
- 41.Hjalmarson A et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality , hospitalization and well-being in patients with heart failure : the metoprolol CR-XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HP) . *J Am Med Assoc* 2000;283:1295-302
- 42.Colucci WS et al. for the US Carvedilol Heart Failure Study Group . Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure . *Circulation* 1996;94:2800-806
- 43.Packer M et al. for the PRECISE study group . Double-blind , placebo controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure . *Circulation* 1996;94:2793-99
- 44.Bristow MR et al. Dose-response of chronic b-blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy . *Circulation* 1994;89:1632-42
- 45.CIBIS-II Investigators and Committee . The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) : a randomised trial . *Lancet* 1999;353:9-13
- 46.Uretsky B et al. Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death : results from the assessment of treatment with lisinopril and survival study (ATLAS) trial. *Circulation* 2000;102:611-16
- 47.Cleland JGF et al. Sudden death in heart failure : vascular or electrical? *Eur J Heart Fail* 1999;1(1):41-45
- 48.Delea TE et al. Cost effectiveness of carvedilol for heart failure . *Am J Cardiol* 1999;83:890-96
- 49.Waagstein F et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993;342:1441-46
- 50.Lechat P et al.A randomised trial of beta-blockade in heart failure : The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) . *Circulation* 1994;90:1765-73
- 51.Packer M et al.The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure . US Carvedilol Heart Failure Study Group . *N Engl J Med* 1996;334(21):1349-55
- 52.Hjalmarson A et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality , hospitalization and well-being in patients with heart failure : the metoprolol CR-XL

- randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HP) . JAMA 2000;283:1295-1302
- 53.MERIT-HP Study Group . Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure : metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). Lancet 1999;333:2001-2007
- 54.Cleland JGF et al. and The CHRISTMAS Study steering committee and investigators . The Carvedilol hibernation reversible ischaemia trial : marker of success (CHRISTMAS) . Lancet 2003;362:14-21
- 55.Poole-Wilson PA et al. for the COMET investigators . Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) : randomised controlled trial. Lancet 2003;362:7-13
- 56.Cleland JGF et al. The evidence for 3 – blockers equals or surpasses that for ACE inhibitors in heart failure . Brit Med J 1999;7178:824-25
- 57.Cleland JGF et al. Successes and failures of current treatment of heart failure . Lancet 1998;352:H9-I28
- 58.Digitalis Investigation Group . The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure . N Engl J Med 1997;336:525-533
- 59.Francis GS . Pathophysiology of chronic heart failure . Am J Med 2001;110:37S-46S
- 60.Hunt S et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult . www.acc.org
- 61.Lehtonen L, Antila S, Pentikainen P. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Inotropic Agents . Clin Pharmacokinet 2004;43:187-203
- 62.Bristow MR, Shaker SF, Linseman JV, Lowes BD : Inotropes and beta-blockers : is there a need for new guidelines? J Card Fail 2001;7:8-12
- 63.Varriale P : Role of dopamine in congestive heart failure : a contemporary appraisal . Congest Heart Fail 1999;5:120-124
- 64.Van De Borne P, Somers VK : Dopamine and congestive heart failure : pharmacology, clinical use and precautions. Congest Heart Fail 1999;5:216-221
- 65.Ichai C, Passeron C, Carles M, Bouregba M, Grimaud D : Prolonged low-dose dopamine infusion induces a transient improvement in renal function in hemodynamically stable, critically ill patients : a single-blind , prospective , controlled study . Crit Care Med 2000;28:1329-1335

- 66.Holmes CL, Walley KR : Bad medicine : low-dose dopamine in the ICU . Chest 2003;123:1266-1275
- 67.Drazner MH, Solomon MA, Thomson B, Yancy CW : Tailored therapy using dobutamine and nitroglycerin in advanced heart failure . Am J Cardiol 1999;84:941-943
- 68.Al-Hesayen A, Azevedo ER, Newton GE, Parker JD : The effects of dobutamin on cardiac sympathetic activity in patients with congwstive heart failure . J Am Coll Cardiol 2002;39:1269-1274
- 69.Lowes BD, Simon MA, Tsvetkova TO et al : Inotropes in the beta-blocker era . Clin Cardiol 2000;23:III 11-16
- 70.Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Muneretto C, Roberston AD, Bristow MR et al: beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents with heart failure : a randomised comparison of dobutamin and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol . J Am Coll Cardiol 2002;40:1248-1258
- 71.Silver MA, Lawn O: Intermittent inotropes for advanced heart failure : inquiring minds want to know . Am Heart J 1999;138:191-192
- 72.Oliva F, Latini R, Politi A, Staszewsky L, Maggioni AP, Nikolis e et al : Intermittent 6-month low-dose dobutamine infusion in severe heart failure : DICE Multicenter Trial . Am Heart J 1999;138:247-253
- 73.O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF Jr, McNulty SE, Grossman SH et al : Continuous intravenous dobutamine infusion is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure : insights of the Flolan International Randomised Survival Trial . Am Heart J 1999;138:78-86
- 74.Nanas JN, Kontoyiannis DA, Alexopoulos GP, Anastasiou-Nana MI, Tsagalou EP, Stamatelopoulos SF et al : Long-term intermittent dobutamin infusion combined with oral amiodarone improves the survival of patients with congestive heart failure . Chest 2001;119:1173-1178
- 75.Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX, Cowley AJ, Ardia A, Block P et al : Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure . Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators . Lancet 1997;349:971-977
- 76.Feenstra H, Grobbee RE, in't Veld BA, Stricker BH : Confounding by contraindication in a national cohort study of risk for death in patients taking ibopamine . Ann Intern Med 2001;134:569-572

77. Young JB : New therapeutic choices in the management of acute congestive heart failure . *Rev Cardiovasc Med* 2001;2:S19-S24
78. Quigg RJ : Rationale for the short term use of intravenous milrinone under hemodynamic guidance in patients with severe systolic heart failure . *Congest Heart Fail* 2000;6:202-214
79. Hatzizaharias A, Makris T, Krespi P, Triposkiadis FK, Voyatzi P, Dalianis N et al : Intermittent milrinone effect on long-term hemodynamic profile in patients with severe congestive heart failure . *Am Heart J* 1999;138:241-246
80. Lowes BD, Higginbotham M, Petrovich L, DeWood MA, Greenberg MA, Rahko PS et al : Low-dose enoximone improves exercise capacity in chronic heart failure . *Enoximone Study Group . J Am Coll Cardiol* 2000;36:501-508
81. Pamboukian SV, Carere RG, Webb JG, Cook RC, D'yachkova Y, Abel JG et al : The use of milrinone in pre-transplant assessment of patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:367-371
82. Thackray S, Witte K, Clark AL, Cleland JG : Clinical trials update : OPTIME-CHF , PRAISE-2 , ALL-HAT . *Eur J Heart Fail* 2000;2:209-212
83. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Bourge RC, Colucci W, Massie B et al: Rationale and design of the OPTIME CHF trial : outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbation of chronic heart failure . *Am Heart J* 2000;139:15-22
84. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, Benza R, Bourge R, Colucci WS et al : Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure . *JAMA* 2002;287:1541-1547
85. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM et al : Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure : results from the OPTIME CHF study . *J Am Coll Cardiol* 2003;41:997-1003
86. Yamani MH, Haji SA, Starling RC, Kelly L, Albert N, Knack DL et al : Comparison of dobutamin-based and milrinone-based therapy for advanced decompensated congestive heart failure : hemodynamic efficacy , clinical outcome and economic impact . *Am Heart J* 2001;142:998-1002
87. Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, Kretschmann B, Maier LS, Just H : Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium . *Circulation* 1998;98:2141-2147

88. Akera T, Baskin SI, Tobin T, Brody TM . Ouabain : temporal relationship between the inotropic effect and the in vitro binding to , and dissociation from , Na-K-activated ATPase . *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1973;277:151-162
89. Gheorghide M, Ferguson D. Digoxin : a neurohormonal modulator in heart failure? . *Circulation* 1991;84:2181-2186
90. Kjeldsen K, Norgaard A, Gheorghide M . Myocardial Na-K-ATPase : the molecular basis for the hemodynamic effect of digoxin therapy in congestive heart failure . *Cardiovasc Res* 2002;55:710-713
91. Eichhorn E, Gheorghide M. Digoxin. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;44:251-266
92. Tauke J, Goldstein S, Gheorghide M . Digoxin for chronic heart failure : a review of the randomized controlled trials with special attention to the PROVED and RADIANCE trials . *Prog Cardiovasc Dis* 1994;37:49-58
93. Packer M, Gheorghide M, Young JB et al , for the RADIANCE Study Group . Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors . *N Engl J Med* 1993;329:1-7
94. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK, on behalf of the PROVED Investigative Group. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure . results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:955-962
95. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y et al . Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure . *JAMA* 2003;289:871-878
96. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, Wall P, Levijoki J, Linden IB . Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug , levosimendan . *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1859-66
97. Lee JA , Allen DG. Calcium sensitizers : a new approach to increasing the strength of the heart . *BMJ* 1990;300:551-2
98. Sorsa T, Heikkinen S, Abbott MB et al. Binding of levosimendan , a calcium sensitizer , to cardiac troponin C. *J Biol Chem* 1999;274:23932-9
99. Sorsa T, Pollesello P, Permi P, Drakenberg T, Kilpelainen I. Interaction of levosimendan with cardiac troponin C in the presence of cardiac troponin I peptides . *J Mol Cell Cardiol* 2003;35:1055-61
100. Lancaster MK, Cook SJ. The effects of levosimendan on Ca⁺⁺ in guinea-pig isolated ventricular myocytes . *Eur J Pharmacol* 1997;339:97-100

- 101.Hasenfuss G, Pieske B, Kretschmann B et al. Effects of calcium sensitizers on intracellular calcium handling and myocardial energetics . J Cardiovasc Pharmacol 1995;26: S45-51
- 102.Varro A, Papp JG. Classification of positive inotropic actions based on electrophysiologic characteristics : where should calcium sensitizers be placed? J Cardio Pharmacol 1995;26:32-44
- 103.Haikala H, Kaheinen P, Levijoki J, Linden IB . The role of c AMP and c GMP – dependent protein kinases in the cardiac actions of the new calcium sensitizer , levosimendan . Cardiovasc Res 1997;34:536-46
- 104.Takahashi R, Talukder MAH, Endoh M. Effects of OR-1896 , an active metabolite of levosimendan , on contractile force and aequorin light transients in intact rabbit ventricular myocardium. Eur J Pharmacol 2000;36:118-25
- 105.Kopustinskiene dm, pollesello P, Saris N-EL . Levosimendan is a mitochondrial KATP channel opener . Eur J Pharmacol 2001;428:311-4
- 106.Udvary E, Papp JG, Vegh A. Cardiovascular effects of calcium sensitizer , levosimendan , in heart failure induced by rapid pacing in the presence of aortic constriction . Br J Pharmacol 1995;114:656-61
- 107.Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris N-EL. Potassium-specific effects of levosimendan on heart mitochondria . Bioch Pharmacol 2004;68:807-812
- 108.Slawsky MT, Colluci WS, Gottlieb SS et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure . Study Investigators . Circulation 2000;102:2222-7
- 109.Poder P, Eha J, Sundberg et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral levosimendan and its metabolites in patients with severe congestive heart failure : a dosal interval study . J Clin Pharmac 2004;44:1143-1150
- 110.Lilleberg J, Antila S, Karlsson M, Nieminen MS, Pentkainen PJ . Pharmacodynamics and pharmacokinetics of simendan , a novel calcium sensitizer , in healthy volunteers . Clin Pharmacol Ther 1994;56:554-63
- 111.Poder P, Eha J, Sundberg et al . Pharmacokinetic-pharmacodynamic interrelationships of intravenous and oral levosimendan in patients with severe congestive heart failure . Int J Clin Pharmacol 2003;41:365-73
- 112.Antila S, Kivikko M, Lehtonen L et al. Pharmacokinetics of levosimendan and its circulating metabolites in patients with heart failure after an extended continuous infusion of levosimendan . Br J Clin Pharmacol 2004;57:412-15

113. Lehtonen L, Antila S, Pentikainen P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous inotropic agents. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:187-203
114. Jonsson EN, Antila S, McFadyen L, Lehtonen L, Karlsson MO. Population pharmacokinetics of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:544-51
115. Sandell E-P, Hayha M, Antila S et al. Pharmacokinetics of levosimendan in healthy volunteers and patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26:S57-62
116. Antila S, Honkanen T, Lehtonen L, Neuvonen PJ. The CYP3A4 inhibitor itraconazole does not affect the pharmacokinetics of a new calcium-sensitizing drug levosimendan. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36:446-9
117. Sandell EP, Antila S, Koistinen H. The effects of renal failure on pharmacokinetics of levosimendan (abstract no. 495). *Therapie* 1995;80:S
118. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction: a randomised, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002;23:1422-32
119. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, et al: The EuroHeart Failure Survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003;24:464-474.
120. Gheorghiade M, Colucci WS, Swedberg K: β -blockers in heart failure. *Circulation* 2003;107:1570-1575.
121. Gattis WA, O'Connor CM, Leimberg JD, Felker GM, Adams KF, Gheorghiade M: Clinical outcomes in patients on beta-blocker therapy admitted with worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:169-174
122. Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, Gilbert EM, Bristow MR: Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol* 2001; 81:141-149.
123. Hauptman PJ, Woods D, Prizker MR: Novel use of a short acting intravenous beta blocker in combination with inotropic therapy as a bridge to chronic oral beta blockade in patients with advanced heart failure. *Clin Cardiol* 2002;25:247-249
124. Shaker SF, Abraham WT, Gilbert EM, Robertson AD, Lowes BD, Zisman LS, et al: Combined oral positive inotropic and beta-blocker therapy for the treatment of refractory class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1336-1340.

125. Oh JK, Seward JB, Jamil Tajik A: The echo manual second edition 1999:42.
126. Τρυποσκιάδης ΦΚ:Καρδιολογία σελ:188.
127. Sundberg S, Lehtonden L: Hemodynamic interactions between the novel calcium sensitizer levosimendan and isosorbide-5-mononitrate in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;55:793-9
128. Sundberg S, Antila S, Scheinin H, Hayha M, Virtanen M, Lehtonen L. Intergraded pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel calcium levosimendan as assessed by systolic time intervals. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36:629-35
129. Ukkonen H, Saraste M, Akkila J et al. Myocardial efficiency during calcium sensitization with levosimendan :a non invasive study with positron emission tomography and echocardiography in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61:596-607.
130. Ukkonen H, Saraste M, Akkila J et al. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:522-531.
131. Folath F ,Cleland JGF, Just H et al. Efficacy and safety of levosimendan compare with dobutamine in severe low output heart failure (the LIDO study) : a randomized ,double –blind trial. *Lancet* 2002;360:196-202.
132. Kivikko M, Lehtonen L, Colluci WS.Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan.*Circulation* 2003;107:81-6.
133. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikainen PJ .Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol* 2002;42:43-51.
134. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al. Haemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Cardiol* 2000;36:1903-12.
135. Nanas JN, Papazoglou PP, Terrovitis JV, Kanakakis J, et al. Haemodynamic effects of levosimendan added to dobutamine in patients with decompensated advanced heart failure refractory to dobutamine alone. *Am J Cardiol* 2004;94:1329-1332
136. Nijhawan N, Nicolosi A, Montgomery MW, Aggarwal A et al. Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective ,randomized placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:219-228.
137. Delle karth G, Buberi A, Geppert A, Neunteufl T et al. Haemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenetic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1251-1256.

138. De Luca L , Colluci W, Nieminen M, Massie B, Gheorghide M. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Eur Heart J*.2006;27(16):1908-20.
- 139.Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al . Haemodynamic and neurohumoral effects of continious infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure.*J Am Coll Cardiol* 2000;36:1903-12.
140. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. SURVIVE investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure:the SURVIVE Randomized trial.*JAMA*2007;297:1883-91.
141. Triposkiades F, Dalampiras P, Kelepeshis G, Skoularigis J and Sitafidis G. Hemodynamic effects of dobutamine in patiens with an exacerbation of chronic systolic heart failure treated with low doses of carvedilol: *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*,vol 46,2008