

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ - ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΙΛΙΠΠΟΣ ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ

---

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΕΤΟΣ 2006-2007

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΟΞΕΩΝ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ  
ΜΕΤΟΠΡΟΛΟΛΗΣ Ή ΝΕΜΠΙΒΟΛΟΛΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ  
ΜΕ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ Δ. ΓΙΑΜΟΥΖΗΣ  
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ  
Υπότροφος Κοινωφελούς Ιδρύματος Αλ. Ωνάσης

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

**ΛΑΡΙΣΑ 2007**

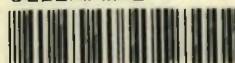


ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗΣ & ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ  
ΕΙΔΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ «ΓΚΡΙΖΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ»

Αριθ. Εισ.: 7743/1  
Ημερ. Εισ.: 16-11-2009  
Δωρεά: Π.Θ.  
Ταξιθετικός Κωδικός: Δ  
616.129  
ΓΙΑ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



004000083799



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ - ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΙΛΙΠΠΟΣ ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ

---

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΕΤΟΣ 2006-2007

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΟΞΕΩΝ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ  
ΜΕΤΟΠΡΟΛΟΛΗΣ Ή ΝΕΜΠΙΒΟΛΟΛΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ  
ΜΕ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ Δ. ΓΙΑΜΟΥΖΗΣ  
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ  
Υπότροφος Κοινοφελούς Ιδρύματος Αλ. Ωνάσης

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

**ΛΑΡΙΣΑ 2007**



*Στους γονείς μου, για την επιμονή τους,*

*στη γυναίκα μου, για την υπομονή της.*



## Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Φίλιππος Τρυποσκιιάδης.....Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας  
Γεώργιος Κουκούλης.....Αναπλ. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας  
Ιωάννης Σκουλαρίγκης.....Επίκ. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή

Φίλιππος Τρυποσκιιάδης.....Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας  
Νικόλαος Σταθάκης.....Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας  
Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης.....Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας  
Αλέξανδρος Παπαδημητρίου.....Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας  
Γεώργιος Κουκούλης.....Αναπλ. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας  
Νικόλαος Τσιλιμίγκας.....Αναπλ. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας  
Ιωάννης Σκουλαρίγκης.....Επίκ. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας





## ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΩΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΕΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΉΨΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΞΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ. ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΊΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΕΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΓΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΕΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ. ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΕΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΕΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ. ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΛΑΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΕΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

## ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Σ' ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΘΕΕΣ, ΠΟΥ ΒΑΖΩ ΜΑΡΤΥΡΕΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΑΥΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΟΤΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΙΣΟΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΝΩ ΚΟΙΝΩΝΟ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΦΕΡΩ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΚΑ ΜΟΥ ΟΤΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΞΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ, ΑΝ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΜΙΣΘΟ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΦΩΝΙΑ, ΟΤΙ ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ, ΤΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΥΠΟΛΟΙΠΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΠΙΟΥΣ ΜΟΥ, ΣΤΟΥΣ ΠΙΟΥΣ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΣΕ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΕΧΟΥΝ ΣΥΝΔΕΘΗ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΜΕ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ, ΚΑΙ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ ΑΛΛΟ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ.

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΘΩ, ΟΥΤΕ ΘΑ ΥΠΟΔΕΙΞΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ, ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟ. ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΠΩΣΔΗΠΟΤΕ ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΕΤΡΑ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΣΤΟΥΣ ΕΞΑΣΚΗΜΕΝΟΥΣ, ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΜΑΙ, ΘΑ ΜΠΑΙΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ Η ΑΛΛΗ ΔΙΑΦΘΟΡΑ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΚΗ ΠΡΑΞΗ ΣΕ ΣΩΜΑΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ Η ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Η ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΛΙΕΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΙΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ, ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΤΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ, ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΣΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΣΤΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περιεχόμενα .....	9
-------------------	---

## A . ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<b>Εισαγωγή.....</b>	<b>13</b>
<b>1 . Ορισμοί.....</b>	<b>15</b>
1 . 1 . Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια .....	15
1 . 2 . Οξεία Καρδιακή Ανεπάρκεια .....	16
<b>2 . Επιδημιολογία καρδιακής ανεπάρκειας.....</b>	<b>17</b>
2 . 1 . Το μέγεθος της νόσου .....	17
2 . 2 . Επιπολασμός καρδιακής ανεπάρκειας .....	17
2 . 3 . Επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας.....	18
2 . 4 . Εφόρου ζωής κίνδυνος ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας .....	19
<b>3 . Αιτιολογικοί παράγοντες εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας.....</b>	<b>21</b>
3 . 1 . Κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες .....	22
3 . 2 . Δευτερεύοντες αιτιολογικοί παράγοντες.....	23
<b>4 . Παθοφυσιολογία καρδιακής ανεπάρκειας .....</b>	<b>25</b>
4 . 1 . Από την περίσσεια «φλέγματος» στην ανεπάρκεια αντλίας .....	25
4 . 2 . Αρχιτεκτονικές μεταβολές στην ανεπαρκούσα καρδιά.....	26
4 . 3 . Η κατακράτηση υγρών και η αιμοδυναμική προσέγγιση.....	26
4 . 4 . 1 . Νευροορμονική προσέγγιση .....	27
4 . 4 . 2 . Νευροορμονικές ρυθμίσεις στην καρδιακή ανεπάρκεια .....	28
4 . 5 . 1 . Ενεργοποίηση Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος .....	30
4 . 5 . 2 . Η καρδιακή νορεπινεφρίνη στην καρδιακή ανεπάρκεια .....	32
4 . 6 . Το αντανακλαστικό πίεσης-αδρενεργικής εκροής στην καρδιακή ανεπάρκεια .....	33
4 . 7 . Οι κολπικοί τασεοϋποδοχείς στην καρδιακή ανεπάρκεια .....	34
4 . 8 . Πρωτεΐνη G, αδενυλική κυκλάση και β-αδρενεργικοί υποδοχείς .....	36
4 . 9 . Γενετικός πολυμορφισμός και καρδιακή ανεπάρκεια .....	40
4 . 10 . Απόσυρση της αδρενεργικής υποστήριξης στην ανεπαρκούσα καρδιά.....	41
4 . 11 . Παρασυμπαθητική δυσλειτουργία στην καρδιακή ανεπάρκεια .....	42
4 . 12 . Κοιλιακή αναδιαμόρφωση .....	42
<b>5 . Θεραπεία χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας .....</b>	<b>43</b>
5 . 1 . Η εξέλιξη στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας τις τελευταίες δεκαετίες .....	43
5 . 2 . Διουρητικά.....	43
5 . 3 . Θετικοί ινότροποι παράγοντες .....	43
5 . 4 . Αγγειοδιασταλτικά.....	44
5 . 4 . 1 . Υδραλαζίνη-δινιτρικός ισοσορβίτης .....	45



5.4.2. Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγιοτενσίνης (A-MEA).....	45
5.5. Αναστολείς των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης-II (ARB's).....	46
5.6. Αναστολείς διαύλων ασβεστίου.....	46
5.7. Ανταγωνιστές της αλδοστερόνης.....	47
<b>6. Οι β-αναστολείς στην καρδιακή ανεπάρκεια.....</b>	<b>49</b>
6.1. Από την πλήρη αντένδειξη στην επιβεβλημένη χορήγηση.....	49
6.2. Τυχαιοποιημένες μελέτες με β-αναστολείς στην καρδιακή ανεπάρκεια.....	50
α. Η μελέτη MDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy).....	50
β. Η μελέτη CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study).....	50
γ. Η μελέτη USCP (US Carvedilol Heart Failure Program).....	51
δ. Η μελέτη Αυστραλίας και Νέας Ζηλανδίας (The Australia and New Zealand Study).....	51
ε. Η μελέτη CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study-II).....	52
στ. Η μελέτη MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure).....	52
ζ. Η μελέτη COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival).....	53
η. Η μελέτη BEST ( the Beta-blocker Evaluation of Survival Trial).....	53
θ. Η μελέτη SENIORS ( Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure).....	54
6.3. Μετα-ανάλυση των μελετών επιβίωσης των β-αναστολέων στην καρδιακή ανεπάρκεια.....	55
<b>7. Φαρμακολογία β-αναστολέων.....</b>	<b>57</b>
7.1. Ορισμός.....	57
7.2. Ταξινόμηση των β-αναστολέων.....	58
7.3. Εκλεκτικοί και μη εκλεκτικοί β-αναστολείς.....	59
7.4. Φαρμακοκινητική.....	60
α. Λιπόφιλοι β-αναστολείς.....	60
β. Υδρόφιλοι β-αναστολείς.....	61
γ. Ισορροπημένη κάθαρση.....	62
<b>8. Μηχανισμοί δράσης των β-αναστολέων.....</b>	<b>63</b>
8.1. Επίδραση στην καρδιακή συχνότητα.....	63
8.2. Επίδραση στην καρδιακή μεταβλητότητα (Heart Rate Variability).....	64
8.3. Αιμοδυναμικές επιδράσεις των β-αναστολέων.....	65
8.4. Η επίδραση των β-αναστολέων στον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.....	65
8.5. Επίδραση στο σύστημα ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης.....	66
8.6. β-αναστολείς και ανάστροφη αναδιαμόρφωση (reverse remodeling).....	66
8.7. Η επίδραση των β-αναστολέων στη μυοκαρδιακή ίνωση.....	67
<b>9. Απάντηση στον β-αναστολέα.....</b>	<b>69</b>

9 . 1 . Ανοχή στον β-αναστολέα.....	69
9 . 2 . Δοσοεξαρτώμενη απάντηση .....	69
9 . 3 . Δόση στόχος : η μέγιστη ανεκτή δόση του β-αναστολέα .....	70
9 . 4 . Αλλαγή σκευάσματος β-αναστολέα.....	71
<b>10 . Οι β-αναστολείς σήμερα: η απόσταση της καθημερινής κλινικής πρακτικής από τις μελέτες επιβίωσης.....</b>	<b>73</b>
10 . 1 . Οι ευρωπαϊκές έρευνες θεραπείας της ΣΚΑ .....	73

## B . ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<b>1 . Σκοπός της μελέτης .....</b>	<b>77</b>
<b>2 . Πληθυσμός της μελέτης .....</b>	<b>78</b>
<b>3 . Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη .....</b>	<b>79</b>
<b>4 . Μεθοδολογία .....</b>	<b>80</b>
<b>5 . Στατιστική ανάλυση .....</b>	<b>82</b>
<b>6 . Αποτελέσματα .....</b>	<b>83</b>
6 . 1 . Καρδιακή συχνότητα .....	84
6 . 2 . Συστολική, διαστολική και μέση αρτηριακή πίεση .....	85
6 . 3 . Μέση πίεση δεξιού κόλπου.....	86
6 . 4 . Μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας.....	87
6 . 5 . Μέση πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών.....	88
6 . 6 . Πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις .....	89
6 . 7 . Συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις.....	90
6 . 8 . Καρδιακός δείκτης.....	91
6 . 9 . Ανεπιθύμητες ενέργειες .....	92
<b>7 . Συζήτηση.....</b>	<b>93</b>
7 . 1 . Οξείες αιμοδυναμικές επιδράσεις της χορήγησης νεπιβολόλης .....	93
7 . 2 . Οξείες αιμοδυναμικές επιδράσεις της χορήγησης μετοπρολόλης.....	94
7 . 3 . Μηχανισμός δράσης της νεπιβολόλης.....	95
7 . 4 . Το μονοξείδιο του αζώτου (NO).....	97
7 . 4 . 1 . Εισαγωγή .....	97
7 . 4 . 2 . Ιστορική αναδρομή .....	97
7 . 4 . 3 . Φυσιολογική δράση του αγγειακού NO – Το μονοξείδιο του αζώτου ως αγγελιοφόρος .....	99
7 . 4 . 4 . Ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιασταλτική δράση.....	102
7 . 4 . 5 . Το NO ως περιφερικός νευροδιαβιβαστής.....	103
7 . 4 . 6 . Συνθετάση NO και νεφροί.....	104
7 . 4 . 7 . Το μονοξείδιο το αζώτου και η καρδιά.....	105
7 . 4 . 8 . Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και NO .....	106

7.4.9. Το NO και οι $\beta_1$ - $\beta_2$ - και $\beta_3$ -αδρενεργικοί υποδοχείς στην καρδιακή ανεπάρκεια .....	108
7.4.10. Αγγειακή αναδιαμόρφωση και NO .....	109
7.4.11. Αθηροσκλήρωση και NO .....	110
<b>8. Συμπεράσματα .....</b>	<b>113</b>
<b>9. Περίληψη.....</b>	<b>115</b>
<b>10. Summary .....</b>	<b>119</b>
<b>Βιβλιογραφία.....</b>	<b>123</b>
<b>Συντμήσεις όρων και ακρονύμια.....</b>	<b>147</b>
<b>Βιογραφικό σημείωμα .....</b>	<b>149</b>



## **A . ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **Εισαγωγή**

Η Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΧΚΑ) είναι ένα πολύπλοκο σύνδρομο, το μέγεθος του οποίου, τις τελευταίες δεκαετίες, έχει λάβει διαστάσεις επιδημικής νόσου. Παρά την πρόοδο στη φαρμακευτική και παρεμβατική αντιμετώπιση της ΧΚΑ, τόσο ο επιπολασμός όσο και η επίπτωση του συνδρόμου αυξάνεται συνεχώς στις δυτικοευρωπαϊκές χώρες και στις ΗΠΑ.<sup>1</sup> Το γεγονός αυτό αποδίδεται στη γήρανση του πληθυσμού των αναπτυγμένων χωρών, στη βελτιστοποίηση της θεραπευτικής αντιμετώπισης των οξέων καρδιακών νοσημάτων, και στην αύξηση του επιπολασμού προδιαθεσικών για την εμφάνιση ΧΚΑ παραγόντων, όπως η υπέρταση, η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης.<sup>2-7</sup> Η ΧΚΑ θεωρείται η ταχύτερα αναπτυσσόμενη καρδιαγγειακή νόσος παγκοσμίως, προσβάλλοντας περίπου 6,5 εκατομμύρια ευρωπαίους.<sup>8</sup> Μόνο την περίοδο 1985-2010 υπολογίζεται 70% αύξηση του επιπολασμού της νόσου, κυρίως λόγω της αυξανόμενης επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου στο δυτικοευρωπαϊκό κόσμο.<sup>9</sup> Η βελτιστοποίηση τόσο της συντηρητικής όσο και της επεμβατικής θεραπείας της στεφανιαίας νόσου, οδήγησε σε αύξηση της επιβίωσης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμβάλλοντας στην έξαρση του συνδρόμου της ΧΚΑ.



## 1 . ΟΡΙΣΜΟΙ

### 1 . 1 . Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια

Η Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΧΚΑ) είναι ένα πολύπλοκο κλινικό σύνδρομο, με συγκεκριμένη κλινική εικόνα, βιοχημικές και νευροορμονικές διαταραχές, που μπορεί να αποτελέσει την κατάληξη όλων των καρδιακών παθήσεων. Για το χαρακτηρισμό της δόθηκαν πολλοί ορισμοί κατά καιρούς, χωρίς κάποιος από αυτούς να είναι πλήρως ικανοποιητικός.<sup>10, 11</sup> Πολύ απλά, θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως αδυναμία της καρδιάς να διατηρήσει την καρδιακή παροχή σε επίπεδο ικανό να εξασφαλίσει την απαραίτητη, για τις μεταβολικές ανάγκες των ιστών και των οργάνων, οξυγόνωση.<sup>12</sup> Αντικειμενικός ορισμός του συνδρόμου καθίσταται αδύνατος, καθώς δεν υπάρχουν διακριτά όρια στις μετρήσιμες λειτουργικές καρδιακές παραμέτρους ροής, πίεσης, διαστάσεων ή όγκων, η χρήση των οποίων να αναγνωρίζει με ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα τους ασθενείς με ΧΚΑ. Συνεπώς, η διάγνωση του συνδρόμου βασίζεται σε κλινικά κριτήρια, συνεπικουρούμενα από το ιατρικό ιστορικό, τη φυσική εξέταση και τον κατάλληλο εργαστηριακό ή απεικονιστικό έλεγχο.

#### ΠΙΝΑΚΑΣ 1 . Κριτήρια ορισμού καρδιακής ανεπάρκειας

I . Συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας (στην προσπάθεια ή στην ηρεμία)

και

II . Αντικειμενική μαρτυρία (κατά προτίμηση υπερηχοκαρδιογραφική)  
καρδιακής δυσλειτουργίας (συστολικής ή/και διαστολικής) στην ηρεμία

και (σε περίπτωση αμφιβολίας)

III . Απάντηση στη θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας

Τα κριτήρια I και II πρέπει να πληρούνται σε όλες τις περιπτώσεις

Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία θεωρεί απαραίτητα για τη διάγνωση του συνδρόμου τα ακόλουθα: συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας -στην τυπική τους μορφή δύσπνοια προσπαθείας ή εύκολη κόπωση ή δύσπνοια ηρεμίας ή οιδήματα σφυρών-, σε συνδυασμό με

αντικειμενικά ευρήματα καρδιακής δυσλειτουργίας στην ηρεμία και συμπτωματική βελτίωση κατά την έναρξη θεραπείας καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>10</sup> Η θετική απάντηση στη συμβατική θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας δεν επαρκεί από μόνη της για τη διάγνωση, καίτοι σχεδόν πάντα αναμένεται -έστω και μικρή- βελτίωση της σημειολογίας και της συμπτωματολογίας κατά την έναρξη αυτής (π.χ. με τη χορήγηση διουρητικών). Στον Πίνακα 1 παρατίθενται τα κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας.

### **1.2. Οξεία Καρδιακή Ανεπάρκεια**

Ο όρος Οξεία Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΟΚΑ) χρησιμοποιείται για να υποδηλώσει τη νεοεμφανιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια ή την οξεία απορρύθμιση της χρόνιας μορφής, που χαρακτηρίζεται από σημεία πνευμονικής ή/και περιφερικής συμφόρησης και περιφερικής υποαιμάτωσης. Άλλες μορφές ΟΚΑ περιλαμβάνουν την υπερτασική ΟΚΑ, το οξύ πνευμονικό οίδημα, την καρδιογενή καταπληξία, την καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής παροχής και τη δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>10</sup>

## 2 . ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

### 2 . 1. Το μέγεθος της νόσου

Παρά τις νεότερες εντυπωσιακές θεραπευτικές προσεγγίσεις, το σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας διατηρεί εξαιρετικά υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας στο γενικό πληθυσμό, αποτελώντας σημαντικό κλινικό και οικονομικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας.<sup>9, 13-15</sup> Το ακριβές μέγεθος του προβλήματος είναι δύσκολο να ποσοτικοποιηθεί, λόγω έλλειψης αντικειμενικών επιδημιολογικών στοιχείων επιπολασμού, επίπτωσης, νοσηρότητας και θνητότητας.<sup>16</sup> Υπολογίζεται ότι το έτος 2000, περίπου 23 εκατομμύρια άνθρωποι έπασχαν παγκοσμίως από κλινικά εμφανή καρδιακή ανεπάρκεια, 4.7 εκ των οποίων μόνο στις Η.Π.Α., με 550,000 νεοεμφανιζόμενες περιπτώσεις ετησίως.<sup>17</sup> Το γεγονός αυτό τριπλασίασε τις εισαγωγές στα νοσηλευτικά ιδρύματα για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και εκτόξευσε το κόστος νοσηλείας στα 40 δισεκατομμύρια δολάρια στις Η.Π.Α. και στο 2% των ετήσιων δαπανών υγείας στα προηγμένα δυτικοευρωπαϊκά κράτη.<sup>18</sup>

Συχνά, η εξαγωγή συμπερασμάτων για τον επιπολασμό μιας νόσου γίνεται μέσω των μεγάλων πολυκεντρικών μελετών. Στην περίπτωση, όμως, της καρδιακής ανεπάρκειας τέτοιου είδους γενικεύσεις στο γενικό πληθυσμό συχνά αποκλίνουν της πραγματικότητας, εξαιτίας των αυστηρών κριτηρίων εισόδου ασθενών στα εκάστοτε πρωτόκολλα και πιθανής στατιστικής μεροληψίας των μελετών. Έτσι, φαίνεται πως ανοικτές πληθυσμιακές μελέτες, οι οποίες περιλαμβάνουν και ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, περισσότερες γυναίκες ή συνυπάρχουσες νοσηρές καταστάσεις (σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, βρογχικό άσθμα, περιφερική αγγειοπάθεια), αντικατοπτρίζουν με μεγαλύτερη αντικειμενικότητα και αξιοπιστία το μέγεθος του προβλήματος στη σύγχρονη κοινωνία.<sup>19</sup>

### 2 . 2 . Επιπολασμός καρδιακής ανεπάρκειας

Οι υπολογισμοί για τον επιπολασμό της νόσου διαφέρουν από ερευνητή σε ερευνητή, κυρίως εξαιτίας των διαφορετικών κριτηρίων στον ορισμό της καρδιακής ανεπάρκειας. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζεται στην ετερογένεια των πολλαπλών συστημάτων αξιολόγησης και διάγνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας (scoring systems), που αναδεικνύουν σημαντικές διαφορές μεθοδολογίας. Όλες, όμως, οι μελέτες συγκλίνουν στο εξής: ο επιπολασμός του

συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας είναι μεγάλος και σχετίζεται γραμμικά θετικά με την αύξηση της ηλικίας του εξεταζόμενου πληθυσμού.<sup>2, 20</sup>

Σύμφωνα με εκτιμήσεις της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας, από καρδιακή ανεπάρκεια πάσχει το 1.5% έως 2% του γενικού πληθυσμού, ποσοστό που φτάνει το 6-10% επί του συνόλου των ηλικιωμένων.<sup>1</sup> Στο ποσοστό αυτό δεν περιλαμβάνονται 20 εκατομμύρια ασθενών με ασυμπτωματική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, οι οποίοι θα εμφανίσουν τα κλασικά συμπτώματα της νόσου μέσα στα επόμενα 1-5 χρόνια. Η καρδιακή ανεπάρκεια έχει καταστεί η πρώτη αιτία εισαγωγής στα νοσοκομεία για τους ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών, οι δε εισαγωγές ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια -ως πρωτοπαθούς αιτίας νοσηλείας- τετραπλασιάστηκαν από το 1971 έως το 1994 και θα συνεχίσουν να αυξάνονται όσο θα αυξάνεται και το προσδόκιμο επιβίωσης.<sup>1, 9</sup>

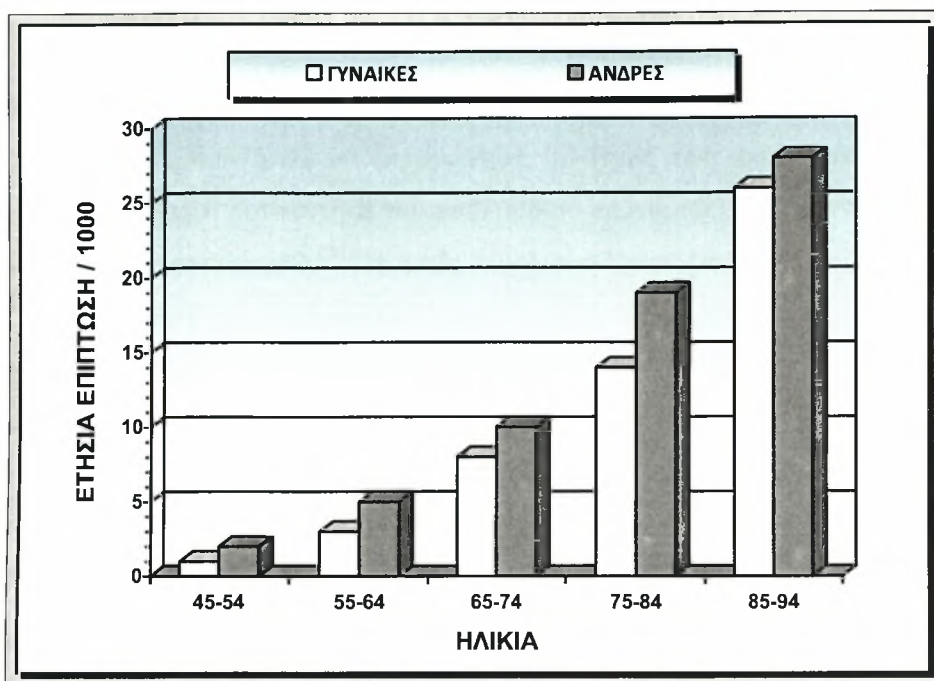
Η εκτίμηση του επιπολασμού της νόσου στο γενικό πληθυσμό από τη μελέτη Framingham συμπεριέλαβε τους συμπτωματικούς ασθενείς τόσο με συστολική όσο και με διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>21</sup> Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε αύξηση του επιπολασμού από 8 ασθενείς ανά 1,000 κατοίκους για τους άνδρες ηλικίας 50-59 ετών, σε 66 ασθενείς ανά 1,000 κατοίκους για άνδρες ηλικίας 80-89 ετών. Για τις γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας η αύξηση του επιπολασμού ήταν από 8 σε 79 ανά 1,000 κατοίκους.<sup>20</sup>

Στη στατιστική μελέτη της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας κατάδειχθηκε μεγαλύτερος επιπολασμός στους μαύρους ασθενείς απ' ότι στους λευκούς. Έτσι, ο αναπροσαρμοσμένος για την ηλικία επιπολασμός για τους λευκούς άνδρες ασθενείς ήταν 2.3% έναντι 3.5% των μαύρων, ενώ τα αντίστοιχα νούμερα για τις γυναίκες ασθενείς ήταν 1.5% για τις λευκές έναντι 3.1% των μαύρων.<sup>1</sup>

### **2.3. Επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας**

Υπολογισμοί από επιδημιολογικές μετρήσεις καταγράφουν 400,000-700,000 νέες περιπτώσεις ασθενών με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια στις Η.Π.Α.<sup>14</sup> Κατά το χρονικό διάστημα των τεσσάρων δεκαετιών συνεχούς παρακολούθησης των ασθενών της μελέτης Framingham, παρατηρήθηκε γραμμική αύξηση της επίπτωσης της νόσου προϋούσης της ηλικίας των ασθενών, με σχεδόν διπλασιασμό αυτής για κάθε δεκαετία αύξησης της ηλικίας των υπό εξέταση ασθενών (Εικόνα 1).





**ΕΙΚΟΝΑ 1 . Ετήσια επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας αναλόγως ηλικίας και φύλου κατά τη μελέτη Framingham**

Μεταξύ των ηλικιών 35-64 και 65-94 η επίπτωση της νόσου για τους άνδρες αυξήθηκε από 3 νέους ασθενείς ανά 1,000 κατοίκους ετησίως σε 12 ανά 1,000, ενώ για τις γυναίκες αυξήθηκε από 2 σε 9 ανά 1,000. Η υψηλότερη επίπτωση για τους άνδρες σε όλο το ηλικιακό φάσμα σε σχέση με τις γυναίκες αντικατοπτρίζει τη μεγαλύτερη ευαισθησία τους στην ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου.<sup>20</sup> Επιδημιολογικές μελέτες από διαφορετικές ανά τον κόσμο περιοχές έχουν δώσει παρόμοια με τη μελέτη Framingham αποτελέσματα.<sup>22,23</sup>

#### **2 . 4 . Εφόρου ζωής κίνδυνος ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας**

Αναμφισβήτητα ο επιπολασμός και η επίπτωση μιας νόσου αποτελούν βαρυσήμαντες επιδημιολογικές παραμέτρους για τον καταρτισμό μακροπρόθεσμης δημοσιονομικής πολιτικής υγείας. Στατιστικά, όμως, ο εφόρου ζωής κίνδυνος εμφάνισης μιας νόσου (lifetime risk) περιγράφει ευανάγνωστα την πιθανότητα ενός οποιουδήποτε ατόμου να εμφανίσει τη συγκεκριμένη νόσο στα επόμενα χρόνια της ζωής του. Πάλι η μελέτη Framingham, κατέδειξε εφόρου ζωής κίνδυνο εμφάνισης συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας, για ασθενείς που

υπέστησαν στο παρελθόν έμφραγμα του μυοκαρδίου, της τάξης του 21% για τους άνδρες και 20% για τις γυναίκες.<sup>20</sup> Το ποσοστό αυτό στο γενικό πληθυσμό ανάγεται στο διόλου ευκαταφρόνητο 11% για τους άνδρες και 15% για τις γυναίκες.<sup>24</sup>

### 3 . ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Οι ουσιαστικότεροι παράγοντες, που επηρεάζουν και καθορίζουν την καρδιακή παροχή, είναι ο βαθμός πληρώσεως των κοιλιών (προφόρτιο), το ύψος των περιφερικών αντιστάσεων (μεταφόρτιο) καθώς και η δυνατότητα του μυοκαρδίου να συστέλλεται (συσπαστικότητα) και να διαστείνεται (διατασιμότητα).<sup>25</sup> Συνεπώς, καρδιακή ανεπάρκεια αναπτύσσεται απότομα (οξεία) ή προοδευτικά (χρόνια) σε κάθε περίπτωση που υπάρχει ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα:

- Ελάττωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου των κοιλιών από μόνιμη ή παροδική βλάβη του μυοκαρδίου
- Επιβάρυνση του μυοκαρδίου των κοιλιών από αυξημένο ενδοκοιλοτικό όγκο αίματος (επιβάρυνση όγκου)
- Επιβάρυνση του μυοκαρδίου των κοιλιών κατά την προσπάθειά τους να υπερκεράσουν τις αυξημένες αντιστάσεις και να προωθήσουν τον όγκο παλμού (επιβάρυνση πίεσεως)
- Ανεπαρκής πλήρωση των κοιλιών είτε από αδυναμία διατάσεώς τους είτε από παρεμπόδιση της πληρώσεώς τους
- Σοβαρή και παρατεταμένη βραδυκαρδία ή ταχυκαρδία, που προκαλεί ελάττωση της καρδιακής παροχής

Στην καθημέρα πράξη οι βασικότερες αιτίες, που προκαλούν βλάβη του μυοκαρδίου και καθορίζουν τη βαρύτητα και την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας, αφορούν είτε σε καταστροφή μυοκαρδιακών κυττάρων -από οποιαδήποτε αιτία- είτε σε υπερφόρτιση όγκου ή πίεσης, σε συνδυασμό πάντα με το γονιδιακό υπόστρωμα κάθε ατόμου. Το γονιδιακό υπόστρωμα προσδιορίζει το είδος και το βαθμό της βλάβης του μυοκαρδίου για κάθε δεδομένο βλαπτικό αίτιο και, κατά συνέπεια, καθορίζει την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>12</sup> Στον Πίνακα 2 περιγράφονται οι κυριότεροι παράγοντες ανάπτυξης αριστερής, δεξιάς και ολικής καρδιακής ανεπάρκειας.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2 . Αιτιοπαθοφυσιολογική βάση της καρδιακής ανεπάρκειας**

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ	ΚΛΙΝΙΚΟ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ	ΕΠΗΡΕΑΣΜΕΝΗ ΚΟΙΛΙΑ		
		ΑΡΙΣΤΕΡΗ	ΔΕΞΙΑ	ΑΜΦΟΤΕΡΕΣ
<b>ΣΟΒΑΡΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ</b>	Στεφανιαία Νόσος			•
	Διατακτική Μυοκαρδιοπάθεια			•
	Μυοκαρδίτιδα			•
<b>ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗ ΟΓΚΟΥ</b>	Ανεπάρκεια μιτροειδούς	•		
	Ανεπάρκεια αορτής	•		
	Ανεπάρκεια τριγλώχινος		•	
	Ανεπάρκεια πνευμονικής		•	
	Έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος	•		
	Ανοικτός αρτηριακός πόρος	•		
<b>ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗ ΠΙΕΣΕΩΣ</b>	Υπέρταση	•		
	Στένωση αορτής	•		
	Στένωση ισθμού αορτής	•		
	Πνευμονική αγγειακή νόσος		•	
	Πνευμονική εμβολή		•	
<b>ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΠΛΗΡΩΣΗΣ</b>	Στένωση μιτροειδούς	•		
	Στένωση τριγλώχινος		•	
	Συμπιεστική περικαρδίτιδα		•	
	Επιτωματισμός		•	
	Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια			•
	Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια	•		
<b>ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΧΑΜΗΛΗΣ ΠΑΡΟΧΗΣ</b>	Σοβαρή βραδυκαρδία			•
	Σοβαρή ταχυκαρδία			•

[Τροποποιημένο από: Κρεμαστινός Δ. *Επίτομη Κλινική Καρδιολογία*. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης. © 2005, Αθήνα]

### 3.1. Κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες

Πληθυσμιακές επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν την υπέρταση και τη στεφανιαία νόσο ως τους δύο επικρατέστερους αιτιολογικούς παράγοντες εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>16, 20, 26</sup> Ως οντότητες συνυπάρχουν σε ένα ποσοστό 40% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, καθιστώντας δύσκολο τον υπολογισμό της συνεισφοράς εκάστης στην εξέλιξη του συνδρόμου.<sup>26</sup> Τόσο η στεφανιαία νόσος όσο και η υπέρταση αυξάνουν γραμμικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>27, 28</sup>

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί επίσης ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας, ακόμα και απουσία υπερτάσεως.<sup>20, 26, 29, 30</sup> Εκθέτει τις διαβητικές γυναίκες σε διπλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιακής ανεπάρκειας σε σχέση με τους άνδρες αντίστοιχης ηλικίας.<sup>20</sup> Μεταξύ των διαβητικών ασθενών ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σ' εκείνους που εμφανίζουν μικρολευκωματινουρία και δεν ελέγχουν επαρκώς τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.<sup>31, 32</sup>

Οι βαλβιδοπάθειες πολλαπλασιάζουν επί 2 έως 2.5 τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας, παρόλα αυτά ευθύνονται μόνο για το 7-8% του συνόλου των ασθενών με εμφανές κλινικό σύνδρομο.<sup>28</sup> Βέβαια, στους ηλικιωμένους ασθενείς οι βαλβιδοπάθειες, με προεξάρχουσα την αορτική στένωση, αποτελούν ένα γραμμικά αυξανόμενο επιδημιολογικό πρόβλημα, που συχνά χρήζει καρδιο-χειρουργικής αντιμετώπισης.<sup>27, 33</sup> Στις υπό ανάπτυξη χώρες η ρευματική βαλβιδοπάθεια παραμένει ακόμα πρωταρχικός παράγοντας κινδύνου εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>34</sup>

### **3.2. Δευτερεύοντες αιτιολογικοί παράγοντες**

Ανάλυση των δεδομένων της National Health And Nutrition Examination Survey III (NHANES III), αναδεικνύουν το κάπνισμα, την έλλειψη φυσικής άσκησης και το κατώτερο μορφωτικό επίπεδο ως δευτερεύοντες παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας στην κοινότητα.<sup>18</sup> Υποανάλυση της μελέτης Cardiovascular Health Study τονίζει τη συνεισφορά της κοιλιακής μαρμαρυγής και της χρόνιας φλεγμονής (χρονίως αυξημένα επίπεδα της CRP) στην εξέλιξη προς καρδιακή ανεπάρκεια, ιδιαίτερα μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών.<sup>27</sup>

Τα τελευταία χρόνια γίνεται λόγος για το ρόλο της κατάθλιψης στην εξέλιξη του συνδρόμου. Φαίνεται ότι η κατάθλιψη δεν είναι μόνο αποτέλεσμα της κάκιστης ποιότητας ζωής των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά αποτελεί και αίτιο εξέλιξης του συνδρόμου στους ηλικιωμένους ασθενείς με ιδιοπαθή συστολική υπέρταση.<sup>35</sup>

Η σχέση της κατανάλωσης αλκοόλ με την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα διατατικού τύπου, απασχόλησε εκτενώς τη βιβλιογραφία με συχνά αντικρουόμενες απόψεις.<sup>36-38</sup> Διαφαίνεται ότι η υπερβολική κατανάλωση οδηγεί ευθέως προς τη διατατική μυοκαρδιοπάθεια, ενώ η μετριοπαθής κατανάλωση δρα προστατευτικά, ιδιαίτερα στο γυναικείο φύλλο.<sup>37, 39-41</sup>





## 4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Οι γνώσεις μας πάνω στους μηχανισμούς της καρδιακής ανεπάρκειας άρχισαν να αναπτύσσονται με επιταχυνόμενους ρυθμούς μετά τον 17<sup>ο</sup> αιώνα, όταν η περιγραφή του κυκλοφορικού συστήματος από τον William Harvey, σε συνδυασμό με παθολογοανατομικές συσχετίσεις από ερευνητικές νεκροψίες, ανέδειξαν την αιμοδυναμική βάση του συνδρόμου.<sup>42</sup>  
<sup>43</sup> Το πεδίο έρευνας γύρω από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, που ερμηνεύουν την εξέλιξη του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας, επεκτείνεται με τόσο ταχείς ρυθμούς, που θεωρίες παγκοσμίως αποδεκτές μέχρι και πριν από μία δεκαετία, σήμερα κρίνονται αβάσιμες ή και έχουν καταρριφθεί ως λανθασμένες. Πρόσφατο είναι το παράδειγμα του παγκόσμιου ενθουσιασμού, που προκάλεσε η χρήση ισχυρών ινóτροπων και απευθείας αγγειοδιασταλτικών παραγόντων στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, μέχρι να αποδειχθούν οι αρνητικές επιπτώσεις τους στη νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών και να αποσυρθούν πανηγυρικά από τη θεραπευτική φαρέτρα πρώτης γραμμής.

### 4.1. Από την περίσσεια «φλέγματος» στην ανεπάρκεια αντλίας

Τα πρώτα κείμενα που περιγράφουν ασθενείς με δύσπνοια και οίδημα ανά σάρκα, που -κατά πάσα πιθανότητα- έπασχαν από καρδιακή ανεπάρκεια, αποδίδονται στον Ιπποκράτη και χρονολογούνται μεταξύ 5<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> π.Χ. αιώνα.<sup>44</sup> Ο ιπποκρατικός ιατρός πιθανότατα περιέγραφε την καρδιακή καχεξία όταν έγραφε : «...η σάρκα καταναλώνεται και γίνεται νερό...η κοιλία γεμίζει με υγρά, τα πόδια πρήζονται, οι ώμοι, το στήθος και οι μηροί λιώνουν σιγά-σιγά...». Το αίσθημα παλμών και η δύσπνοια αποδίδονταν την εποχή εκείνη στην κάθοδο του «φλέγματος», μίας κρύας υγρής ουσίας παραχθείσας στον εγκέφαλο, προς τη θωρακική κοιλότητα. Τέτοιου είδους επεξηγήσεις στηρίζονταν σε φιλοσοφικές ερμηνείες της καρδιάς ως πηγής θερμότητας για το υπόλοιπο σώμα και συνέχισαν να καλλιεργούνται και να αναπαράγονται ακόμα και στην εποχή του Γαληνού, αποτελώντας την κυρίαρχη δυτικοευρωπαϊκή σκέψη για περίπου 2000 χρόνια.<sup>44</sup>

Η ανατομική περιγραφή του κυκλοφορικού συστήματος από τον Harvey το 1628 έδωσε τη δυνατότητα επεξήγησης της σημειολογίας και συμπτωματολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας από τη σκοπιά της αιμοδυναμικής αιτιοπαθολογίας. Ο Vieussens, σε άρθρο του που δημοσιεύτηκε το 1714, απέδωσε τη δύσπνοια της στένωσης μιτροειδούς βαλβίδας -από τις κυριότερες αιτίες καρδιακής ανεπάρκειας για την εποχή του- σε στάση αίματος στις

κοιλότητες που προηγούνται της στενωμένης βαλβίδας. Ο ίδιος ερευνητής παρατήρησε ότι όταν παρακωλύεται η αιματική ροή στους πνεύμονες «μέρος του ορού του αίματος διαχωρίζεται σιγά-σιγά και πέφτει στη θωρακική κοιλότητα δημιουργώντας πλευριτική συλλογή». Η κατανόηση της κυκλοφορίας βοήθησε τον Mayow το 1674 να αναγνωρίσει ότι παρακώλυση της πνευμονικής κυκλοφορίας, εξαιτίας σοβαρής στένωσης της μιτροειδούς βαλβίδας, συνεπάγεται διάταση των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων. Παρά τις παρατηρήσεις των μεγάλων αυτών ερευνητών, χρειάστηκε να περάσουν περίπου 100 χρόνια μέχρι να εξαλειφθεί η λανθασμένη ιπποκρατική άποψη από τα ιατρικά συγγράμματα της εποχής.

#### **4 . 2 . Αρχιτεκτονικές μεταβολές στην ανεπαρκούσα καρδία**

Οι κυριότερες ανατομικές παρατηρήσεις και συσχετίσεις με αιμοδυναμικά φαινόμενα κατέστησαν δυνατές μετά τις παθολογοανατομικές παρατηρήσεις του Lancisi το 1745, στον οποίο και αποδίδονται οι χαρακτηρισμοί «καρδιακή διάταση», όταν μία καρδιακή κοιλότητα αυξάνεται σε μέγεθος, και «καρδιακή υπερτροφία», όταν παχύνεται το τοίχωμα της εν λόγω κοιλότητας. Το 1759 ο Morgagni υιοθέτησε πρώτος τους όρους «υπερφόρτωση πίεσης και όγκου» και απέδειξε ότι συνοδεύονται αντίστοιχα από υπερτροφία και διάταση της καρδιακής κοιλότητας που επωμίζεται το βάρος. Το 1801 ο Corvisart αντιδιέστειλε τους όρους συγκεντρική και έκκεντρη υπερτροφία, καθιστώντας σαφές ότι η υπερτροφία αποτελεί αντιρροπιστικό μηχανισμό προστασίας του οργανισμού από τις μακροπρόθεσμες επιβλαβείς δράσεις της προηγηθείσας διάτασης. Ο εστιασμός αυτής της εποχής στην αρχιτεκτονική αναδιαμόρφωση της καρδιάς οδήγησε τον Starling στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα στη διατύπωση του ομώνυμου νόμου, σύμφωνα με τον οποίο η διάταση της καρδιάς καθορίζει και την ικανότητά της να παράγει έργο. Η διαπίστωση αυτή έστρεψε το ενδιαφέρον των ερευνητών στα βραχυπρόθεσμα αιμοδυναμικά οφέλη της καρδιακής διάτασης, αποσπώντας την προσοχή τους από τις μακροπρόθεσμες βλαπτικές επιδράσεις στην κλινική κατάσταση του ασθενούς.

#### **4 . 3 . Η κατακράτηση υγρών και η αιμοδυναμική προσέγγιση**

Παρότι η κατακράτηση υγρών είχε προταθεί από τον 16<sup>ο</sup> αιώνα ως μία από τις αιτίες που οδηγούν στο καρδιακό οίδημα, ο ρόλος των νεφρών στην κατακράτηση ήρθε στην επιφάνεια το 1920, όταν οι Saxl και Heilig παρατήρησαν τη διουρητική δράση ενός οργανικού υδραργυρικού παραγώγου, που θεράπευε τη συφιλιδική καρδιοπάθεια. Αυτή ήταν και η πρώτη

καταγεγραμμένη παρατήρηση της αλληλεπίδρασης νεφρικής-καρδιακής λειτουργίας, η οποία αναβάθμισε και το ρόλο των νεφρών στην εξέλιξη του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας. Την ίδια εποχή η ανακάλυψη νέων μεθόδων καταγραφής καρδιακών πιέσεων και όγκων καθώς και η εξέλιξη των καθετήρων, επέτρεψαν στους ερευνητές την αιμοδυναμική συσχέτιση της ρευματικής βαλβιδοπάθειας, της ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας, της ιδιοπαθούς διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας και της υπερτασικής καρδιοπάθειας με την κλινική εξέλιξη του συνδρόμου.

#### 4.4.1. Νευροορμονική προσέγγιση

Η ΧΚΑ είναι κλινική κυρίως διάγνωση στην οποία η συσπαστική ικανότητα της καρδιάς αδυνατεί να αυξήσει επαρκώς την καρδιακή παροχή, ώστε να ανταπεξέλθει στις μεταβολικές απαιτήσεις των περιφερικών ιστών. Πίσω από τον απλουστευμένο αυτό ορισμό, κρύβονται πολύπλοκοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, οι οποίοι περιλαμβάνουν το Σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) και το Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα (ΣΝΣ).<sup>45</sup> Το ΣΡΑΑ αποτελεί στόχο των Αναστολέων του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ), των αναστολέων του υποδοχέα ΑΤ<sub>1</sub> της αγγειοτενσίνης-II (ARB's) και των ανταγωνιστών της αλδοστερόνης, ενώ το ΣΝΣ αποτελεί τον κύριο στόχο των β-αναστολέων. Οι β-αναστολείς, επιπρόσθετα, αποκλείουν μερικώς και το ΣΡΑΑ, μπλοκάροντας τον β<sub>1</sub>-υποδοχέα της παρασπειραματικής συσκευής του νεφρού, αναστέλλοντας, έτσι, την έκκριση ρενίνης.<sup>46</sup>

Ανεξάρτητα από την αιτιολογία, η διαδικασία που οδηγεί στη ΧΚΑ φαίνεται πως ξεκινάει από έναν κοινό παρονομαστή, την ελάττωση της συσταλτικότητας των μυοκαρδιακών ινών. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η υπερφόρτιση όγκου και πίεσης (βαλβιδοπάθειες, αρτηριακή υπέρταση), η τοξική δράση ουσιών (αλκοόλ, κυτταροτοξικά φάρμακα) και οι λοιμώξεις (ιογενής μυοκαρδίτις) αποτελούν διαφορετικές αιτίες του κοινού παρονομαστή: της μυοκαρδιακής βλάβης, που οδηγεί σε απώλεια κριτικού αριθμού μυοϊνιδίων και σταδιακή έκπτωση της συνολικής λειτουργικής ικανότητας της καρδιάς προς σύσπαση. Για τη διατήρηση σταθερής καρδιακής παροχής και αιμάτωσης των περιφερικών ιστών, λαμβάνουν χώρα σειρά βραχυπρόθεσμων αντισταθμιστικών αιμοδυναμικών και νευροορμονικών μηχανισμών, που οδηγούν στην έναρξη του συνδρόμου της ΧΚΑ.<sup>47</sup> Αρχικά, η αδυναμία της αριστεράς κοιλίας προς εξώθηση -άρα κένωση αυτής- αυξάνει τη διαστολική τάση των ινιδίων, λόγω της αύξησης του προφορτίου, και οδηγεί, βάσει του νόμου του Starling, σε παροδική αύξηση της συσταλτικότητας της κοιλίας. Σε βάθος χρόνου η καρδιά εξαντλείται και

χάνει την αντιρροπιστική αυτή ικανότητα με αποτέλεσμα να αδυνατεί να ανταποκριθεί στις εκάστοτε μεταβολικές απαιτήσεις. Ο ασθενής αυτομάτως καθίσταται συμπτωματικός και ωθείται να ελαττώσει τις ενεργειακές του ανάγκες, ελαπτόνοντας τη φυσική του δραστηριότητα σε πολύ χαμηλότερα επίπεδα (έκπτωση λειτουργικής κατά NYHA κλάσης). Σε προχωρημένα στάδια ΧΚΑ ο μεταβολισμός δύναται να εκτραπεί προς υπεροχή του καταβολισμού, με συνέπεια την εμφάνιση καρδιακής καχεξίας, ανεξάρτητου δυσμενούς προγνωστικού παράγοντα επιβίωσης, που επιτείνει την έκπτωση της ικανότητας του ασθενούς προς άσκηση.<sup>48-52</sup>

Το ΣΝΣ ενεργοποιείται πολύ νωρίς στην εξέλιξη του συνδρόμου της ΧΚΑ, πριν ακόμα ο ασθενής καταστεί συμπτωματικός. Για την ακρίβεια, η συγκέντρωση της νορεπινεφρίνης στο πλάσμα προδικάζει την εξέλιξη της συμπτωματολογίας καθώς, επίσης, και τη νοσηρότητα και τη θνητότητα.<sup>53-55</sup> Η ενεργοποίηση του ΣΝΣ προηγείται αυτής του ΣΡΑΑ και της απελευθέρωσης κυτταροκινών. Όλες μαζί συντελούν στη διατήρηση σταθερής αρτηριακής πίεσης, μέσω αγγειοσυσπασσης, και σταθερής καρδιακής παροχής, μέσω κατακράτησης υγρών και της βοήθειας του νόμου του Starling.<sup>47</sup> Παρόλα αυτά, η αρχική μυοκαρδιακή προσβολή, που επιφέρει την ελάττωση της καρδιακής παροχής, οδηγεί σε αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου αίματος της αριστερής κοιλίας, αύξηση της μυοϊνδιακής τάσης και αποκατάσταση μιας καινούργιας ισορροπίας μυοκαρδιακής σύσπασης με κόστος τις αυξημένες τελοδιαστολικές πιέσεις.<sup>56</sup> Τα φαινόμενα αυτά εισάγουν την καρδιά σε έναν φαύλο κύκλο διαρκούς έκπτωσης της συσταλτικότητας, αύξησης των τελοδιαστολικών όγκων και πιέσεων, καρδιακής υπερτροφίας και διάτασης και έτη περεταίρω αντλητικής ανεπάρκειας.

#### **4 . 4 . 2 . Νευροορμονικές ρυθμίσεις στην καρδιακή ανεπάρκεια**

Η ελάττωση της καρδιακής παροχής στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συνεπάγεται ένδεια αρτηριακού όγκου και κολπική υπέρταση, χαρακτηριστικά κυρίως της συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας, και πυροδοτεί την έναρξη μιας πολύπλοκης σειράς νευροορμονικών αλλαγών.<sup>57</sup> Οι κυριότερες από τις αλλαγές αυτές συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Στα πρώιμα στάδια σοβαρής, οξείας συστολικής ανεπάρκειας, οι αλλαγές αυτές συνίστανται σε αυξημένη αδρενεργική απάντηση, ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και αυξημένη απελευθέρωση βαζοπρεσίνης και ενδοθηλίνης, δρουν δε αντιρροπιστικά, προκειμένου να διατηρήσουν την αιμάτωση σε ζωτικά όργανα.<sup>58</sup> Κατά τη μετάβαση στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, αρκετοί από αυτούς τους



αντιρροπιστικούς μηχανισμούς μπορούν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες επιδράσεις, όπως υπερβολική αγγειοσύσπαση, αυξημένο μεταφορτίο, υπερβολική κατακράτηση άλατος και νερού, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, αρρυθμίες, και άμεσες επιδράσεις στα καρδιακά μυοκύτταρα, οδηγώντας στον κυτταρικό θάνατο ή σε μεταβολές στην έκφραση και στις λειτουργίες των πρωτεϊνών.<sup>45, 59, 60</sup> Αντίθετα, η απελευθέρωση κολπικού (ANP) και εγκεφαλικού (BNP) νατριουρητικού πεπτιδίου, ως απάντηση στην κολπική και κοιλιακή διάταση, αντιτίθεται σε αυτές τις δυσμενείς επιδράσεις, προκαλώντας αγγειοδιαστολή, αυξημένη έκκριση άλατος και νερού και αναστολή της συμπαθητικής δραστηριότητας.<sup>61</sup>

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3 . Βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες απαντήσεις της ανεπαρκούς καρδιάς**

Απόκριση	Βραχυπρόθεσμες Επιδράσεις	Μακροπρόθεσμες Επιδράσεις
Κατακράτηση νερού και άλατος	Αύξηση προφορτίου	Πνευμονική συμφόρηση-οίδημα
Αγγειοσύσπαση	Διατήρηση αρτηριακής πίεσης	Αύξηση μεταφορτίου Επιδείνωση αντλητικής δυσλειτουργίας Αύξηση κατανάλωσης ενέργειας
Συμπαθητική διέγερση	Αύξηση καρδιακής συχνότητας Αύξηση καρδιακής παροχής	Αύξηση κατανάλωσης ενέργειας
Συμπαθητική απευαισθητοποίηση		Διαφύλαξη ενέργειας
Υπερτροφία	Εκφόρτιση μεμονωμένων ιών	Ενεργοποίηση απόπτωσης
Τριχοειδική ανεπάρκεια		Ενεργειακή αστία
Φαινότυπος αργής μυοσίνης		Εξοικονόμηση ενέργειας
Μιτοχονδριακή πυκνότητα	Αρχική αύξηση ικανοποιεί ενεργειακές απαιτήσεις	Τελική μείωση οδηγεί σε ενεργειακή αστία
Παρατεταμένο δυναμικό δράσης		Αύξηση συσταλτικότητας Αύξηση κατανάλωσης ενέργειας
Αύξηση κολλαγόνου	Μείωση διάτασης	Διαταραχή της χάλασης

[Τροποποιημένος από Katz AM : Cardiomyopathy of overload: A major determinant of prognosis in congestive heart failure.

N Engl J Med 1990; 322:100]

Αρκετοί μεσολαβητές ενέχονται στη ρύθμιση του καρδιαγγειακού συστήματος στην καρδιακή ανεπάρκεια. Κάποιοι είναι κυκλοφορούσες ορμόνες (ενδοκρινής επίδραση), κάποιοι δρουν σε γειτονικά κύτταρα διαφορετικού τύπου (παρακρινής επίδραση), ενώ άλλοι εστιάζουν τη δράση τους στο κύτταρο προέλευσης (αυτοκρινής επίδραση).<sup>45</sup> Σε αυτούς περιλαμβάνονται πεπτιδία,

που δρουν κυρίως τοπικά, κοντά στο σημείο παραγωγής τους, όπως η ενδοθηλίνη, οι πεπτιδικοί αυξητικοί παράγοντες (π.χ. TGF-β<sub>1</sub>) και οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες ιντερλευκίνη-1β (IL-1β) και IL-6, και ο παράγων νέκρωσης όγκου-α (TNF-α).<sup>62-73</sup> Αυτοί και άλλοι μεσολαβητές δρουν συντονισμένα με το αυτόνομο νευρικό σύστημα και τις κυκλοφορούσες ορμόνες, για τη ρύθμιση της οργανικής λειτουργίας του καρδιαγγειακού συστήματος.<sup>74</sup> Επιπρόσθετα, πολλοί, αν όχι όλοι, από αυτούς τους μεσολαβητές έχουν επιδράσεις στην αύξηση, στο θάνατο και στο φαινότυπο των καρδιαγγειακών ιστών και μπορούν, με τον τρόπο αυτό, να διαδραματίσουν ένα σημαντικό ρόλο στην αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου και στην εξέλιξη του στην ανεπάρκεια.<sup>75, 76</sup>

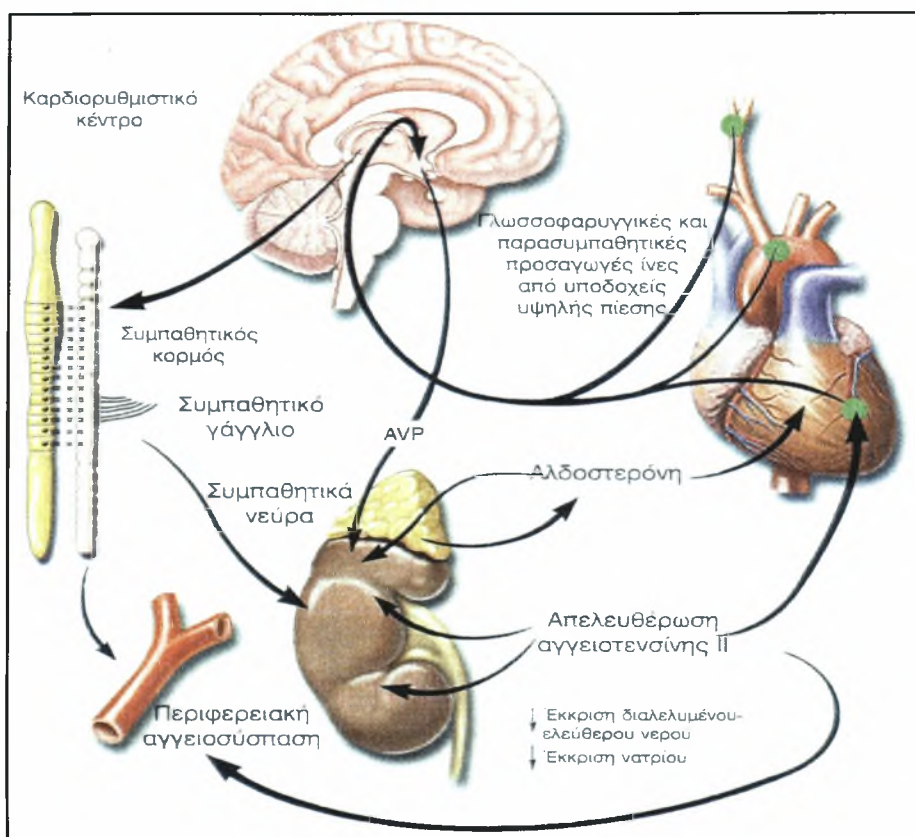
#### 4.5.1. Ενεργοποίηση Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος

Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού (αδρενεργικού) νευρικού συστήματος αποτελεί ορόσημο στην καρδιακή ανεπάρκεια (Εικόνα 2). Μετρήσεις της συγκέντρωσης του αδρενεργικού νευροδιαβιβαστή νοραδρεναλίνη (ή νορεπινεφρίνη [NE]) στο αρτηριακό αίμα παρέχουν έναν αδρό δείκτη της δραστηριότητας αυτού του συστήματος, που είναι κρίσιμο στη φυσιολογική ρύθμιση της καρδιακής απόδοσης.<sup>45</sup> Είναι γνωστό από τη δεκαετία το 1960, ότι σε ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια, η συγκέντρωση της κυκλοφορούσας NE είναι αυξημένη δύο με τρεις φορές πάνω από το αντίστοιχο επίπεδο φυσιολογικών ατόμων και συνοδεύεται από αντίστοιχες αυξήσεις της κυκλοφορούσας ντοπαμίνης και επινεφρίνης.<sup>77</sup> Η τελευταία αντανακλά αυξημένη δραστηριότητα του μυελού των επινεφριδίων. Η μέτρηση της 24ωρης απέκκρισης NE με τα ούρα αποκαλύπτει, επίσης, σημαντικές αυξήσεις σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>78</sup>

Η NE στο πλάσμα μπορεί να είναι αυξημένη, ακόμα και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, και αποτελεί προγνωστικό παράγοντα της θνησιμότητας στην καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>54, 79</sup> Στη διάρκεια συγκρίσιμων επιπέδων άσκησης, πολύ μεγαλύτερες αυξήσεις στην κυκλοφορούσα NE συμβαίνουν σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια από ότι σε φυσιολογικά άτομα, αντανακλώντας πιθανότατα μεγαλύτερη ενεργοποίηση του αδρενεργικού νευρικού συστήματος και στη διάρκεια άσκησης σε αυτούς τους ασθενείς. Η αύξηση της κυκλοφορούσας NE προκαλείται από ένα συνδυασμό αυξημένης απελευθέρωσης NE από τις αδρενεργικές νευρικές απολήξεις στο πλάσμα καθώς και μειωμένης πρόσληψης NE από αυτές.<sup>80</sup> Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια επιδεικνύουν αυξημένη αδρενεργική νευρική εκροή, όπως μετριέται με μικρονευρογραφία του περονιαίου



νεύρου, ενώ το επίπεδο της νευρικής δραστηριότητας συσχετίζεται με τη συγκέντρωση της NE στο πλάσμα. Το επίπεδο της αδρενεργικής νευρικής δραστηριότητας συσχετίζεται, επίσης, άμεσα με τα επίπεδα των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής και δεξιάς κοιλίας. Η συγκέντρωση NE στο στεφανιαίο κόλπο υπερβαίνει την αρτηριακή συγκέντρωση, υποδεικνύοντας αυξημένη αδρενεργική ενεργοποίηση της καρδιάς.



**ΕΙΚΟΝΑ 2. Ενεργοποίηση του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος** Η εκφόρτιση των τασεοϋποδοχών υψηλής πίεσης (κύκλοι) στην αριστερή κοιλία, στον καρωτιδικό κόλπο και στο αορτικό τόξο γεννά προσαγωγά σήματα που διεγείρουν τα καρδιορυθμιστικά κέντρα του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των απαγωγών οδών του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Ενεργοποίηση των νεφρικών συμπαθητικών νεύρων διεγείρει την απελευθέρωση αργινίνης-βασοπρεσίνης (AVP). Η απελευθέρωση αγγειοτενσίνης II προκαλεί περιφερική και νεφρική αγγειοσύσπαση, καθώς και έκκριση αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια. [Τροποποιημένο από Schrier RW, Abraham WT: Hormones and hemodynamics in heart failure. N Engl J Med 1999; 341:577]

Φάρμακα όπως ο  $\alpha_2$ -διεγέρτης μοξονιδίνη (ο οποίος μειώνει την κυκλοφορία των αδρενεργικών νευρικών ώσεων) μειώνουν την NE στο πλάσμα, υποδεικνύοντας ότι ο προσυναπτικός έλεγχος της αδρενεργικής νευρικής δραστηριότητας είναι άθικτος σε ασθενείς

με καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>81, 82</sup> Έχει υποστηριχθεί ότι η αντιμετώπιση με τέτοιους παράγοντες θα μπορούσε να αποδειχθεί χρήσιμη στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>83-86</sup> Ωστόσο, αυτή η γενική θεωρία έχει τεθεί υπό αμφισβήτηση από τα αποτελέσματα μιας μεγάλης κλινικής δοκιμής, στην οποία η μοξονιδίνη σχετιζόταν με σημαντική μείωση της NE στο πλάσμα, αλλά με αύξηση στη νοσηρότητα και στη θνησιμότητα.<sup>87, 88</sup>

Η αυξημένη αδρενεργική ενεργοποίηση έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη εισροή ιόντων  $Ca^{2+}$  μέσα στα μυοκύτταρα, αύξηση στην αποθήκευση και απελευθέρωση  $Ca^{2+}$  από το σαρκοπλασματικό δίκτυο, φωσφορυλίωση και, κατά συνέπεια, μειωμένη αναστολή της SERCA-2 από τη φωσφολαμπάνη, καθώς και μειωμένη συγγένεια πρόσδεσης  $Ca^{2+}$  από την τροπονίνη.<sup>89</sup> Αν και η NE ενισχύει τόσο τη σύσπαση όσο και τη χαλάρωση, οι ενεργειακές ανάγκες του μυοκαρδίου αυξάνονται, γεγονός που θα μπορούσε να εντείνει την ισχαιμία όταν η προσφορά  $O_2$  στην καρδιά είναι περιορισμένη. Η αυξημένη αδρενεργική εκροή από το κεντρικό νευρικό σύστημα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να προκαλέσει κοιλιακή ταχυκαρδία ή ακόμα και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, ιδιαίτερα παρουσία ισχαιμίας του μυοκαρδίου, καθώς και απόπτωση μυοκυττάρων. Επιπρόσθετα στην ενεργοποίηση των  $\beta$ -αδρενεργικών υποδοχέων στην καρδιά, η αυξημένη δραστηριότητα του αδρενεργικού νευρικού συστήματος οδηγεί σε διέγερση των  $\alpha_1$ -αδρενεργικών υποδοχέων του μυοκαρδίου, η οποία προκαλεί την εκδήλωση μιας μέτριας θετικής ινοτρόπου επίδρασης. Η διέγερση των  $\alpha$ -αδρενεργικών υποδοχέων του μυοκαρδίου προκαλεί υπερτροφία των μυοκυττάρων και αλλαγές του φαινοτύπου, που χαρακτηρίζονται από την επανέκφραση ενός εμβρυϊκού γονιδιακού προγράμματος και την επαγωγή πεπτιδικών αυξητικών παραγόντων.<sup>90</sup> Οι  $\alpha_1$ -αδρενεργικοί υποδοχείς έχουν χαμηλή πυκνότητα στην ανθρώπινη καρδιά, ωστόσο, σε αντίθεση με τους  $\beta_1$ -αδρενεργικούς υποδοχείς που υπόκεινται σε αρνητική ρύθμιση, ο αριθμός τους φαίνεται να μην επηρεάζεται στο ανεπαρκές ανθρώπινο μυοκάρδιο.

#### 4 . 5 . 2 . Η καρδιακή νορεπινεφρίνη στην καρδιακή ανεπάρκεια

Η συγκέντρωση της NE στον κολπικό και κοιλιακό ιστό ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι ιδιαίτερα χαμηλή.<sup>78</sup> Το καρδιακό περιεχόμενο σε NE, όπως προσδιορίζεται από ενδομυοκαρδιακές βιοψίες, συσχετίζεται άμεσα με το κλάσμα εξώθησης και αντιστρόφως ανάλογα από τη συγκέντρωση της επινεφρίνης στο πλάσμα. Τα τοπικά καρδιακά αποθέματα NE δεν φαίνεται να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην εγγενή συστολική κατάσταση του καρδιακού μυός. Ωστόσο, η μείωσή τους αντιπροσωπεύει εξάλειψη του αδρενεργικού

νευροδιαβιβαστή στις αδρενεργικές νευρικές απολήξεις και, ως συνέπεια, η απόκριση στην ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος παρουσιάζεται αμβλυμένη.<sup>91, 92</sup>

Ο μηχανισμός, που είναι υπεύθυνος για την εξάλειψη της καρδιακής ΝΕ στη σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, δεν είναι σαφής. Μπορεί να είναι ένα φαινόμενο «εξάντλησης», προκαλούμενο από παρατεταμένη αδρενεργική ενεργοποίηση των καρδιακών αδρενεργικών νευρών στην καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>45</sup> Έχουν ενοχοποιηθεί η μείωση στη δραστηριότητα της υδροξυλάσης της τυροσίνης, η οποία καταλύει το ρυθμιστικό βήμα στη βιοσύνθεση της ΝΕ, και η ελάττωση του ρυθμού με τον οποίο τα νοραδρενεργικά κυστίδια μπορούν να προσλάβουν ντοπαμίνη. Σε ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια, η μετα-ιωδο-βενζυλ-γουανιδίνη (MIBG) σεσημασμένη με ιώδιο-131, ένα ραδιοφάρμακο που προσλαμβάνεται από τις αδρενεργικές νευρικές απολήξεις, δεν προσλαμβάνεται φυσιολογικά, υποστηρίζοντας ότι η επαναπρόσληψη ΝΕ διαταράσσεται στην καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>93, 94</sup> Χορήγηση μετοπρολόλης στους ασθενείς αυτούς, είχε ως αποτέλεσμα τη διόρθωση της πρόσληψης MIBG.<sup>95</sup>

#### **4 . 6 . Το αντανακλαστικό πίεσης-αδρενεργικής εκροής στην καρδιακή ανεπάρκεια**

Η αυξημένη αδρενεργική δραστηριότητα στην καρδιακή ανεπάρκεια οφείλεται, εν μέρει, σε ανώμαλο έλεγχο του αντανακλαστικού πίεσης-αδρενεργικής εκροής από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Η αποφόρτιση των υποδοχέων υψηλής πίεσης, που βρίσκονται στην αριστερή κοιλία, στον καρωτιδικό κόλπο και στο αορτικό τόξο, γεννά προσαγωγά σήματα που διεγείρουν τα καρδιορυθμιστικά κέντρα στον εγκέφαλο και ενεργοποιούν τις απαγωγές οδούς του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (Εικόνα 2). Το ΣΝΣ είναι ο βασικός ρυθμιστής της νευρο-χυμικής αγγειοσυσπαστικής απόκρισης στην αρτηριακή υποπλήρωση. Η ενεργοποίηση των νεφρικών συμπαθητικών νευρών διεγείρει την απελευθέρωση της αργινίνης-βαζοπρεσίνης (ΑVP) και προκαλεί περιφερική και νεφρική αγγειοσύσπαση, όπως ακριβώς και η αγγειοτενσίνη II.<sup>96, 97</sup> Συσπά, δηλαδή, τα αιμοφόρα αγγεία και διεγείρει την απελευθέρωση αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια, αυξάνοντας τη σωληναριακή επαναπορρόφηση νατρίου.<sup>45, 98</sup>

Κατά την πειραματική πρόκληση καρδιακής ανεπάρκειας σε ζώα, η απόφραξη της καρωτίδας προκάλεσε την εκδήλωση μιας αμβλυμένης αντανακλαστικής απόκρισης της καρδιακής συχνότητας, της αρτηριακής πίεσης και της αγγειακής αντίστασης.<sup>99-101</sup> Η πιθανότητα ελαττωματικού αδρενεργικού ελέγχου της καρδιακής συχνότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχει μελετηθεί, παρατηρώντας τις αντανακλαστικές αιμοδυναμικές

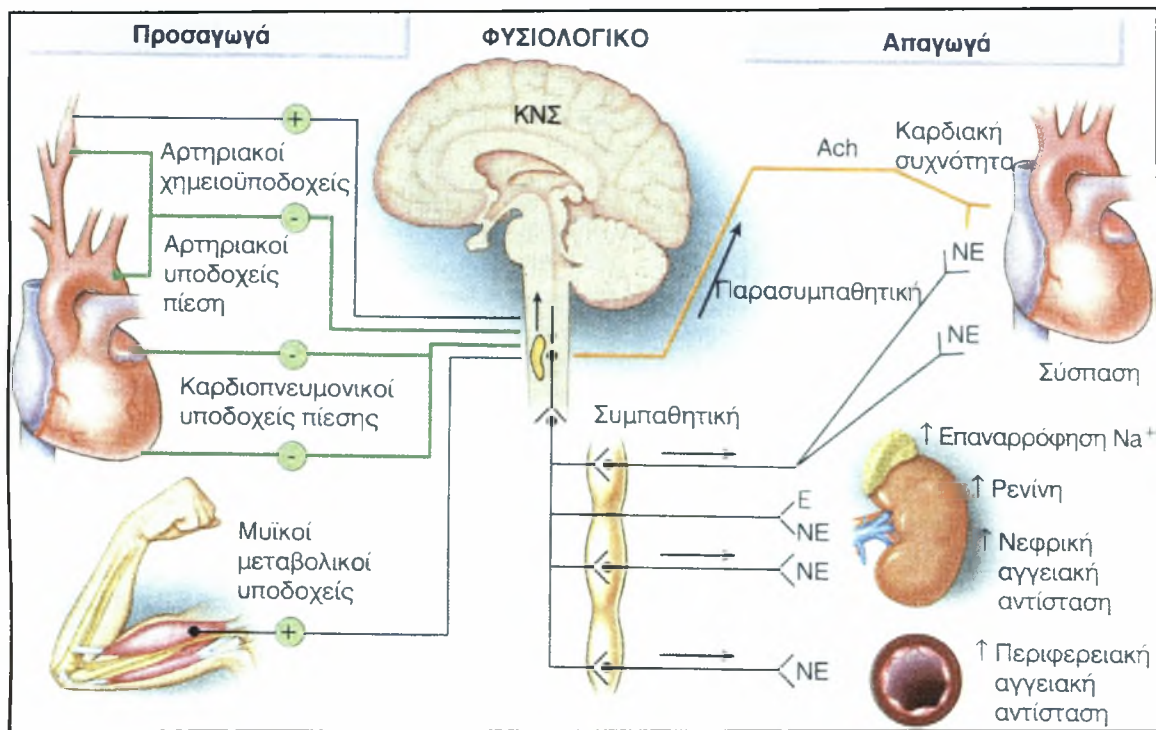
αποκρίσεις σε διεγέρσεις όπως η δοκιμασία κατακόρυφης ανάκλισης και η επαγόμενη από αγγειοδιαστολέα υπόταση.<sup>102-105</sup> Αν και οι μεταβολές στη μέση αρτηριακή πίεση, που παρατηρήθηκαν σε απόκριση σε αγγειοδιαστολείς, ήταν παρόμοιες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σε φυσιολογικά άτομα, οι μεταβολές στην καρδιακή συχνότητα μετά τους αγγειοδιαστολείς, συσχετίζονταν σημαντικά με τις αλλαγές στη συγκέντρωση της κυκλοφορούσας NE και με το άθροισμα κυκλοφορούσας NE και επινεφρίνης. Σε φυσιολογικά άτομα, τόσο η καρδιακή συχνότητα όσο και οι συγκεντρώσεις της NE αυξήθηκαν, ενώ σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, στους οποίους τα επίπεδα των κατεχολαμινών σε ηρεμία ήταν ήδη μειωμένα, η καρδιακή επιτάχυνση ήταν αμβλυμένη και η συγκέντρωση της NE δεν αυξήθηκε φυσιολογικά. Παρόμοια, στη διάρκεια κατακόρυφης κλίσης, οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια επέδειξαν μια άμβλυνση των φυσιολογικών αυξήσεων στην NE του πλάσματος και στην αγγειακή αντίσταση του αντιβραχίου.<sup>106</sup> Κάποιοι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια απαντούν με μεγάλη μείωση στην αρτηριακή πίεση στη διάρκεια της κλίσης, ανάλογη με αυτή που παρατηρείται στην ιδιοπαθή ορθοστατική υπόταση.<sup>107</sup>

#### **4.7. Οι κολπικοί τασεοϋποδοχείς στην καρδιακή ανεπάρκεια**

Ο ανώμαλος έλεγχος του αντανακλαστικού πίεσης της κυκλοφορίας συμβάλλει επίσης στη μειωμένη ικανότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια να εκκρίνουν NaCl και νερό. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η αυξημένη πίεση στον αριστερό κόλπο διεγείρει τους κολπικούς υποδοχείς τάσης (Εικόνα 3). Η αυξημένη δραστηριότητα τόσο των μυελινομένων όσο και των μη-μυελινομένων (ίνες-C) προσαγωγών ινών αναστέλλει την απελευθέρωση της αντιδιουρητικής ορμόνης, αυξάνοντας με τον τρόπο αυτό την έκκριση νερού, η οποία με τη σειρά της μειώνει τον όγκο του πλάσματος, αποκαθιστώντας έτσι την πίεση στον αριστερό κόλπο στο φυσιολογικό. Επιπρόσθετα, η ενισχυμένη ενεργοποίηση των υποδοχέων τάσης του αριστερού κόλπου καταστέλλει τη νεφρική προσαγωγό συμπαθητική νευρική δραστηριότητα, κι αυξάνει τη νεφρική ροή του αίματος και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, ενισχύοντας έτσι την ικανότητα του νεφρού να μειώσει τον όγκο του πλάσματος. Με την παρατεταμένη αύξηση της πίεσης στον αριστερό κόλπο στην καρδιακή ανεπάρκεια, υπάρχει απευαισθητοποίηση των κολπικών (και αρτηριακών) υποδοχέων πίεσης (Εικόνα 4). Αυτή η απευαισθητοποίηση μπορεί να είναι υπεύθυνη για τα ακατάλληλα υψηλά επίπεδα στο πλάσμα της αντιδιουρητικής ορμόνης στη σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια και μπορεί να συμβάλει στη



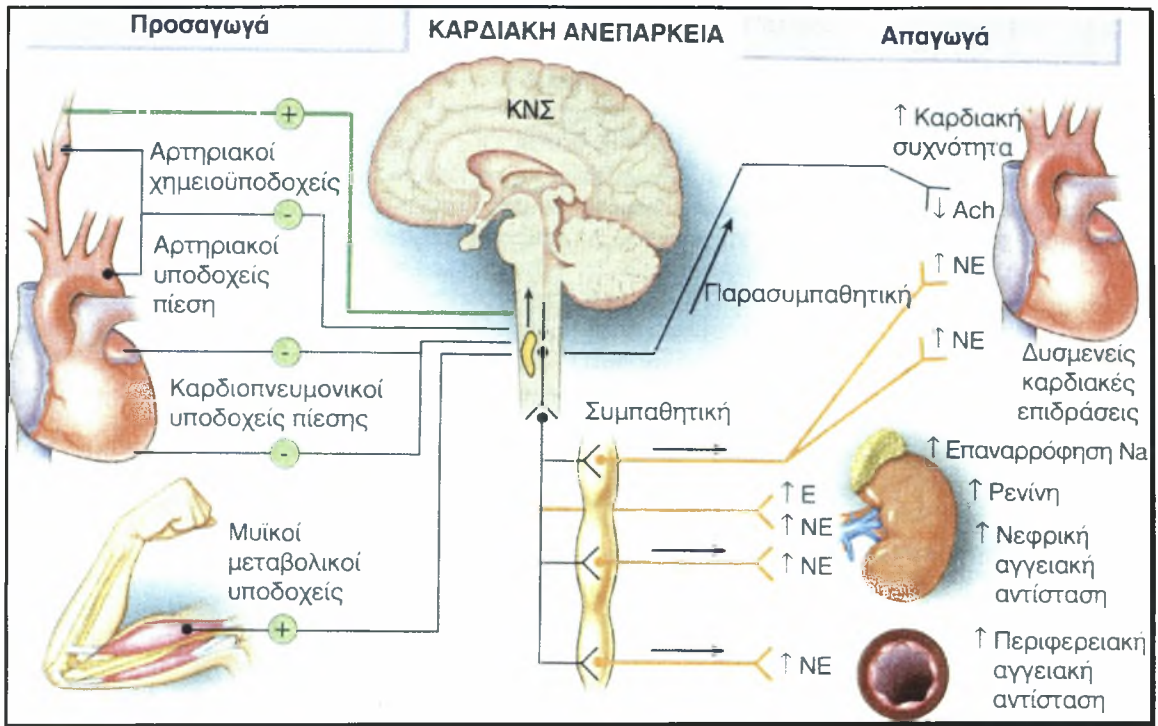
νεφρική αγγειοσύσπαση, στο περιφερειακό οίδημα, στον ασκίτη και στην υπονατριάιμια, χαρακτηριστικά αυτής της κατάστασης.



**ΕΙΚΟΝΑ 3. Το σύστημα αυτόνομης εκροής υπό φυσιολογικές συνθήκες**

[Τροποποιημένο από Braunwald: Καρδιολογία. 7<sup>η</sup> έκδοση, ©2005]

Με τη ΧΚΑ και τη συνακόλουθη διάταση της καρδιάς και μειωμένη ευαισθησία των καρδιακών υποδοχέων, η αντανακλαστική αναστολή της αδρενεργικής δραστηριότητας εξαφανίζεται. Η αδρενεργική καθοδήγηση στο περιφερειακό αγγειακό πεδίο και στον επινεφριδικό μυελό ενισχύεται, συμβάλλοντας στην κατάσταση αγγειοσύσπασης, ταχυκαρδίας και κατακράτησης νατρίου. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η αμβλυμένη ανταπόκριση του αντανακλαστικού πίεσης σχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα της  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPάσης}$  στους υποδοχείς τάσης. Οι καρδιακές γλυκοσίδες, οι οποίες αναστέλλουν την  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPάση}$ , μπορούν μερικώς να διορθώσουν την ανωμαλία αυτή. Αυτή η ικανότητα της δακτυλίτιδας να διορθώνει τη λειτουργία του αντανακλαστικού πίεσης και να καταστέλλει την αδρενεργική δραστηριότητα, μπορεί να διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην κλινική της δραστηριότητα. Το μονοξείδιο του αζώτου [NO] αυξάνει επίσης την ευαισθησία του αντανακλαστικού πίεσης, ενώ η αγγειοτενσίνη-II τη μειώνει.<sup>108</sup>



**ΕΙΚΟΝΑ 4. Μηχανισμοί γενικευμένης συμπαθητικής ενεργοποίησης και παρασυμπαθητικής απόσυρσης στην καρδιακή ανεπάρκεια**

[Τροποποιημένο από Braunwald: Καρδιολογία. 7<sup>η</sup> έκδοση, ©2005]

#### 4.8. Πρωτεΐνη G, αδενυλική κυκλάση και β-αδρενεργικοί υποδοχείς

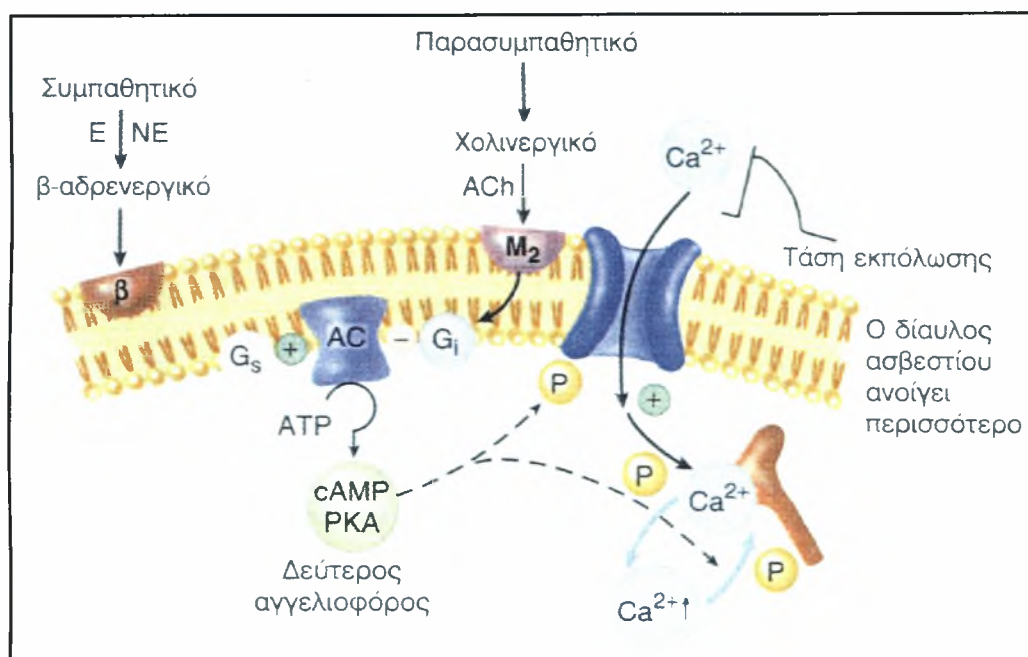
Οι πρωτεΐνες G διαδραματίζουν ένα κρίσιμο ρόλο στη σύζευξη υποδοχέων, περιλαμβάνοντας τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς, σε ένζυμα τελεστές όπως η αδενυλική κυκλάση. Τα καρδιακά κύτταρα περιέχουν τουλάχιστον τρεις τύπους πρωτεϊνών G:

(1) **G<sub>s</sub>** η οποία μεσολαβεί στη διέγερση της αδενυλικής κυκλάσης και έτσι προκαλεί μια αύξηση στην ενδοκυτταρική κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη [cAMP], η οποία με τη σειρά της διεγείρει την εισροή ιόντων Ca<sup>2+</sup> στα μυοκύτταρα, μέσω των καναλιών Ca<sup>2+</sup> στη σαρκοπλασματική μεμβράνη, και επιταχύνει την πρόσληψη Ca<sup>2+</sup> από το σαρκοπλασματικό δίκτυο (Εικόνα 5),

(2) **G<sub>i</sub>** η οποία μεσολαβεί στην αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης και έχει τις αντίθετες επιδράσεις στις μετακινήσεις του Ca<sup>2+</sup> (Εικόνα 5), και



(3) **Gq** η οποία μεσολαβεί στη διέγερση της φωσφολιπάσης C, οδηγώντας έτσι σε μια ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C [PKC] από αρκετούς υποδοχείς, που γενικά σχετίζονται με την υπερτροφία των μυοκυττάρων, περιλαμβάνοντας αυτούς για την αγγειοτενσίνη II, τους α-αδρενεργικούς υποδοχείς για τη NE και την ενδοθηλίνη.



### ΕΙΚΟΝΑ 5. Προτεινόμενος μηχανισμός ενεργοποίησης του β-αδρενεργικού υποδοχέα

Η σύνδεση επινεφρίνης (E) ή νορ-επινεφρίνης (NE) με τον β-υποδοχέα (β) συνεπάγεται σύνδεση με την αδενυλική κυκλάση (AC), μετά από ενεργοποίηση της ευωδωτικής μορφής ( $G_s$ ) της πρωτεΐνης G. Ακολουθεί ο σχηματισμός του δεύτερου αγγελιοφόρου, της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) από τριφωσφορική (ATP), η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A (PKA), προς φωσφορυλίωση των διαύλων ασβεστίου και είσοδο ιόντων ασβεστίου ( $Ca^{2+}$ ), που θεωρούνται ο τρίτος αγγελιοφόρος και πυροδοτούν τη θετική ινότροπη, χρονότροπη και δρομότροπη απάντηση. Η δραστηριότητα της αδενυλικής κυκλάσης μειώνεται από τη διέγερση του μουσκαρινικού υποδοχέα  $M_2$  από την ακετυλοχολίνη (ACh), μέσω της ανασταλτικής μορφής ( $G_i$ ) της πρωτεΐνης G, οδηγώντας στα αντίθετα ακριβώς αποτελέσματα.

[Τροποποιημένο από Braunwald: Καρδιολογία. 7<sup>η</sup> έκδοση, ©2005]

Η διατακτική μυοκαρδιοπάθεια σχετίζεται με μια αύξηση στην δραστηριότητα και στα πρωτεϊνικά επίπεδα της  $G_i$  στον καρδιακό μυ, η οποία φαίνεται να τελείται στο μεταμεταφραστικό επίπεδο. Η  $G_s$  παρουσιάζεται φυσιολογική στο ανεπαρκούν ανθρώπινο μυοκάρδιο. Ωστόσο, οι λειτουργικές συνέπειες μιας αυξημένης δραστηριότητας  $G_i$  δεν έχουν ακόμα διευκρινισθεί. Σε ποντίκια, η ειδική για την καρδιά υπερέκφραση της  $G_s$  οδήγησε σε καρδιακή ανεπάρκεια, που σχετιζόταν με απόπτωση των καρδιακών μυοκυττάρων και με

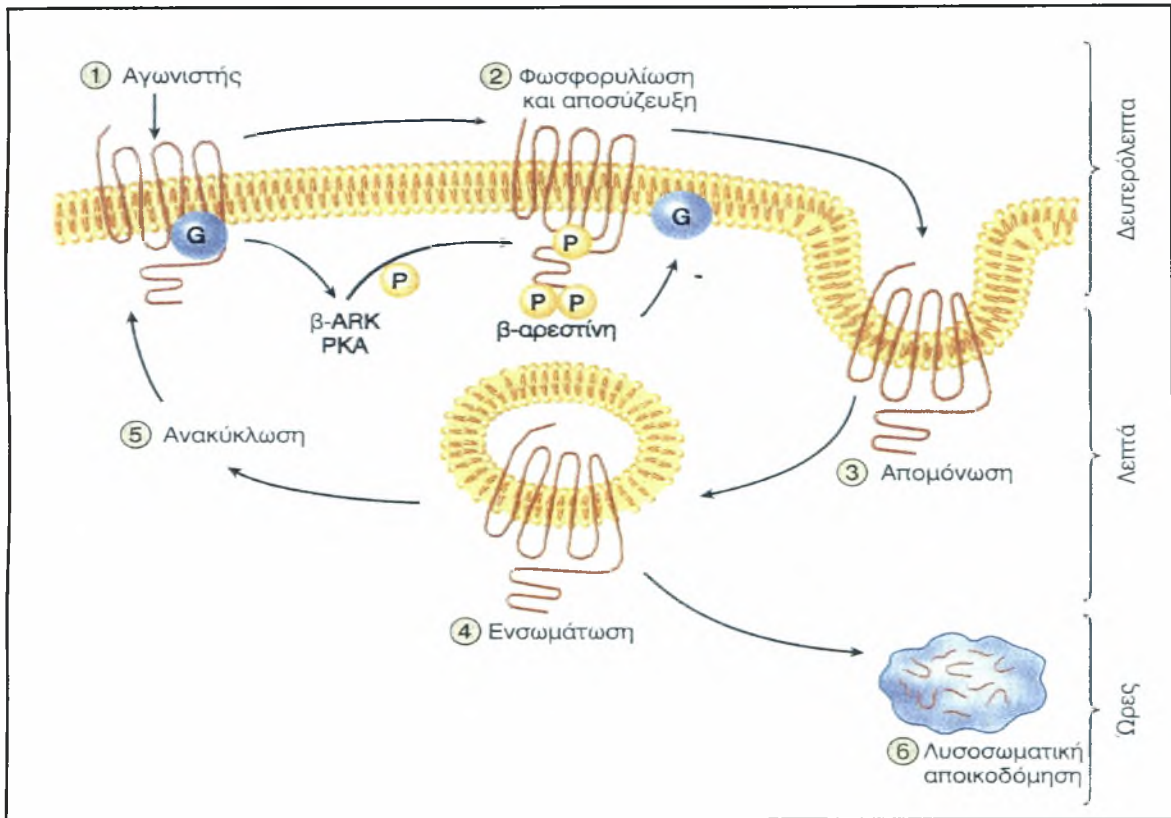
μυοκαρδιακή ίνωση και υπερτροφία. Ποντίκια με υπερέκφραση της καρδιακής G<sub>q</sub> εμφάνισαν υπερτροφία του μυοκαρδίου, που σχετιζόταν με απόπτωση των μυοκυττάρων. Συνεπώς, οι συζευγμένοι στις G<sub>s</sub> και G<sub>q</sub> υποδοχείς διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπερτροφίας και της ανεπάρκειας του μυοκαρδίου.<sup>109</sup>

Η αριστερή κοιλία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζει σημαντική μείωση στο περιεχόμενο σε NE, στην πυκνότητα των β-αδρενεργικών υποδοχέων, στην από ισοπροτερενόλη εκλυόμενη διέγερση της αδενυλικής κυκλάσης και στην συστολική απόκριση σε β-αδρενεργικούς διεγέρτες.<sup>110</sup> Πιστεύεται ότι η αρνητική ρύθμιση των β-αδρενεργικών υποδοχέων πυροδοτείται από τα αυξημένα επίπεδα της NE στην περιοχή του υποδοχέα. Σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, η μείωση αυτή στην πυκνότητα του υποδοχέα είναι ανάλογη προς τη σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας και αφορά στους β<sub>1</sub>, αλλά όχι στους β<sub>2</sub>-υποδοχείς, μειώνοντας έτσι την αναλογία β<sub>1</sub>/β<sub>2</sub> υποδοχέων.<sup>111</sup> Ο β<sub>2</sub>-υποδοχέας, αν και δεν ρυθμίζεται αρνητικά, υπόκειται σε μερική «αποσύζευξη» από την αδενυλική κυκλάση.<sup>112</sup> Σε απομονωμένα καρδιακά μυοκύτταρα, η προαποπτωτική επίδραση της διέγερσης του β-αδρενεργικού υποδοχέα επιτελείται από τον β<sub>1</sub>-υπότυπο του υποδοχέα, ενώ ο β<sub>2</sub>-υπότυπος ασκεί μια αντιαποπτωτική επίδραση. Αν και αυτή η παρατήρηση θα μπορούσε να οδηγήσει στην πρόβλεψη ότι η κλινικά β<sub>1</sub>-επιλεκτική αναστολή θα ήταν ανώτερη της μη-επιλεκτικής αναστολής στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας, αυτή η ανωτερότητα δεν έχει παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές, αντανακλώντας πιθανότητα άλλες δυσμενείς δράσεις του β<sub>2</sub>-υπότυπου, όπως η διευκόλυνση της απελευθέρωσης NE από τους προσυναπτικούς συμπαθητικούς νευρώνες.<sup>113</sup>

Σε μυοκάρδιο από ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια το επίπεδο του mRNA του β<sub>1</sub>-αδρενεργικού υποδοχέα μειώνεται, δεικνύοντας ότι στην αρνητική ρύθμιση των β<sub>1</sub>-αδρενεργικών υποδοχέων συμμετέχει μείωση στη σύνθεση του υποδοχέα, ενώ το επίπεδο του mRNA του β<sub>2</sub>-αδρενεργικού υποδοχέα δε μεταβάλλεται. Επιπρόσθετα, υπάρχουν αυξήσεις στην έκφραση της κινάσης του β-αδρενεργικού υποδοχέα (βARK) και στο επίπεδο του mRNA στο ανεπαρκές ανθρώπινο μυοκάρδιο. Η βARK είναι ένα ένζυμο, που φωσφορυλιώνει τόσο τους β<sub>1</sub> όσο και του β<sub>2</sub>-αδρενεργικούς υποδοχείς και διαδραματίζει έναν κεντρικό ρόλο στην αποσύζευξη του υποδοχέα από την G πρωτεΐνη του (Εικόνα 5). Η αυξημένη δραστηριότητα της βARK μπορεί να συμβάλει στην αποσύζευξη τόσο των β<sub>1</sub> όσο και των β<sub>2</sub>-αδρενεργικών υποδοχέων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε μυοκάρδιο από ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου, σε σύγκριση με ιστό μάρτυρα από ασθενείς χωρίς ανεπάρκεια, το επίπεδο του mRNA της κινάσης του β-αδρενεργικού υποδοχέα (β-ARK) είναι αυξημένο, ενώ το επίπεδο του mRNA του β<sub>1</sub>-

αδρενεργικού υποδοχέα είναι μειωμένο. Το γεγονός αυτό οδηγεί όχι μόνο σε μείωση στη μεταγραφή νέων  $\beta_1$ -αδρενεργικών υποδοχέων αλλά επίσης σε αυξημένη φωσφορυλίωση των υποδοχέων, οδηγώντας σε απευαισθητοποίηση και αποικοδόμηση των υποδοχέων (Εικόνα 5). Η αρνητική ρύθμιση των  $\beta_1$ -υποδοχέων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να αναστραφεί με τη χορήγηση μετοπρολόλης.<sup>114</sup>

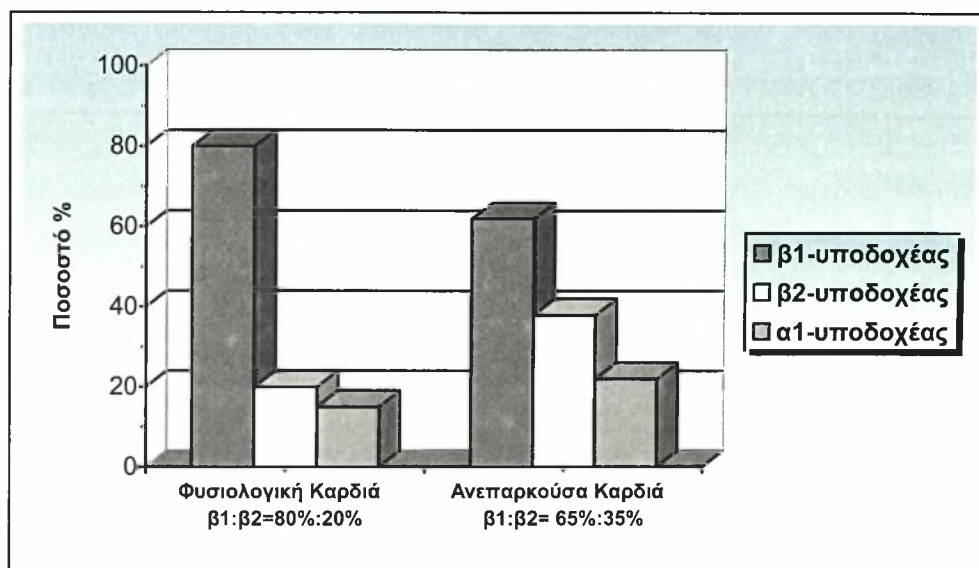


**ΕΙΚΟΝΑ 5. Μηχανισμοί απευαισθητοποίησης και ενσωμάτωσης του  $\beta$ -αδρενεργικού υποδοχέα.**  $\beta$ -ARK= Κινάση  $\beta$ -αδρενεργικού υποδοχέα, PKA=πρωτεϊνική κινάση A

[Τροποποιημένο από Braunwald: Καρδιολογία. 7<sup>η</sup> έκδοση, ©2005]

Οι  $\beta_1$ -αδρενεργικοί υποδοχείς αντιπροσωπεύουν το 77-80% των υποδοχέων στο φυσιολογικό μυοκαρδιακό κύτταρο, ενώ οι  $\beta_2$ -υποδοχείς μόνο το 20-23%.<sup>111</sup> Στην καρδιακή ανεπάρκεια, η υπερβολική έκθεση των  $\beta_1$ -υποδοχέων στις κυκλοφορούσες κατεχολαμίνες, έχει ως συνέπεια την έναρξη ενός φαινομένου αυτοφαγοκυττάρωσης αυτών, την καλούμενη “εσωτερίκευση” ή “ενσωμάτωση” του  $\beta_1$ -αδρενεργικού υποδοχέα.<sup>110</sup> Το φαινόμενο αυτό, που στα αρχικά στάδια καρδιακής ανεπάρκειας θεωρείται αναστρέψιμο, οδηγεί σε σαφή μείωση του αριθμού των

ενεργών  $\beta_1$ -υποδοχέων της μεμβράνης του καρδιακού κυττάρου, άρα σε τροποποίηση της αναλογίας  $\beta_1/\beta_2/\alpha_1$ -υποδοχέων, καθώς ο αριθμός των  $\beta_2$ -υποδοχέων μένει σταθερός, ενώ ο αντίστοιχος των  $\alpha_1$ -υποδοχέων αυξάνεται ελαφρώς (Εικόνα 6).<sup>112</sup>



ΕΙΚΟΝΑ 6 . Αλλαγές στις πυκνότητες των υποδοχέων στην καρδιακή ανεπάρκεια

#### 4.9. Γενετικός πολυμορφισμός και καρδιακή ανεπάρκεια

Γενετικές διαφορές, που σχετίζονται με πολυμορφισμούς και μεταλλάξεις των  $\beta$ - και  $\alpha$ -αδρενεργικών υποδοχέων, έχει αποδειχθεί ότι συμβάλουν στην παθοφυσιολογία της μυοκαρδιακής ανεπάρκειας.<sup>115-120</sup> Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με έναν πολυμορφισμό Thr σε Ile στο αμινοξύ 164 του  $\beta_2$ -υποδοχέα, εμφανίζουν μείωση στη λειτουργία του υποδοχέα, που σχετίζεται με δυσμενή επίδραση στην επιβίωσή τους.<sup>121</sup> Παρόμοια, μαύροι ασθενείς με πολυμορφισμό στον  $\beta_1$ -υποδοχέα, που συνεπάγεται αυξημένη λειτουργία του, σε συνδυασμό με πολυμορφισμό στον  $\alpha_2$ -υποδοχέα, που έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη λειτουργία, βρέθηκαν να έχουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>115</sup>

Γενετικός πολυμορφισμός του  $\beta_1$ -αδρενεργικού υποδοχέα φαίνεται πως είναι υπεύθυνος και για τα επίπεδα της συχνότητας ηρεμίας τόσο σε φυσιολογικούς ανθρώπους όσο και σε υπερτασικούς. Η ομάδα του Ranade εντόπισε πολυμορφισμό που αφορούσε αλλαγή της γλυκίνης από σερίνη στη θέση 49 του  $\beta_1$ -αδρενεργικού υποδοχέα (ser49-to-gly ή



απλούστερα S49G) και σχετιζόταν με ρύθμιση της καρδιακής συχνότητας ηρεμίας.<sup>122</sup> Οι ομοζυγώτες στη σερίνη εμφάνιζαν τα υψηλότερα επίπεδα καρδιακής συχνότητας ηρεμίας σε σχέση με όλους τους υπόλοιπους γενετικούς συνδυασμούς. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώθηκε από την ομάδα του Wilk με γονιδιακή σάρωση σε 1000 καυκάσιους και 1000 αφρο-αμερικανούς εθελοντές υπερτασικούς ασθενείς και εντόπισε τη γονιδιακή αυτή αλλαγή στο χρωμόσωμα 4.<sup>123</sup>

#### 4 . 10 . Απόσυρση της αδρενεργικής υποστήριξης στην ανεπαρκούσα καρδιά

Η σημαντικότητα του αδρενεργικού νευρικού συστήματος στη διατήρηση της κοιλιακής συσταλτικότητας, όταν η μυοκαρδιακή λειτουργία είναι κατεσταλμένη, επιδεικνύεται από τις επιδράσεις της αδρενεργικής αναστολής. Η οξεία φαρμακολογική αναστολή του αδρενεργικού νευρικού συστήματος μπορεί να προκαλέσει όξυνση της καρδιακής ανεπάρκειας και της κατακράτησης νατρίου και νερού. Η οξεία χορήγηση β-αναστολέων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχει ως αποτέλεσμα μειώσεις τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική μυοκαρδιακή λειτουργία.<sup>124</sup> Παρά τα μακροχρόνια ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας με β-αναστολείς σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, θα πρέπει να δίδεται προσοχή στη χρήση αυτών των παραγόντων, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας, και σε ασθενείς στους οποίους η καρδιακή ανεπάρκεια είναι σοβαρή ή πρόσφατης εκδήλωσης.<sup>125</sup> Εξαιτίας της εξάλειψης των καρδιακών αποθεμάτων NE και της απευαισθητοποίησης της μετασυναπτικής οδού του β-αδρενεργικού υποδοχέα, η ικανότητα του μυοκαρδίου να παράγει cAMP μειώνεται. Κατά συνέπεια, η ανεπαρκής καρδιά χάνει έναν σημαντικό αντιρροπιστικό μηχανισμό.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η αρνητική ρύθμιση των μετασυναπτικών β-αδρενεργικών υποδοχέων στον φλεβόκομβο συμβάλλει στη μείωση της χρονοτρόπου επίδρασης στην άσκηση.<sup>126</sup> Παρόμοια, η θετική ινοτρόπος απόκριση στην έγχυση δοβουταμίνης (β-αδρενεργικού διεγέρτη) είναι μειωμένη. Ο βαθμός της μείωσης τόσο των χρονοτρόπων όσο και των θετικών ινοτρόπων αποκρίσεων στην αδρενεργική διέγερση συσχετίζεται με το επίπεδο της βασικής αδρενεργικής ενεργοποίησης, όπως αντανακλάται από τη συγκέντρωση της NE στο πλάσμα.<sup>127, 128</sup>

#### 4.11. Παρασυμπαθητική δυσλειτουργία στην καρδιακή ανεπάρκεια

Η καρδιακή διάταση, με ή χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια, σχετίζεται με σημαντικές διαταραχές της παρασυμπαθητικής λειτουργίας. Η παρασυμπαθητική καταστολή του αυτοματισμού του φλεβοκόμβου είναι σημαντικά μειωμένη στην καρδιακή ανεπάρκεια. Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια επιδεικνύουν μικρότερη επιβράδυνση της καρδιακής συχνότητας για οποιαδήποτε δεδομένη αύξηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης από ότι τα φυσιολογικά άτομα. Η ευαισθησία του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων, το οποίο εξαρτάται ιδιαίτερα από τη παρασυμπαθητική εκροή, αναφέρθηκε ήδη ότι μειώνεται σημαντικά στην καρδιακή ανεπάρκεια. Μετρήσεις της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας, η οποία έμμεσα αντανακλά τη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, έδειξαν ότι η παρασυμπαθητική δραστηριότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι διαταραγμένη, τόσο σε ηρεμία όσο και σε απόκριση στην άσκηση.<sup>126</sup>

#### 4.12. Κοιλιακή Αναδιαμόρφωση

Κατά τη διάρκεια της αρχικής διάτασης, ο οργανισμός επιστρατεύει διάφορους μηχανισμούς προκειμένου να εξισορροπήσει την τοιχωματική τάση, όμως αυτοί προοδευτικά εξασθενούν και επικρατεί προοδευτική μυοϊνδιακή διολίσθηση και περεταίρω μυοκαρδιακή διάταση, διαδικασία γνωστή ως κοιλιακή αναδιαμόρφωση. Η αναδιαμόρφωση είναι ο βασικότερος μηχανισμός που ευθύνεται για την επιδείνωση της μυοκαρδιακής βλάβης στη ΧΚΑ. Περιλαμβάνει την υπερτροφία και την απόπτωση των μυοκυττάρων, την υποστροφή του μοριακού φαινοτύπου προς έκφραση εμβρυϊκών γονιδίων και πρωτεϊνών, και αλλαγές στη σύσταση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας.<sup>60</sup> Η ενεργοποίηση του ΣΝΣ θεωρείται υπεύθυνη για την εξέλιξη της κοιλιακής αναδιαμόρφωσης και οδηγεί σε εξασθένηση της λειτουργίας του β-αδρενεργικού υποδοχέα, σε μυοκυτταρική ίνωση και νέκρωση και ίνωση της εξωκυττάριας ουσίας. Η καρδιακή ίνωση, όχι μόνο ελαττώνει την ευενδοτότητα των καρδιακών κοιλοτήτων, επιτείνοντας τη διαστολική δυσλειτουργία, αλλά αποτελεί και το υπόστρωμα της ανώμαλης ηλεκτρικής δραστηριότητας, που γεννά τις δυνητικά θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.<sup>129, 130</sup>



## 5 . ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

### 5 . 1 . Η εξέλιξη στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας τις τελευταίες δεκαετίες

Η ιστορική αναδρομή στη θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου της ΧΚΑ αντικατοπτρίζει την πολυπλοκότητα της νόσου και την εξέλιξη στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της με το πέρασμα του χρόνου. Στο παρελθόν η φαρμακευτική αγωγή κατευθυνόταν προς την ανακούφιση από τα οιδήματα και τη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων. Τα τελευταία χρόνια η θεραπευτική προσέγγιση στοχεύει στην αναστολή της υφιστάμενης νευροορμονικής διέγερσης και στην αναστροφή της αναδιαμόρφωσης της αριστεράς κοιλίας.

Η σύγχρονη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΧΚΑ περιλαμβάνει τα διουρητικά, τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (Α-ΜΕΑ), τους β-αναστολείς και - στην περίπτωση λειτουργικής κλάσης ΝΥΗΑ ΙΙΙ-ΙV- τους ανταγωνιστές της αλδοστερόνης.<sup>10, 11, 131</sup>

### 5 . 2 . Διουρητικά

Τα πρώτα θεωρητικά μοντέλα καρδιακής ανεπάρκειας, που αναπτύχθηκαν από το 1940-1960, εστίασαν στην κατακράτηση ύδατος και στο αιμοδυναμικό προφίλ, κάνοντας τα διουρητικά τον πρωτεργάτη της τότε συντηρητικής θεραπείας. Στη σημερινή εποχή τα διουρητικά χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του ασθενούς από την υπερφόρτωση κατά την πνευμονική συμφόρηση και τα περιφερικά οιδήματα.<sup>10, 11, 131</sup> Πρέπει, όμως, να τονιστεί ότι δεν υπάρχουν μελέτες επιβίωσης, που να στοιχειοθετούν αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με ΧΚΑ από τη λήψη διουρητικών.

### 5 . 3 . Θετικοί ινότροποι παράγοντες

Υπήρξε στο παρελθόν η πεποίθηση ότι οι ινότροποι παράγοντες ήταν απαραίτητοι, αντισταθμιστικά στην έκπτωση της συσταλτικότητας της ανεπαρκούς καρδιάς.<sup>132-138</sup> Είναι γεγονός ότι έχουν θέση στην οξεία απορρύθμιση της καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά η χρόνια χορήγησή τους έχει αποδειχθεί ουδέτερη έως επιβλαβής για τους ασθενείς, παρά την παροδική συμπτωματική βελτίωση, που επιφέρουν.<sup>139-149</sup> Μερικοί από τους ινότροπους παράγοντες, που δοκιμάστηκαν ανεπιτυχώς στη θεραπεία της ΧΚΑ είναι η **ξαμοτερόλη**, η **μιλρινόνη**, η

ενοξιμόνη, η φλοσεκινάνη, η βεσναρινόνη, η πιμομπεντάνη και η ιμποπαμίνη. Όλοι τους ανεξαιρέτως επέφεραν αύξηση της θνησιμότητας της νόσου.<sup>139, 150-155</sup>

Σε αντίθεση με τους υπόλοιπους ινότροπους παράγοντες, οι καρδιακές γλυκοσίδες (διγοξίνη-διγίτοξίνη) δεν έχουν επιβλαβείς συνέπειες στη θνητότητα και στη νοσηρότητα της ΧΚΑ. Αυτό οφείλεται στο ότι δρουν κυρίως μπλοκάροντας τις νευροορμονικές οδούς διέγερσης, παρά ως ινότροποι παράγοντες.<sup>156</sup> Συνιστώνται απόλυτα για τους ασθενείς με ΧΚΑ, που επιπλέκονται από κολπική μαρμαρυγή, αλλά ο ρόλος τους στο φλεβοκομβικό ρυθμό είναι υπό αίρεση, κι αυτό γιατί η μελέτη DIG απέδειξε ότι η προσθήκη διγοξίνης στην καθιερωμένη θεραπεία της ΧΚΑ δεν επιφέρει καμία θετική επίδραση στη θνησιμότητα, έστω και αν ελαττώνει την ολική νοσηρότητα.<sup>10, 11, 157</sup>

Οι ευαισθητοποιητές των διαύλων ασβεστίου αποτελούν τη νέα γενιά ινότροπων παραγόντων, που βελτιώνουν τις αιμοδυναμικές παραμέτρους, χωρίς να επιβαρύνουν το μυοκύτταρο με c-AMP και ενδοκυττάριο ασβέστιο.<sup>158-163</sup> Ο κυριότερος εκπρόσωπός τους, η **λεβοσιμεντάνη**, έχει δοκιμαστεί τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια φάση της καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>164-177</sup> Πρόσφατα, η σύγκρισή της με την δοβουταμίνη σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας στη μελέτη LIDO, ανέδειξε ελάττωση της θνητότητας 6 μηνών στην ομάδα της λεβοσιμεντάνης.<sup>178</sup> Παρά ταύτα, η μελέτη SURVIVE δεν φαίνεται να προκρίνει τη μακροχρόνια διαλείπουσα ενδοφλέβια χορήγηση λεβοσιμεντάνης σε ασθενείς με σταθερή ΧΚΑ.<sup>179</sup>

Η **μιλρινόνη**, αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης, βελτιώνει τη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα αυξάνοντας τα ενδοκυττάρια επίπεδα του c-AMP. Η μελέτη PROMISE έδειξε ότι, παρά τη βελτιστοποίηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων, η χρόνια από στόματος χορήγηση μιλρινόνης σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III-IV) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση τόσο της θνητότητας όσο και της νοσηρότητας.<sup>148</sup> Προσφάτως, η μελέτη OPTIME-CHF κατέδειξε δυσμενή δράση της ενδοφλέβιας μιλρινόνης στις εξάρσεις της ΧΚΑ ισχαιμικής αιτιολογίας και ουδέτερη δράση στις οξείες απορρυθμίσεις μη-ισχαιμικής ΧΚΑ.<sup>145</sup>

#### 5.4. Αγγειοδιασταλτικά

Η αποτυχία της μακροχρόνιας χρήσης θετικών ινότροπων έστρεψε τη σκέψη στους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, με στόχο τη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων από την ελάττωση του καρδιακού φορτίου.

#### 5.4.1. Υδραλαζίνη-Δινιτρικός Ισοσορβίτης

Ο πρώτος αγγειοδιασταλτικός παράγων, που εκτιμήθηκε με τυχαιοποιημένη μελέτη, ήταν ο συνδυασμός **υδραλαζίνης** και **δινιτρικού ισοσορβίτη**. Η μελέτη V-HeFT I έδειξε βελτίωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας και ελάττωση της θνητότητας από την προσθήκη του εν λόγω συνδυασμού στη διγοξίνη και στα διουρητικά, στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>180</sup> Πέντε χρόνια αργότερα, όμως, η V-Heft II κατέδειξε μεγαλύτερο όφελος για τον A-MEA εναλαπρίλη από το συνδυασμό υδραλαζίνης-δινιτρικού ισοσορβίτη, σε ό,τι αφορά την επιβίωση, καθιστώντας τους A-MEA τον αγγειοδιασταλτικό παράγοντα εκλογής στην καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>181</sup> Παρόλα αυτά, υπάρχει ιδιαίτερη θέση του συνδυασμού στους αфро-αμερικανούς ασθενείς. Αναδρομική ανάλυση της υποομάδας των μαύρων ασθενών των V-Heft I και II έδειξε ότι ο συνδυασμός υδραλαζίνης-δινιτρικού ισοσορβίτη είναι εξίσου αποτελεσματικός με την εναλαπρίλη.<sup>182</sup> Απεδείχθη ότι η προσθήκη του στην καθιερωμένη θεραπεία -συμπεριλαμβανομένου του A-MEA- αυξάνει την επιβίωση των μαύρων ασθενών με μέτρια προς σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III-IV), κάτι που επιβεβαιώθηκε προσφάτως και από τη μελέτη A-HeFT (African-American Heart Failure Trial).<sup>183, 184</sup>

#### 5.4.2. Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (A-MEA)

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης παίζει σπουδαίο ρόλο στη ρύθμιση του κυκλοφορούντα όγκου αίματος, της αρτηριακής πίεσης και της ηλεκτρολυτικής ισορροπίας και είναι, ως γνωστό, ιδιαίτερα ενεργοποιημένο στους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Οι A-MEA εμποδίζουν τη μετατροπή της αγγειοτενσίνης-I στην εντόνωσ αγγειοσυσπαστική ουσία αγγειοτενσίνη-II, οδηγώντας εμμέσως σε περιφερική αγγειοδιαστολή και ελάττωση της έκκρισης αλδοστερόνης.<sup>185, 186</sup> Η ελάττωση του μεταφορτίου, που προκαλούν, οδηγεί σε αύξηση της καρδιακής παροχής. Οι ευνοϊκότερες, όμως, των δράσεών τους προκύπτουν από την παρεμπόδιση της εξέλιξης της καρδιακής αναδιαμόρφωσης, γεγονός που αντανάκλα στο ευμενές προφίλ τους στη νοσηρότητα και στη θνητότητα όλων των κατηγοριών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>10, 11, 187-190</sup>

Η πρώτη μελέτη που έδειξε ελάττωση της θνητότητας από τη χρήση A-MEA, δημοσιεύτηκε το 1987 και ανέδειξε την ευεργετική δράση της **εναλαπρίλης** σε ασθενείς κλάσης NYHA IV (μελέτη CONSENSUS).<sup>191</sup> Τα αποτελέσματά της επιβεβαιώθηκαν και σε ασθενείς με αρχικά στάδια καρδιακής ανεπάρκειας στη μελέτη SOLVD, όπως επίσης και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με έκπτωση της συσταλτικότητας της αριστεράς κοιλίας στις

μελέτες SAVE, TRACE και SOLVD prevention arm.<sup>192-195</sup> Η μελέτη AIRE τεκμηρίωσε τη χρήση της **ραμιπρίλης**, δείχνοντας σημαντικό όφελος στη θνητότητα και στη νοσηρότητα μετεμφραγματικών ασθενών με σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>196</sup> Ανάλογα αποτελέσματα είχε και η μελέτη TRACE για την **τραντολαπρίλη** στην ίδια κατηγορία ασθενών.<sup>194</sup> Τέλος, η μελέτη HOPE έδειξε όφελος από τη χρήση **ραμιπρίλης** ακόμα και σε ανθρώπους με πολλούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, αλλά με φυσιολογικό κλάσμα εξωθήσεως αριστεράς κοιλίας.<sup>197</sup>

Μεταανάλυση όλων των μελετών στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν A-MEA σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έδειξε 23% ελάττωση των θανάτων ανεξαρτήτως αιτιολογίας και 35% ελάττωση στον συνδυασμένο τελικό στόχο θνητότητας και νοσηρότητας από την πρόοδο της νόσου.<sup>13</sup> Τα οφέλη που καταδείχθηκαν θεωρούνται συγκρίσιμα για όλους τους A-MEA που χρησιμοποιήθηκαν (**εναλαπρίλη, καπτοπρίλη, ραμιπρίλη, κιναπρίλη, τραντολαπρίλη και λισινοπρίλη**) και αφορούν σε όλες τις υποομάδες ασθενών που εξετάστηκαν.<sup>10, 11, 13, 131, 198</sup>

#### 5.5. Αναστολείς των Υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης-II (ARBs)

Οι ARBs αναστέλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης μπλοκάροντας τον υποδοχέα AT<sub>1</sub> της αγγειοτενσίνης-II, προκαλώντας έτσι συνολικότερο αλλά και ειδικότερο αποκλεισμό, αποφεύγοντας δε τις βραδυκινινο-εξαρτόμενες παρενέργειες των A-MEA, όπως τον ξηρό βήχα.<sup>10, 11, 131</sup> Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρίας θεωρούν τη χρήση τους ως εναλλακτική επί μη ανοχής ή δυσανεξίας στη χρήση των A-MEA σε συμπτωματικούς ασθενείς.<sup>10</sup> Η σύσταση αυτή βασίζεται στις μελέτες CHARM-Alternative και CHARM-Overall -με την **καντεσαρτάνη-** και στη μελέτη Val-HeFT -με τη **βαλσαρτάνη-**, που αποδίδουν στους ARBs ευεργετικές ιδιότητες παρόμοιες με εκείνες των A-MEA.<sup>199-202</sup>

#### 5.6. Αναστολείς Διαύλων Ασβεστίου

Σε γενικές γραμμές, η χρήση των αναστολέων των διαύλων ασβεστίου, και ιδιαίτερα της διλτιαζέμης και της βεραπαμίλης, δεν ενδείκνυνται στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, πόσο μάλλον σε αυτούς που λαμβάνουν β-αναστολείς.<sup>10, 11, 131</sup> Οι νεότεροι αναστολείς ασβεστίου **φελοδιπίνη** και **αμλοδιπίνη** δεν αυξάνουν μεν την επιβίωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, μπορούν, όμως, να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτική θεραπεία για την αντιμετώπιση της υπέρτασης και της στηθάγχης. Η μελέτη PRAISE έδειξε ότι η **αμλοδιπίνη**

ελαττώνει κατά 31% τον συνδυασμένο κίνδυνο θανατηφόρων και μη θανατηφόρων καρδιακών συμβαμάτων και κατά 46% τη θνητότητα των ασθενών με ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, δεν προσφέρει, όμως, κανένα όφελος στους ισχαιμικούς ασθενείς.<sup>203</sup>

### 5.7. Ανταγωνιστές της Αλδοστερόνης

Η αλδοστερόνη παίζει, αναμφίβολα, σπουδαίο ρόλο στην παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας, υποβοηθώντας την αγγειακή και μυοκαρδιακή ίνωση, τη νευροορμονική ενεργοποίηση, την αρρυθμογένεση και την απώλεια καλίου και μαγνησίου.<sup>204</sup> Η απελευθέρωσή της εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την αγγιοτενσίνη-II, συνεπώς ο αποκλεισμός της μπορεί μερικώς να επιτευχθεί και μόνο από τη χορήγηση A-MEA ή ARB's. Πλήρης αποκλεισμός της έκκρισης αλδοστερόνης επιτυγχάνεται με τη χρήση της **σπιρονολακτόνης** και του νεότερου συνθετικού της αναλόγου **επλερενόνης**.<sup>205-207</sup> Στη μελέτη RALES, μικρές δόσεις σπιρονολακτόνης (12,5-50 mg/ημέρα) ελάττωσαν κατά 30% τη θνητότητα ασθενών σε προχωρημένα στάδια συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>208</sup> Πιο πρόσφατα, η επλερενόνη στη μελέτη EPHESUS ελάττωσε τη μετεμφραγματική θνητότητα και νοσηρότητα ασθενών με έκπτωση της λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας και κλινικά έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>209-213</sup>

Ως αποτέλεσμα των παραπάνω μελετών, η ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρία προτείνει τη χορήγηση των ανταγωνιστών της αλδοστερόνης, επιπρόσθετα του A-MEA και του β-αναστολέα, στους μετεμφραγματικούς ασθενείς με έκπτωση της συσταλτικότητας και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας ή σακχαρώδη διαβήτη.<sup>10, 214</sup>





## 6 . ΟΙ Β-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

### 6 . 1 . Από την πλήρη αντένδειξη στην επιβεβλημένη χορήγηση

Λίγα χρόνια μετά την εισαγωγή τους στη θεραπευτική -τη δεκαετία του 1960-, η αρνητική ινότροπη δράση κατέστησε τους β-αναστολείς αντενδεικνύόμενα φάρμακα για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Η πρώτη δημοσίευση χορήγησης β-αναστολέα σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια χρονολογείται το 1966, με την παρουσίαση τριών περιστατικών, που έλαβαν ενδοφλεβίως ολική δόση-στόχο 75 mg **προνεθανόλης** για τη θεραπεία συνυπάρχουσας φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας.<sup>215</sup> Ο πρώτος ασθενής κατέληξε από οξεία επιδείνωση της ανεπάρκειας αντλίας, που οδήγησε σε μηχανική ασυστολία, ενώ η κλινική κατάσταση των άλλων δύο χειροτέρευσε δραματικά. Υπό το πρίσμα τέτοιου είδους δημοσιεύσεων, δεν ξενίζει το γεγονός ότι οι β-αναστολείς θεωρούνταν αντένδειξη για τη θεραπεία της ΣΚΑ για διάστημα μεγαλύτερο των 30 ετών.

Από το 1973 άρχισε να αναγνωρίζεται η συσχέτιση της ενεργοποίησης του ΣΝΣ και της εξέλιξης του συνδρόμου της ΣΚΑ.<sup>216</sup> Αρχικά η συμπαθητική δραστηριότητα θεωρήθηκε το αποτέλεσμα και όχι η αιτία της ΣΚΑ, σταδιακά, όμως, η προσοχή των ερευνητών στράφηκε προς το νευροορμονικό μοντέλο εξήγησης της παθοφυσιολογίας της νόσου.<sup>47</sup> Το 1984 μελέτη του Cohn σε 106 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ΣΚΑ ανέδειξε τα αυξημένα επίπεδα νορ-αδρενελίνης πλάσματος ως ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας ( $p = 0.002$ ).<sup>55</sup> Ο βαθμός της συμπαθητικής ενεργοποίησης βαίνει αυξανόμενος με την πρόοδο της νόσου από τα στάδια της ασυμπτωματικής δυσλειτουργίας προς τη συμπτωματική ΣΚΑ.<sup>217</sup> Επιπρόσθετα, ο βαθμός της πρόωρης διέγερσης του ΣΝΣ σχετίζεται γραμμικά με τη μελλοντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Σύμφωνα με τα δεδομένα της μελέτης SOLVD, οι ασθενείς με ασυμπτωματική δυσλειτουργία της ΑΚ και υψηλά επίπεδα νορ-αδρεναλίνης πλάσματος, εμφάνισαν τα υψηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακής και ολικής θνητότητας, εξέλιξης προς συμπτωματική ΣΚΑ, νοσηλείων, εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου και ασταθούς στηθάγχης.<sup>53</sup>

Το 1975 δημοσιεύτηκε μικρή μελέτη 7 ασθενών με ΣΚΣ, στους οποίους η χορήγηση β-αναστολέα **-αλπρενολόλης ή πρακτολόλης-**, παράλληλα με τη συμβατική θεραπεία των διουρητικών και της διγοξίνης, συνοδεύτηκε από βελτίωση των συμπτωμάτων, της ανοχής στην κόπωση και των διαστάσεων της ΑΚ.<sup>218</sup> Τέσσερα χρόνια μετά, το 1979, ο Swedberg δημοσίευσε την πρώτη μελέτη επιβίωσης με τη χρήση β-αναστολέα στη ΣΚΑ. Η μελέτη, η

οποία δεν ήταν τυχαιοποιημένη, περιέλαβε 24 ασθενείς με μέτρια ΣΚΑ, που έλαβαν β-αναστολείς και συμβατική -για την εποχή- θεραπεία (διουρητικά και διγοξίνη), και 13 ασθενείς που έλαβαν μόνο τη συμβατική θεραπεία. Η μελέτη έδειξε ότι στα τρία χρόνια η επιβίωση της ομάδας των β-αναστολέων ήταν 52%, σε αντίθεση με την επιβίωση της ομάδας ελέγχου, που ήταν μόνο 10%.<sup>219</sup>

Οι μικρές μη τυχαιοποιημένες μελέτες αποτέλεσαν την αφορμή για το σχεδιασμό μεγάλων τυχαιοποιημένων, διπλών-τυφλών πολυκεντρικών μελετών από το 1993 μέχρι και σήμερα, που σκοπό είχαν να πιστοποιήσουν την υπόθεση ότι η χορήγηση β-αναστολέων στη χρόνια ΣΚΑ συνοδεύεται από ελάττωση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας.

## **6.2. Τυχαιοποιημένες μελέτες με β-αναστολείς στην καρδιακή ανεπάρκεια**

### **α. Η μελέτη MDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy)**

Η πρώτη μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη με σκοπό την επίδραση των β-αναστολέων στην επιβίωση και στην ανάγκη μεταμόσχευσης ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν η Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC), η μελέτη της μετοπρολόλης στη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια.<sup>220</sup> Συμπεριέλαβε 383 ασθενείς με μη ισχαιμικής αιτιολογίας διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και συμπτώματα μέτριας-σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε μετοπρολόλη ταχείας δράσης (μέγιστη δόση 150mg) ή σε εικονικό φάρμακο, επιπρόσθετα στη συμβατική θεραπεία (διουρητικά, διγοξίνη και A-MEA). Μετά από 12 μήνες θεραπείας, στην ομάδα της μετοπρολόλης υπήρξε 34% ελάττωση της νοσηρότητας (P=0.058), ελάττωση στην ανάγκη για μεταμόσχευση (2 ασθενείς έναντι 19, P = 0.0001), αύξηση του ΚΕΑΚ (13% έναντι 6%, P <0.0001), καλύτερη ανοχή στην κόπωση και μεγαλύτερη πτώση στη μέση πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών (-5mmHg έναντι -2 mmHg, P = 0.06), σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Παρόλα αυτά, η μελέτη δεν κατάφερε να αναδείξει όφελος ως προς την επιβίωση, καθώς στη διάρκεια των 12 μηνών οι θάνατοι στις δύο ομάδες ήταν συγκρίσιμοι.

### **β. Η μελέτη CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study)**

Η πρώτη μελέτη με πρωταρχικό στόχο την ολική θνησιμότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια-ανεξαρτήτως αιτιολογίας- που λαμβάνουν β-αναστολέα, ήρθε το 1994 και

αφορούσε στη χορήγηση **βισοπρολόλης**.<sup>221</sup> 641 ασθενείς λειτουργικής κλάσης NYHA III κατά 95% και NYHA IV κατά 5%, με ΚΕΑΚ < 40% συμπεριελήφθησαν σε αυτή την τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη: 320 έλαβαν βισοπρολόλη και 321 εικονικό φάρμακο, ενώ όλοι έλαβαν τη συμβατική θεραπεία με διουρητικά και αγγειοδιασταλτικά (κατά 90% A-MEA). Η μέση χρονική διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν 1.9 έτη. Η βισοπρολόλη βελτίωσε σημαντικά τη λειτουργική κλάση των ασθενών ( $P = 0.04$ ) και ελάττωσε την ανάγκη επαναλαμβανόμενης νοσηλείας ( $P = 0.01$ ) σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φάρμακου. Παρόλα αυτά, η παρατηρούμενη διαφορά στην ολική θνησιμότητα δεν ξεπέρασε και πάλι τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας (53 θάνατοι στην ομάδα της βισοπρολόλης έναντι 67 στην ομάδα του εικονικού φάρμακου,  $P=0.22$ ), όμως η εμφανής τάση για βελτίωση της επιβίωσης οδήγησε στο σχεδιασμό και στην εκπόνηση της πολύ καλύτερα οργανωμένης μελέτης CIBIS-II, που ακολούθησε 5 χρόνια αργότερα.

#### **γ . Η μελέτη USCP ( US Carvedilol Heart Failure Program )**

Στη διπλή-τυφλή αυτή μελέτη 1094 ασθενείς, που έπασχαν από μέτρια έως πολύ σοβαρή ΣΚΑ και λάμβαναν διουρητικά, διγοξίνη και A-MEA, τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη **καρβεδιλόλης** (N=696 ασθενείς) ή εικονικού φάρμακου (N=398). Οι ασθενείς μελετήθηκαν για διάστημα 12 μηνών με πρωτεύοντα τελικό στόχο την ολική θνητότητα και δευτερεύοντα την καρδιαγγειακή νοσηρότητα. Η ολική θνητότητα για την ομάδα της καρβεδιλόλης ήταν 3.2% ενώ για την ομάδα του εικονικού φάρμακου 7.8%. Η μείωση του σχετικού κινδύνου, που αποδόθηκε στη δράση της καρβεδιλόλης, ήταν 65% ( $P < 0.001$ ), γεγονός που οδήγησε την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας στην πρόωρη διακοπή της μελέτης, λόγω άνισης μεταχείρισης της ομάδας ελέγχου. Επιπρόσθετα, η καρβεδιλόλη ελάττωσε κατά 27% τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας (19.6% έναντι 14.1%,  $P = 0.036$ ) και κατά 38% το συνδυασμένο κίνδυνο θανάτου ή νοσηλείας για καρδιαγγειακή αιτία (24.6% έναντι 15.8%,  $P < 0.001$ ).<sup>222</sup>

#### **δ . Η μελέτη Αυστραλίας και Νέας Ζηλανδίας ( The Australia and New Zealand Study)**

Μελετήθηκαν 415 ασθενείς με χρόνια σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας, λειτουργικής κλάσης I, II και III κατά NYHA, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη **καρβεδιλόλης** (N=207) και εικονικού φάρμακου (N=208). Οι περισσότεροι ασθενείς λάμβαναν ήδη διουρητικά (75%) και A-MEA (85%). 12 μήνες μετά το ΚΕΑΚ στην ομάδα της

καρβεδιλόλης είχε αυξηθεί 5.3% περισσότερο από την ομάδα ελέγχου ( $P < 0.0001$ ) με συνοδό μείωση του τελοδιαστολικού (-1.7mm,  $P=0.06$ ) και του τελοσυστολικού όγκου (-3.2mm,  $P=0.001$ ). 19 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική ελάττωση της ολικής θνητότητας (20 θάνατοι στην ομάδα της καρβεδιλόλης έναντι 26 στην ομάδα ελέγχου) και μόνο οριακής σημαντικότητας ελάττωση στην ανάγκη επαναλαμβανομένων νοσηλειών. Παρόλα αυτά, ο συνδυασμένος τελικός στόχος ολικής θνητότητας και νοσηρότητας εμφάνισε στατιστικώς σημαντική ελάττωση.<sup>223</sup>

#### **ε . Η μελέτη CIBIS-II ( Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study-II )**

Η CIBIS-II αποτέλεσε την πρώτη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, με εικονικό φάρμακο ελεγμένη μελέτη, που έδειξε επίσημα την ευεργετική επίδραση των β-αναστολέων στην ολική θνητότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>224</sup> Συνέκρινε την **βισοπρολόλη** (μέχρι τη δόση των 10mg ημερησίως) με εικονικό φάρμακο σε 2647 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής ή μη αρχής, λειτουργικής κλάσης III-IV κατά NYHA και KEAK  $\leq 35\%$ , οι οποίοι λάμβαναν ήδη διουρητικά και A-MEA. Μετά από μέσο χρόνο παρακολούθησης 1.3 έτη, η μελέτη διεκόπη πρόωρα, καθώς έδειξε 34% ελάττωση της ολικής θνητότητας στην ομάδα της βισοπρολόλης (156 θάνατοι έναντι 228,  $P < 0.0001$ ). Παρατηρήθηκε, επίσης, 44% ελάττωση του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (48 θάνατοι έναντι 83,  $P = 0.0011$ ), 20% ελάττωση στις συνολικές νοσηλείες ( $P < 0.0006$ ) και 36% ελάττωση στις επανεισαγωγές λόγω έξαρσης καρδιακής ανεπάρκειας ( $P < 0.0001$ ). Τα ευεργετικά αποτελέσματα ήταν ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της νόσου και κατανεμήθηκαν ισομερώς σε όλες τις λειτουργικές κλάσης καρδιακής ανεπάρκειας.

#### **στ . Η μελέτη MERIT-HF**

##### **(Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure)**

Η μελέτη που καθιέρωσε τη **μετοπρολόλη** στην καρδιακή ανεπάρκεια ήταν η MERIT-HF, που δημοσιεύτηκε το 1999.<sup>225</sup> Πρόκειται για μεγάλη διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, η οποία συμπεριέλαβε 3991 ασθενείς με σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμικής ή μη αιτιολογίας, κλάσης II-IV κατά NYHA με KEAK  $\leq 40\%$ . 1990 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην από στόματος λήψη μετοπρολόλης, σε δόση από 12.5mg έως 200mg άπαξ ημερησίως (ανά δύο εβδομάδες τιτλοποιούμενης προς τα πάνω), και 2001 στη λήψη εικονικού φάρμακου.



Πρωτογενής στόχος της μελέτης ήταν η ολική θνητότητα και η μέση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών 12 μήνες. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα, λόγω του τεράστιου οφέλους υπέρ της ομάδας της μετοπρολόλης. Η ολική θνητότητα στην ομάδα της μετοπρολόλης ήταν σημαντικά μικρότερη (145 θάνατοι, 7.2% ανά έτος παρακολούθησης για κάθε ασθενή) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (217 θάνατοι, 11.0% ανά έτος-ανά ασθενή), που μεταφράζεται σε ελάττωση του σχετικού κινδύνου κατά 34% ( $P=0.00009$ ). Τόσο οι αιφνίδιοι καρδιακοί θάνατοι (-41%,  $P=0.0002$ ) όσο και οι θάνατοι από την πρόοδο της νόσου (-49%,  $P=0.0023$ ) ήταν σημαντικά λιγότεροι στην ομάδα της μετοπρολόλης, ενώ η ανοχή στη μετοπρολόλη ήταν εξίσου καλή με την αντίστοιχη του εικονικού φάρμακου.

### **ζ . Η μελέτη COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival)**

Όλες οι προηγούμενες μελέτες ανέδειξαν την ευεργετική δράση διαφόρων β-αναστολέων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λειτουργικής κλάσης έως III κατά NYHA. Η πρώτη μελέτη, που σχεδιάστηκε αποκλειστικά για ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (κλάσης IV), ήταν η COPERNICUS και δημοσιεύτηκε το 2002.<sup>226</sup> Πρόκειται για μεγάλη διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, η οποία συμπεριέλαβε 2289 ασθενείς με συμπτώματα ΣΚΑ στην ελάχιστη άσκηση ή και στην ηρεμία, με ΚΕΑΚ  $\leq 25\%$ . 1156 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη καρβεδιλόλης και 1133 στη λήψη εικονικού φάρμακου για μέση διάρκεια παρακολούθησης 10.4 μήνες, ακολουθώντας και τη συμβατική αγωγή με διουρητικά, διγοξίνη και Α-ΜΕΑ. Η ολική θνητότητα στην ομάδα της καρβεδιλόλης ήταν σημαντικά μικρότερη (130 θάνατοι) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (190 θάνατοι), γεγονός που αντανακλά 35% ελάττωση του σχετικού κινδύνου θανάτου ( $P=0.00013$ ). Ο συνδυασμένος κίνδυνος θανάτου ή νοσηλείας ελαττώθηκε κατά 24% ( $P<0.001$ ) στην ομάδα της καρβεδιλόλης και αφορούσε σε όλες τις υπό εξέταση ομάδες ασθενών, ανεξάρτητα από το φύλλο, την ηλικία ή την αιτιολογία της ΣΚΑ, η δε καρβεδιλόλη έγινε καλύτερα ανεκτή από το εικονικό φάρμακο στους περισσότερους ασθενείς ( $P=0.02$ ).

### **η . Η μελέτη BEST (Beta-blocker Evaluation of Survival Trial)**

Η μοναδική μελέτη, που απέτυχε να δείξει ευεργετική δράση του β-αναστολέα που χρησιμοποίησε -βουσινδολόλη- στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ήταν η BEST.<sup>227</sup> Συμπεριέλαβε 2708 ασθενείς με ΣΚΑ κλάσης III-IV κατά NYHA και ΚΕΑΚ  $\leq 35\%$ , που

τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη βουσινδολόλης (N=1354) ή εικονικού φάρμακου (N=1354), και είχε ως πρωτογενή τελικό στόχο την ολική θνητότητα. Η μελέτη διεκόπη λόγω μη ύπαρξης σημαντικής διαφοράς στην ολική θνητότητα ανάμεσα στις δύο υπό εξέταση ομάδες. Ο ακριβής λόγος αυτής της αναντιστοιχίας μεταξύ της BEST και των υπόλοιπων μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών επιβίωσης αποτέλεσε έκτοτε πεδίο μεγάλης αντιπαράθεσης.<sup>228</sup> Η βουσινδολόλη έχει συμπαθητικολυτική δράση, μέσω της ισχυρής β<sub>2</sub>-αναστολής που προκαλεί, και μόνο ήπια αγγειοδιασταλτική δράση μέσω α<sub>1</sub>-αναστολής. Εν αντιθέσει με τους υπόλοιπους β-αναστολείς, που μελετήθηκαν στις προαναφερθείσες μελέτες, έχει *ενδογενή συμπαθητικομμητική δράση* και το γεγονός αυτό θεωρείται ικανό να της αφαιρέσει οποιαδήποτε εν δυνάμει ευεργετική δράση στην καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>229</sup> Παρόλα αυτά, post hoc ανάλυση της μελέτης BEST σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές υποομάδες, δείχνει τόσο μεγαλύτερο όφελος όσο τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών συγκλίνουν με εκείνα των υπόλοιπων μελετών, γεγονός που υπονοεί διαφορές στον αρχικό σχεδιασμό των μελετών.<sup>230</sup>

#### **Θ . Η μελέτη SENIORS ( Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization Seniors with Heart Failure)**

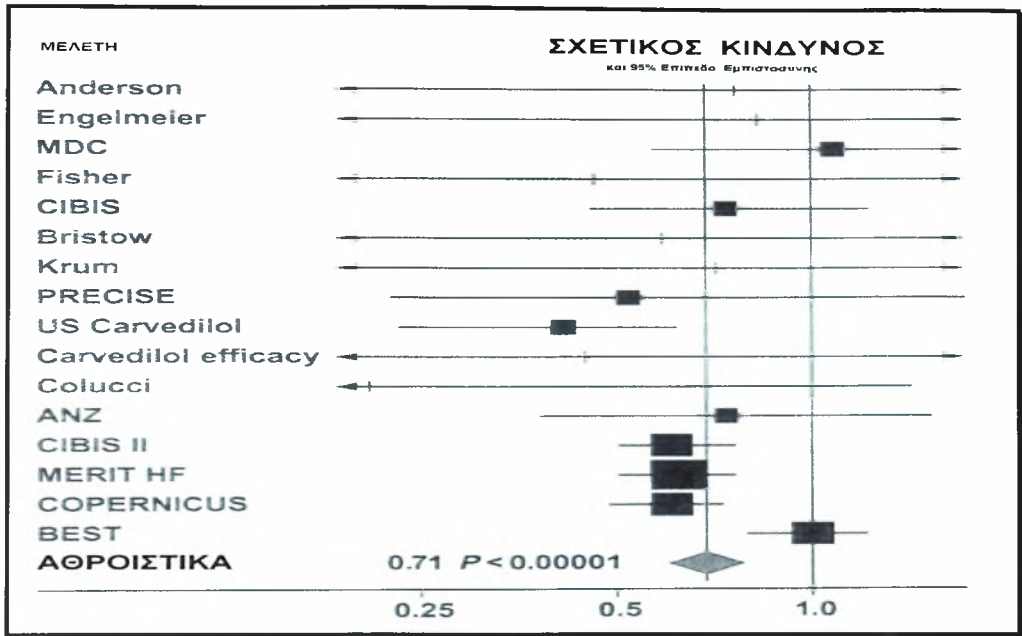
Η μελέτη αυτή δημοσιεύτηκε το 2005 και είχε σκοπό να διερευνήσει την επίδραση της **νεμπιβολόλης**, ενός υπερεκλεκτικού β<sub>1</sub>-αναστολέα με αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες, στους υπερήλικες ασθενείς (≥ 70 ετών) με ευρύ φάσμα λειτουργικής κλάσης καρδιακής ανεπάρκειας, ανεξάρτητα από το ΚΕΑΚ.<sup>231</sup> Συμπεριέλαβε 2128 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κλάσης I-III κατά NYHA, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη νεμπιβολόλης (N=1067), με δόση έναρξης 1.25mg και σταδιακή τιτλοποίηση μέχρι τη δόση στόχο των 10mg, και σε εικονικό φάρμακο (N=1061). Ο πρωτογενής τελικός στόχος της μελέτης ήταν ο συνδυασμένος στόχος ολικής θνητότητας και καρδιαγγειακής νοσηλείας και η μέση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών 21 μήνες. Ο τελικός στόχος παρατηρήθηκε σε 332 ασθενείς (31.1%) στην ομάδα της νεμπιβολόλης και σε 375 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου (35.3%), γεγονός που αντανάκλα σε μία στατιστικώς σημαντική ελάττωση του σχετικού κινδύνου κατά 14% (P= 0.039). Η ολική θνητότητα παρουσίασε σαφή τάση ελάττωσης στην ομάδα της νεμπιβολόλης (169 θάνατοι, 15.8%) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (192 θάνατοι, 18.1%), χωρίς όμως η ελάττωση του σχετικού κινδύνου (-12%) να ξεπερνά τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας (P= 0.21).

Τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης φαντάζουν -σε πρώτη ματιά- λιγότερο εντυπωσιακά από τα αντίστοιχα της CIBIS-II, της MERIT-HF και της COPERNICUS. Πρέπει να ληφθεί υπόψη, όμως, το μεγαλύτερο της ηλικίας των ασθενών της SENIORS και το υψηλότερο μέσο ΚΕΑΚ των ασθενών της, καθώς είναι γνωστό ότι στις μελέτες επιβίωσης το μεγαλύτερο όφελος συνοδεύει τους βαρύτερα πάσχοντες ασθενείς, που είναι, κατά τεκμήριο, αυτοί με τα χαμηλότερα ΚΕΑΚ.

### **6.3. Μεταανάλυση των μελετών επιβίωσης των β-αναστολέων στην καρδιακή ανεπάρκεια**

Το 2001 δημοσιεύτηκε μεταανάλυση, που συμπεριέλαβε όλες τις μέχρι τότε μελέτες επιβίωσης στις οποίες χρησιμοποιήθηκε β-αναστολέας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>232</sup> Η συνολική ελάττωση της ολικής θνητότητας από τη χρήση β-αναστολέα υπολογίστηκε στο 22%, αλλά με πολύ μεγάλη ετερογένεια στα αποτελέσματα, που αποδόθηκε στα δεδομένα της BEST. Αποκλεισμός της BEST από τη μεταανάλυση, έκανε τα αποτελέσματα ομοιογενή και διόγκωσε την ελάττωση της θνητότητας σε 32%. Το όφελος ήταν όμοιο για όλες τις πληθυσμιακές ομάδες, ανεξαρτήτως λειτουργικής δράσης, εφόσον έλαβαν καρβεδιλόλη, μετοπρολόλη ή βισοπρολόλη.

Παρόμοια μεταανάλυση δημοσιεύτηκε λίγους μήνες αργότερα αθροίζοντας τα στοιχεία 14 μελετών επιβίωσης (εξαιρουμένης της BEST και της COPERNICUS) και έδειξε ελάττωση κατά 34% στο συνδυασμένο τελικό στόχο ολικής θνητότητας και καρδιαγγειακής νοσηρότητας.<sup>233</sup> Συμπεριλαμβανομένων των BEST και COPERNICUS, η αντίστοιχη ελάττωση φτάνει το 29% (Εικόνα 7).



**ΕΙΚΟΝΑ 7 . Άθροιση των μελετών επιβίωσης με β-αναστολείς. Σχετικός κίνδυνος και 95% επίπεδο εμπιστοσύνης [Τροποποιημένο από Shibata et al. Eur J Heart Fail 2001;3:351-357]**

## 7. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ β-ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ

### 7.1. Ορισμός

β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές, ή απλούστερα β-αναστολείς (ή β-αποκλειστές), καλείται η ομάδα των φαρμακευτικών ουσιών, που προκαλεί διαρκή -αλλά αναστρέψιμο- ανταγωνισμό των δράσεων, που επιφέρει η διέγερση του β-αδρενεργικού υποδοχέα στα διάφορα όργανα.<sup>234</sup>

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Φυσιολογικές δράσης της διέγερσης των β<sub>1</sub>- και β<sub>2</sub>-αδρενεργικών υποδοχέων**

ΙΣΤΟΣ	ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ	ΔΡΑΣΗ
Καρδιά		
Φλεβόκομβος	β <sub>1</sub> , β <sub>2</sub>	Αύξηση καρδιακής συχνότητας
Κολποκοιλιακός Κόμβος	β <sub>1</sub> , β <sub>2</sub>	Αύξηση ταχύτητας αγωγής
Κόλποι	β <sub>1</sub> , β <sub>2</sub>	Αύξηση συσταλτικότητας
Κοιλίες	β <sub>1</sub> , β <sub>2</sub>	Αύξηση συσταλτικότητας, ταχύτητας αγωγής και αυτοματισμού
Αρτηρίες	β <sub>2</sub>	Αγγειοδιαστολή
Φλέβες	β <sub>2</sub>	Αγγειοδιαστολή
Σκελετικοί Μυς	β <sub>2</sub>	Αγγειοδιαστολή, αύξηση συσταλτικότητας, γλυκογονόλυση, είσοδο Κ'
Ήπαρ	β <sub>2</sub>	Γλυκογονόλυση και γλυκονογέννηση
Πάγκρεας ( β κύτταρα )	β <sub>2</sub>	Έκκριση ινσουλίνης και γλουκαγόνου
Λιπώδη κύτταρα	β <sub>1</sub>	Λιπόλυση
Βρόγχοι	β <sub>2</sub>	Βρογχοδιαστολή
Νεφροί	β <sub>1</sub>	Έκκριση ρενίνης
Χοληδόχος κύστη-πόροι	β <sub>2</sub>	Χάλαση
Σφιγκτήρας ουροδόχου κύστης	β <sub>2</sub>	Χάλαση
Μήτρα	β <sub>2</sub>	Χάλαση
Γαστρεντερικό	β <sub>2</sub>	Χάλαση
Νευρικές απολήξεις	β <sub>2</sub>	Επάγει την έκκριση νοραδρεναλίνης
Παραθυρεοειδείς	β <sub>1</sub> , β <sub>2</sub>	Έκκριση παραθορμόνης
Θυρεοειδής	β <sub>2</sub>	Μετατροπή Τ <sub>4</sub> σε Τ <sub>3</sub>

[Τροποποιημένο από: Expert consensus document on β-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J 2004 ; 25 :1341-1362]



Οι φαρμακολογικές τους ιδιότητες προκύπτουν από τη γνώση των αποτελεσμάτων του αδρενεργικού ερεθισμού στα διάφορα τελικά όργανα, σε συνδυασμό με τη δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (Πίνακας 4).<sup>235</sup>

Για παράδειγμα, οι β-αναστολείς έχουν σχετικά μικρή επίδραση στην καρδιακή συχνότητα ή στη συσταλτικότητα ενός ατόμου που κοιμάται (απενεργοποιημένο ΣΝΣ), ενώ, αντίθετα, πολύ μεγαλύτερη επίδραση στις ίδιες παραμέτρους ενός ατόμου που ασκείται (ενεργοποιημένο ΣΝΣ).

## 7.2. Ταξινόμηση των β-αναστολέων

Οι β-αναστολείς μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με τη συγγενείά τους για τον β<sub>1</sub>- ή τον β<sub>2</sub>-αδρενεργικό υποδοχέα σε:

α) **μη εκλεκτικούς**, αυτούς δηλαδή που προκαλούν συναγωνιστικό αποκλεισμό τόσο των β<sub>1</sub>-όσο και των β<sub>2</sub>-υποδοχέων, και σε

β) **β<sub>1</sub>-εκλεκτικούς**, αυτούς δηλαδή που εμφανίζουν σαφώς μεγαλύτερη χημική συγγένεια αποκλεισμού του β<sub>1</sub>-αδρενεργικού υποδοχέα σε σχέση με τον αντίστοιχο β<sub>2</sub> (Πίνακας 5).<sup>234-236</sup>

Παρόλα αυτά, πρέπει να επισημανθεί ότι η ιδιότητα της εκλεκτικότητας ενός β-αναστολέα είναι δοσοεξαρτώμενη και θεωρείται ότι εκπίπτει ή και εκμηδενίζεται αυξανόμενης της δόσης του.<sup>237</sup> Παραδόξως, ορισμένοι β-αναστολείς εμφανίζουν ταυτοχρόνως και μερική αγωνιστική δράση (*ενδογενής συμπαθομιμητική δράση, ΕΣΔ*), που τους επιτρέπει -υπό συνθήκες- να διεγείρουν τον β-αδρενεργικό υποδοχέα.

Αρκετοί β-αναστολείς εμφανίζουν ιδιότητες *περιφερικής αγγειοδιαστολής* είτε μέσω αποκλεισμού του α<sub>1</sub>-υποδοχέα (καρβεδιλόλη, λαβεταλόλη), είτε μέσω β<sub>2</sub>-συναγωνιστικής δράσης, είτε μέσω μηχανισμών ανεξάρτητων από τους αδρενεργικούς υποδοχείς (βουσινδολόλη, νεμπιβολόλη), όπως για παράδειγμα μέσω παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου στο ενδοθήλιο των περιφερικών αγγείων. Η σελιπρολόλη είναι ένας νεότερος β-αναστολέας με αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες, που αποδίδονται περισσότερο στη *β<sub>2</sub>-αγωνιστική δράση* της, παρά στον ανταγωνισμό του α-υποδοχέα ή στην κεντρική συμπαθοανασταλτική της δράση.<sup>238</sup> Τέλος, οι β-αναστολείς μπορούν να ταξινομηθούν σε *λιπόφιλους (υδρόφοβους)* και σε *υδρόφιλους (λιπόφοβους)*, ανάλογα με την ικανότητά τους ή μη να διαλύονται στο νερό. Στον Πίνακα 5 συνοψίζονται οι φαρμακολογικές ιδιότητες των κυριότερων β-αναστολέων.

## ΠΙΝΑΚΑΣ 5 . Φαρμακολογική ταξινόμηση β-αναστολέων

β-ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ	ΕΣΔ*	ΛΙΠΟΔΙΑ- ΛΥΤΟΤΗΤΑ	ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΟΛΗ	ΕΝΔΟΦΛΕ- ΒΙΩΣ	ΜΕΣΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΟΣΗ
<b>I. Μη-εκλεκτικοί (β1+β2)-αδρενεργικοί ανταγωνιστές</b>					
Καρτεολόλη	+	Μικρή			2.5-20 mg άπαξ/δισ
Ναδολόλη	0	Μικρή			40-320 mg άπαξ
Πενβουτολόλη	+	Μέτρια			20-80 mg άπαξ/δισ
Πινδολόλη	++	Μεγάλη			10-40 mg δισ
Προπρανολόλη	0	Μεγάλη		+	40-180 mg δισ
Σοταλόλη	0	Μικρή		+	
Τιμολόλη	0	Μεγάλη			5-40 mg δισ
<b>II. Εκλεκτικοί β1-αδρενεργικοί ανταγωνιστές</b>					
Ασεβουτολόλη	+	Μέτρια			200-800 mg άπαξ/δισ
Ατενολόλη	0	Μικρή		+	25-100 mg άπαξ
Βηταξολόλη	0	Μέτρια			5-20 mg άπαξ
Βισοπρολόλη	0	Μέτρια			2.5-10 mg άπαξ
Σελυτρολόλη	+	Μέτρια	+		200-600 mg άπαξ
Εσμολόλη	0	Μικρή		+	Μόνο ενδοφλεβίως
Μετοπρολόλη	0	Μεγάλη		+	50-100 mg άπαξ/δισ
Νεμπιβολόλη	0	Μεγάλη	+		2.5-5 mg άπαξ
<b>III. α1- και β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές</b>					
Βουσινδολόλη	+	Μέτρια	+		25-100 mg δισ
Καρβεδιλόλη	0	Μέτρια	+		3.125-50 mg δισ
Λεβεταλόλη	+	Μικρή	+		200-800 mg δισ

\*ΕΣΔ = Ενδογενής Συμπαθητικομμητική Δραστηριότητα

### 7.3. Εκλεκτικοί και μη εκλεκτικοί β-αναστολείς

Τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει όφελος στη θνητότητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια τόσο από καρδιοεκλεκτικούς όσο και από μη εκλεκτικούς β-αποκλειστές. Μελέτες στο μεταβολικό υπόστρωμα (επίπεδα ελευθέρων λιπαρών οξέων και γλυκόζης στο στεφανιαίο κόλπο) και στην καρδιακή έκκριση νορ-αδρεναλίνης αποδίδουν ένα ευνοϊκότερο προφίλ στους μη εκλεκτικούς β-αποκλειστές (καρβεδιλόλη), οι οποίοι φαίνεται πως ελαττώνουν

περισσότερο από 20% τη μυοκαρδιακή κατανάλωση ελεύθερων λιπαρών οξέων και την τοπική καρδιακή έκκριση νοραδρεναλίνης, ενώ οι καρδιοεκλεκτικοί (μετοπρολόλη) εμφανίζουν ουδέτερη δράση.<sup>239</sup>

Οι δύο ομάδες β-αποκλειστών εμφανίζουν και διαφορετική αιμοδυναμική απάντηση στη συγχορήγηση δοβουταμίνης, γνώση χρήσιμη για την οξεία φάση της μη αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας, όταν η χρήση θετικών ινότροπων καθίσταται επιτακτική. Έτσι, ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με καρδιοεκλεκτικούς β-αναστολείς και στους οποίους χορηγείται δοβουταμίνη, απαντούν με μεγαλύτερη αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της καρδιακής παροχής, ενώ οι ασθενείς των μη εκλεκτικών αυξάνουν περισσότερο τη μέση αρτηριακή πίεση. Τόσο στη μία όσο και στην άλλη κατηγορία ασθενών το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας φαίνεται να παραμένει ανεπηρέαστο.<sup>240</sup>

Η θεραπεία με μη εκλεκτικό β-αναστολέα συνεπάγεται ελάττωση των καρδιακών και συστηματικών επιπέδων νοραδρεναλίνης στο αίμα, πράγμα που δεν παρατηρείται με τους εκλεκτικούς. Αντιθέτως, μικρονευρογραφικές μελέτες συμπαθητικής δραστηριότητας δεν καταδεικνύουν διαφορές μεταξύ των αντίστοιχων β-αναστολέων σε περιφερικό επίπεδο δράσης.<sup>241</sup>

#### **7.4. Φαρμακοκινητική**

Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των διαφόρων β-αναστολέων, υπεύθυνες για την ποικιλομορφία στις ανεπιθύμητες ενέργειες και στην ανοχή στη θεραπεία.

##### **α. Λιπόφιλοι β-αναστολείς**

Οι λιπόφιλοι β-αναστολείς (μετοπρολόλη, προπρανολόλη, τιμολόλη) απορροφούνται ταχύτατα και ολοκληρωτικά από το γαστρεντερικό σωλήνα, υφίστανται όμως μεταβολισμό πρώτης διόδου από το ήπαρ και τη χοληδόχο κύστη, με αποτέλεσμα η βιοδιαθεσιμότητά τους να εμφανίζεται αρκετά μικρή (10-30%), από τη στόματος χορήγηση.

Τα φάρμακα αυτά πρέπει να χορηγούνται με πολύ μεγάλη προσοχή στους ασθενείς με ηπατική βλάβη (ηπατική κίρρωση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πολύ μεγάλη ηλικία), διότι συσσωρεύονται στο αίμα. Παρουσιάζουν κατά κανόνα μικρούς χρόνους ημίσειας

ζωής (1-5 ώρες). Διαπερνούν με χαρακτηριστική ευκολία των αιματοεγκεφαλικό φραγμό, γεγονός που οδηγεί σε συχνές παρενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα (π.χ. σύνδρομο εφιάλτη με την προπρανολόλη).<sup>242</sup>

Η φαρμακοκινητική της νεμπιβολόλης έχει μελετηθεί σε υγιή νεαρά άτομα, σε νεαρούς και ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς, σε ασθενείς με νεφρική νόσο και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>243-251</sup> Η νεμπιβολόλη απορροφάται γρήγορα μετά από χορήγηση από το στόμα, φτάνοντας σε μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μέσα σε 0,5 ως 2 ώρες από την πρόσληψη της. Αυτές οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μειώνονται με ημιπερίοδο ζωής της τάξης των 1- 2 ωρών, ακολουθούμενη από τελική ημιπερίοδο ζωής της τάξης των 10-44 ωρών . Η ημιπερίοδος αποβολής των ενεργών υδροξυ-μεταβολιτών είναι 20 (17-32) ώρες. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι ανάλογες προς τη δόση, όταν αυτή κυμαίνεται στο εύρος της θεραπευτικής δοσολογίας.

Η νεμπιβολόλη μεταβολίζεται σε ενεργούς υδροξυ-μεταβολίτες. Αυτός ο μεταβολισμός με αρωματική υδροξυλίωση υπόκειται στον τύπου δεβρισοκίνης μεταβολικό γενετικό πολυμορφισμό (φτωχοί και ισχυροί μεταβολιστές). Άλλα μεταβολικά στάδια περιλαμβάνουν τη Ν-απακλυίωση (συν αρωματική υδροξυλίωση), άκυκλη μονοξειδωση και γλυκουρονιδίαση. Οι αρωματικοί υδρόξυ και άκυκλοι οξειδωμένοι μεταβολίτες έχουν τα ίδια φαρμακολογικά, καθώς και προσδεδικά χαρακτηριστικά με τη νεμπιβολόλη, ενώ οι Ν-απακλυιωμένοι μεταβολίτες και οι γλυκουρονικές ενώσεις παρουσιάζουν μικρή ή καθόλου δραστηριότητα. Ένας ουσιώδης σχηματισμός ενεργών υδροξυ-μεταβολιτών κατά την πρώτη διέλευση σε ισχυρούς μεταβολιστές φαίνεται να εξισορροπεί τις διαφορές σε αμετάβλητο φάρμακο ανάμεσα στους δύο φαινοτύπους και εξηγεί τις ίδιες φαρμακοδυναμικές και θεραπευτικές δράσεις της νεμπιβολόλης σε ισχυρούς και φτωχούς μεταβολιστές. Μία εβδομάδα μετά τη χορήγηση, το 38% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα και το 48% στα κόπρανα. Η απέκκριση αμετάβλητης νεμπιβολόλης στα ούρα είναι λιγότερη από το 0.5% της δόσης. Η δέσμευση της νεμπιβολόλης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 98%. Δεσμεύεται κυρίως από την αλβουμίνη.

## **β . Υδρόφιλοι β-αναστολείς**

Οι υδρόφιλοι β-αναστολείς (ατενολόλη, εσμολόλη) δεν απορροφούνται πλήρως από τη γαστρεντερική οδό και απεκκρίνονται είτε ως ενεργοί μεταβολίτες είτε ανεπηρέαστοι από τους νεφρούς. Έχουν σαφώς μεγαλύτερες ημιπεριόδους ζωής (6-24 ώρες) και δεν αλληλεπιδρούν με

τα φάρμακα που μεταβολίζονται στο ήπαρ. Σπανίως διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, γι' αυτό οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους από το ΚΝΣ θεωρούνται αμελητέες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής τους αυξάνεται σε παθήσεις των νεφρών (χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, μεγάλη ηλικία).

#### **γ . Ισορροπημένη κάθαρση**

Η βισοπρολόλη έχει χαμηλό μεταβολισμό πρώτης διόδου από το ήπαρ, διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και απεκκρίνεται ισόποσα από το ήπαρ και το νεφρό. Η καρβεδιλόλη, αντιθέτως, έχει χαμηλή από στόματος βιοδιαθεσιμότητα, καθώς υφίσταται εκτενή μεταβολισμό πρώτης διόδου από το ήπαρ και συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.<sup>236</sup> Η εσμολόλη είναι ένα ταχέως δρών φάρμακο. Χορηγείται ενδοφλεβίως και υδρολύεται τάχιστα από τις εστεράσες των ερυθρών αιμοσφαιρίων, με αποτέλεσμα ο χρόνος ημίσειας ζωής της να είναι μόνο 9 λεπτά.



## 8 . ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ Β-ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ

Οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης των β-αναστολέων δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί παρά τις δεκαετίες ερευνητικής προσπάθειας. Πολλαπλοί μηχανισμοί ενέχονται στην ευεργετική θεραπευτική τους δράση, περισσότεροι εκ των οποίων συνοψίζονται στον Πίνακα 6 και αναλύονται εκτενέστερα.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6 . Ευεργετικοί μηχανισμοί δράσης των β-αναστολέων στην καρδιακή ανεπάρκεια**

Ελάττωση συμπαθητικού τόνου	Ελάττωση της έκκρισης ρενίνης
Αύξηση παρασυμπαθητικού τόνου	Ελάττωση παραγωγής ενδοθηλίνης
Βελτίωση καμπύλης δύναμης-συχνότητας	Ελάττωση έκκρισης ενδοθηλίνης
Βελτίωση πηλίκου μυοκαρδιακού έργου/κατανάλωσης O <sub>2</sub>	Αύξηση επαναπρόσληψης νορ-αδρεναλίνης
Άμβλυση υπενδοκάρδιας ισχαιμίας	Αύξηση πυκνότητας β <sub>1</sub> -υποδοχέων
Αύξηση μεταβλητότητας καρδιακής συχνότητας	Ελάττωση φλεγμονωδών κυτταροκινών
Μείωση διασποράς QT	Ανταγωνισμός αυτοαντισωμάτων έναντι του β <sub>1</sub> -υποδοχέα
Φυσιολογικοποίηση υψηλής φωσφορικής ενεργητικής	Αντιοξειδωτική δράση

### 8 . 1 . Επίδραση στην καρδιακή συχνότητα

Σε όλα τα θηλαστικά του πλανήτη παρατηρείται μια αξιοπερίεργη ημιλογαριθμική ανάστροφη συσχέτιση μεταξύ του προσδόκιμου επιβίωσης και της καρδιακής συχνότητας ηρεμίας. Το γινόμενο της μέσης καρδιακής συχνότητας ηρεμίας (σε παλμούς ανά λεπτό) και της μέσης ζωής ανά είδος (σε έτη) παραμένει σταθερό για κάθε είδος του ζωϊκού βασιλείου. Έτσι, ζώα με χαμηλή μέση συχνότητα ηρεμίας (15-40/λεπτό), όπως η φάλαινα και ο ελέφαντας, είναι μακροβιότερα, ενώ ζώα με μεγάλη μέση συχνότητα (300-600/ λεπτό), όπως ο αρουραίος, το ποντίκι hamster και ο πίθηκος, ζουν πολύ λιγότερο.<sup>252</sup> Είναι γνωστό, επίσης, ότι η υψηλή καρδιακή συχνότητα, που σχετίζεται με αυξημένο τόνο του ΣΝΣ, συνδέεται με υψηλή θνησιμότητα, τόσο μετά το έμφραγμα όσο και στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>253</sup> Έτσι, η ανάλυση των μελετών GISSI-2 και GISSI-3 ανέδειξε την υψηλή καρδιακή συχνότητα στον μετεμφραγματικό ασθενή ως ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνητότητας και νοσηρότητας 6

μηνών.<sup>254, 255</sup> Στη μελέτη CONSENSUS, οι ασθενείς με μέση καρδιακή συχνότητα μεγαλύτερη των 85 παλμών/λεπτό σχετίζονταν με τη χειρότερη κλινική έκβαση.<sup>191</sup> Ομοίως, σε υπομελέτη της SAVE, στους ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας η αυξημένη μέση καρδιακή συχνότητα προδικάζε περαιτέρω διάταση της κοιλίας και αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας.<sup>256</sup>

Η αυξημένη μέση καρδιακή συχνότητα, παρότι από πολλούς ερευνητές θεωρείται επιφαινόμενο άλλων παθοφυσιολογικών μηχανισμών, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη θνησιμότητα με διάφορους μηχανισμούς. Υψηλή συχνότητα σχετίζεται με δυσλειτουργία και με αναδιαμόρφωση της αριστεράς κοιλίας.<sup>257</sup> Είναι κοινώς αποδεκτός ο μηχανισμός της «ταχυμυοπάθειας», της αναστρέψιμης, δηλαδή, έκπτωσης της συσταλτικότητας επί ταχυκαρδίας, ιδιαίτερα επί ταχείας κολπικής μαρμαρυγής ή επί πειραματικής ταχείας βηματοδότησης.<sup>258</sup> Η αύξηση των απαιτήσεων σε οξυγόνο επί υψηλής μέσης καρδιακής συχνότητας, δύναται να οδηγήσει σε μυοκαρδιακή ισχαιμία από τη δυσαναλογία προσφοράς-ζήτησης.<sup>259</sup> Η επιβράδυνση της καρδιακής συχνότητας, που επιφέρουν οι β-αναστολείς, αφενός ελαττώνουν τις απαιτήσεις σε O<sub>2</sub>, αφετέρου παρατείνουν τη διαστολική περίοδο πλήρωσης, άρα και τη στεφανιαία άρδευση.<sup>260</sup> Η ελάττωση της μετεμφραγματικής θνητότητας, που προκύπτει από τη χρήση των β-αναστολέων, σχετίζεται γραμμικά με τη μείωση, που αυτοί επιφέρουν, στην καρδιακή συχνότητα.<sup>261, 262</sup> Στις μεγαλύτερες μελέτες επιβίωσης στη ΣΚΑ, μείωση της μέσης καρδιακής συχνότητας κατά 10-15 παλμούς/λεπτό από τη λήψη β-αναστολέα συνοδεύτηκε από ελάττωση της συνολικής θνησιμότητας κατά 35%.<sup>224, 225, 263</sup>

## 8.2. Επίδραση στην καρδιακή μεταβλητότητα (Heart Rate Variability)

Η περιορισμένη ικανότητα αύξησης της καρδιακής συχνότητας επί άσκησης (χρονοτρόπος δυσλειτουργία ή/και ανικανότητα), που εμφανίζεται κατά τα αρχικά στάδια της έκπτωσης της λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας αλλά και στα απώτερα στάδια της ΣΚΑ, αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη της επιβίωσης.<sup>264, 265</sup> Η χρονοτρόπος αυτή ανικανότητα αποδίδεται σε αυτόνομη νευρική ανισορροπία, λόγω του συνδυασμού αυξημένης συμπαθητικής και μειωμένης παρασυμπαθητικής δράσης.<sup>259</sup> Υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις βελτίωσης της αυτόνομης ανισορροπίας στους ασθενείς με ΣΚΑ κατά τη χρήση των β-αναστολέων. Υπομελέτη της CIBIS-II έδειξε ότι η βισοπρολόλη αυξάνει την καρδιακή μεταβλητότητα στους ασθενείς με τα μεγαλύτερα R-R διαστήματα στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας.<sup>266</sup> Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η βραδυκαρδική δράση

των β-αναστολέων μπορεί να διορθώσει την αυτονομική ανισορροπία στην καρδιακή ανεπάρκεια και η παρασυμπαθητικοτονία, που επιφέρουν, μπορεί να ερμηνεύσει τις ευεργετικές τους ιδιότητες.<sup>126, 262, 266, 267</sup>

### **8.3. Αιμοδυναμικές επιδράσεις των β-αναστολέων**

Πέραν της δράσης των β-αναστολέων στην καρδιακή συχνότητα και στη μεταβλητότητα αυτής, οι β-αναστολείς -σε μακροχρόνια χορήγηση- επιφέρουν βελτίωση του κλάσματος εξωθήσεως της αριστεράς κοιλίας (ΚΕΑΚ), μείωση του τελοσυστολικού όγκου αυτής και βελτίωση του χρόνου πλήρωσης.<sup>259</sup> Σε μεταανάλυση 18 διπλών-τυφλών μελετών μέχρι το 1998, η σύγκριση των β-αναστολέων με εικονικό φάρμακο σε 3023 ασθενείς με ΣΚΑ έδειξε αύξηση του μέσου ΚΕΑΚ από 23±4% σε 31±4% στην ομάδα των β-αναστολέων, γεγονός που υποδηλώνει μέση αύξηση 29% του ΚΕΑΚ στους ασθενείς που έλαβαν β-αναστολέα.<sup>268</sup> Η αύξηση αυτή είναι 3-5 φορές μεγαλύτερη από εκείνη που επιφέρουν οι Α-ΜΕΑ και υποδηλώνει ισχυρή επίδραση στην καρδιακή αναδιαμόρφωση.

### **8.4. Η επίδραση των β-αναστολέων στον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο**

Η χρόνια ενεργοποίηση του ΣΝΣ αυξάνει τον κίνδυνο αιφνιδίου καρδιακού θανάτου (ΑΚΘ) στους ασθενείς με ΣΚΑ, λόγω ελάττωσης του ουδού εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής. Αρκετοί μηχανισμοί έχουν προταθεί, μερικοί από τους οποίους περιλαμβάνουν τον αυξημένο αυτοματισμό των μυοκυττάρων, την υποκαλιαιμία από είσοδο του εξωκυττάριου καλίου εντός πειραματική και κλινική μελέτη της ευεργετικής επίδρασης των β-αναστολέων στον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο στην ΣΚΑ.<sup>269</sup> Αναδρομική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης AVID σε υποομάδα 412 ασθενών, που λάμβαναν ως αντιαρρυθμική αγωγή μόνο β-αναστολείς, έδειξε ελάττωση 53% του κινδύνου για ΑΚΘ, σε σχέση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν β-αναστολέα (P = 0.018).<sup>270</sup> Μελέτη του Levine σε ασθενείς με ιστορικό αποτραπέντος αιφνιδίου θανάτου ή συμπτωματικής εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας, που έφεραν εμφυτευμένο αυτόματο απινιδωτή, έδειξε πολύ μικρότερη πιθανότητα ηλεκτρικής εκφόρτισης του απινιδωτή, στους ασθενείς που λάμβαναν β-αναστολέα, για χρονική περίοδο παρακολούθησης 5 ετών.<sup>271</sup> Πολλές προοπτικές μελέτες σε μετεμφραγματικούς ασθενείς αποδίδουν 28-47% ποσοστό ελάττωσης του ΑΚΘ από τη χρήση β-αναστολέων, σε αντίθεση με το 3-26% των Α-ΜΕΑ. Τέλος, μεταανάλυση 31 μελετών δευτερογενούς πρόληψης έδειξε

ότι οι β-αναστολείς ελαττώνουν και την πιθανότητα επανεμφράγματος -εν δυνάμει αίτιου ΑΚΘ- κατά 28%.<sup>272</sup>

### **8 . 5 . Επίδραση στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης**

Η χρόνια ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος ευοδώνει τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, με αποτέλεσμα την κατακράτηση άλατος και ύδατος, την περιφερική αρτηριο- και φλεβο- σύσπαση και την αύξηση τόσο του προφορτίου όσο με του μεταφορτίου της αριστεράς κοιλίας.<sup>273</sup> Οι β-αναστολείς, μέσω της αδρανοποίησης του β<sub>1</sub>-υποδοχέα καταστέλλουν τη δραστηριότητα τόσο του ΣΝΣ όσο και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

### **8 . 6 . β-αναστολείς και ανάστροφη αναδιαμόρφωση (reverse remodeling)**

Η ελάττωση της θνησιμότητας, που προκαλούν οι β-αναστολείς, αποδίδεται μερικώς και στην τροποποίηση της διαδικασίας αναδιαμόρφωσης της αριστεράς κοιλίας. Οι Α-ΜΕΑ αποδεδειγμένα επιβραδύνουν την προϊούσα εξέλιξη της διολίσθησης των μυοϊνιδίων και της διάτασης των καρδιακών κοιλοτήτων, φαίνεται, όμως, ότι οι β-αναστολείς προχωρούν ένα βήμα περισσότερο: αναστρέφουν την αναδιαμόρφωση, μειώνοντας τους ενδοκοιλοτικούς όγκους και αυξάνοντας τη συσταλτική ικανότητα του μυοκαρδίου.<sup>274</sup> Στη μελέτη CARMEN, η μονοθεραπεία με καρβεδιλόλη και ο συνδυασμός καρβεδιλόλης-εναλαπρίλης επέφεραν αναστροφή της αναδιαμόρφωσης της ΑΚ, κάτι που δεν παρατηρήθηκε στο σκέλος της μονοθεραπείας με εναλαπρίλη.<sup>275</sup> Ανάστροφη αναδιαμόρφωση -μετρούμενη ως ελάττωση του τελοσυστολικού όγκου της ΑΚ- παρατηρήθηκε και στην υπερηχογραφική επεξεργασία των δεδομένων της μελέτης CAPRICORN. Οι ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό καρβεδιλόλης και Α-ΜΕΑ ελάττωσαν στατιστικά σημαντικά τον τελοσυστολικό τους όγκο, κάτι που δεν ίσχυσε με τους ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και Α-ΜΕΑ.<sup>276</sup> Ανάστροφη αναδιαμόρφωση έχει παρατηρηθεί και με τη μετοπρολόλη και τη βισοπρολόλη.<sup>277, 278</sup> Σε μελέτη του Waagstein, η χορήγηση 50 mg μετοπρολόλης για 6 μήνες σε ασθενείς με ΣΚΑ κλάσης NYHA II-III επέφερε αύξηση του μέσου ΚΕΑΚ από 29.0% σε 35.9% στην ηρεμία (P < 0.001) και σε 36.8% στην υπομεγίστη άσκηση (P < 0.001).<sup>277</sup> Το γεγονός αυτό συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση τόσο του τελοδιαστολικού (-22ml, P = 0.006) όσο και του τελοσυστολικού όγκου (-23 ml, P = 0.001), καθώς και της λειτουργικής ανεπάρκειας

μιτροειδούς ( $P = 0.0026$ ). Γαλλική μελέτη σε 201 ασθενείς με ΣΚΑ, οι οποίοι έλαβαν βισοπρολόλη για χρονικό διάστημα 3 μηνών, έδειξε στατιστικώς σημαντική αύξηση του ΚΕΑΚ από 31% σε 41% ( $P = 0.0001$ ), με ταυτόχρονη μείωση των τελοσυστολικών και τελοδιαστολικών διαμέτρων και όγκων της ΑΚ, γεγονός που τεκμηριώνει αναστροφή αναδιαμόρφωση.<sup>278</sup>

Ο μηχανισμός με τον οποίο οι β-αναστολείς αναστρέφουν την αναδιαμόρφωση της ΑΚ δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένος, σχετίζεται, πάντως, με δράση σε κυτταρικό επίπεδο. Είναι γνωστό ότι η διέγερση του μυοκαρδιακού β-υποδοχέα στην καρδιακή ανεπάρκεια επιτείνει την καρδιακή δυσλειτουργία και συντελεί στον κυτταρικό θάνατο.<sup>279</sup> Οι δράσεις αυτές πιθανότατα πραγματοποιούνται μέσω αύξησης του cAMP, που οδηγεί σε ενδοκυττάρια υπερφόρτιση ιόντων ασβεστίου και απευθείας κυτταρική νέκρωση.<sup>280, 281</sup> Οι κατεχολαμίνες, επίσης, δρουν απευθείας στο μυοκύτταρο ως αυξητικοί παράγοντες που προάγουν την υπερτροφία και -υπό συνθήκες οξειδωτικού stress- επάγουν την έκφραση πρωτοογκογονιδίων, οδηγώντας στην απόπτωση των μυοκυττάρων, τον γνωστό προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο.<sup>282-284</sup> Οι β-αναστολείς αποδεδειγμένα προστατεύουν από τέτοιου είδους δράσεις, αναχαιτίζοντας τις κατεχολαμίνες σε επίπεδο υποδοχέα.

### **8.7. Η επίδραση των β-αναστολέων στη μυοκαρδιακή ίνωση**

Πειραματικές μελέτες αποδεικνύουν ότι η μακροπρόθεσμη θεραπεία με β-αναστολείς σε μετεμφραγματικούς ασθενείς έχουν ευεργετικές επιδράσεις κατά τη διαδικασία της επούλωσης της εμφραγματικής ζώνης και της αναδιαμόρφωσης της περιεμφραγματικής περιοχής, ανάλογες με αυτές των Α-ΜΕΑ (καπτοπρίλη). Σε αντίστοιχες β-ανασταλτικές δόσεις πάντως διαφαίνεται ότι η καρβεδιλόλη προκαλεί μεγαλύτερη μείωση στην εναπόθεση μυοκαρδιακού κολλαγόνου στην περιεμφραγματική ζώνη και στο υγιές μυοκάρδιο και εμποδίζει πολύ περισσότερο από τη μετοπρολόλη την υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας και την αύξηση της συνολικής καρδιακής μάζας, χωρίς να προκαλεί μεταβολή στην έκταση της μυοκαρδιακής νέκρωσης.<sup>285</sup>





## 9 . ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΟΝ Β-ΑΝΑΣΤΟΛΕΑ

### 9 . 1 . Ανοχή στον β-αναστολέα

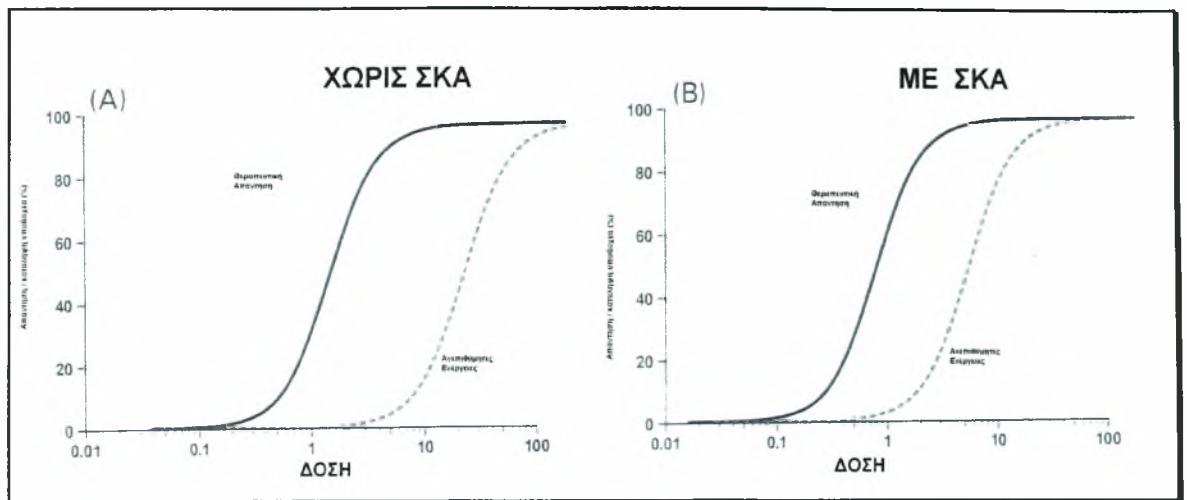
Ένα εύλογο ερώτημα, που προκύπτει στον κοινό παρατηρητή, είναι τί άλλαξε από το 1990 μέχρι σήμερα στην εφαρμογή των β-αναστολέων στην καρδιακή ανεπάρκεια και από πλήρης αντένδειξη έγιναν η απόλυτη ένδειξη. Η απάντηση στο ερώτημα βρίσκεται στις ελάχιστες δόσεις έναρξης των β-αναστολέων στις πολυκεντρικές μελέτες της καρδιακής ανεπάρκειας, σε αντίθεση με την κοινή ιατρική πρακτική χορήγησής τους στην υπέρταση και στη χρόνια στεφανιαία νόσο. Σε όλες τις μελέτες ο β-αναστολέας τιτλοποιήθηκε προς τις δόσεις στόχο με αργά και προσεκτικά μεσοδιαστήματα, διάρκειας -συνήθως- δύο εβδομάδων.

Παρά τον αρχικό φόβο για τις πιθανές παρενέργειες από την αρνητική ινότροπο δράση των β-αναστολέων, η ανοχή των ασθενών στο φάρμακο αποδείχθηκε εξαιρετική. Στη MERIT-HF το συνολικό ποσοστό διακοπής της αγωγής με μετοπρολόλη λόγω κάποιας ανεπιθύμητης δράσης της (επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας, βραδυκαρδία, δύσπνοια, κόπωση, υπόταση ή ζάλη), ήταν μικρότερο (9.8%) από το αντίστοιχο του εικονικού φάρμακου (11.7%).<sup>286</sup> Στη CIBIS-II, 42% των συμμετεχόντων κατάφερε να φτάσει τη δόση-στόχο της βισοπρολόλης των 10mg ημερησίως.<sup>224</sup> Μέσα στο διάστημα των 15 μηνών παρακολούθησης, 192 ασθενείς (15%) στην ομάδα της βισοπρολόλης και 194 ασθενείς (15%) στην ομάδα ελέγχου αναγκάστηκαν να διακόψουν το φάρμακο. Στην COPERNICUS η μέση ημερήσια δόση της καρβεδιλόλης έφτασε στο εντυπωσιακό 37 mg, με ποσοστό διακοπής 14.8% για την καρβεδιλόλη και 18.5% για το εικονικό φάρμακο.<sup>263</sup> Τέλος, ανάλυση των δεδομένων της μελέτης USCP, αποδίδει ποσοστό διακοπής 10.8% για την καρβεδιλόλη και 18.3% για το εικονικό φάρμακο.<sup>287</sup>

### 9 . 2 . Δοσοεξαρτώμενη απάντηση

Οι ασθενείς, που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια, εμφανίζουν -σε σχέση με τους υγιείς- μεγαλύτερη ευαισθησία στους β-αναστολείς, λόγω αύξησης της πυκνότητας των β-υποδοχέων τους στην εξέλιξη της νόσου. Οι ανεπιθύμητες, επομένως, δράσεις των β-αναστολέων στους ασθενείς με ΣΚΑ παρουσιάζονται σε χαμηλότερες δόσεις απ' ό,τι στους αντίστοιχους με υπέρταση ή στεφανιαία νόσο, το δε θεραπευτικό φάσμα των β-αναστολέων είναι μικρότερο στην καρδιακή ανεπάρκεια. Φαίνεται λοιπόν ότι η καμπύλη δοσοεξαρτώμενης απάντησης

στους β-αναστολείς στην ΣΚΑ μετατοπίζεται προς τα αριστερά σε σχέση με την αντίστοιχη καμπύλη των υγιών ασθενών (Εικόνα 8).



**ΕΙΚΟΝΑ 8 . Καμπύλες δοσοεξαρτώμενης ανεπιθύμητης δράσης του β-αναστολέα σε ασθενείς χωρίς ΣΚΑ (Α) και με ΣΚΑ (Β).** [Τροποποιημένο από Funck-Brentano C. Beta-blockade in CHF: from contraindication to indication. Eur Heart J, June 2006;Vol 8, Suppl C:C19-C27]

### 9 . 3 . Δόση στόχος : η μέγιστη ανεκτή δόση του β-αναστολέα

Η μέγιστη ανεκτή δόση του β-αναστολέα υπόκειται σε εξατομικευμένη διακύμανση. Η ευαισθησία των ασθενών βαίνει ευθέως ανάλογη της λειτουργικής τους κλάσης, συνεπώς η μέγιστη ανεκτή δόση αντιστρόφως ανάλογα αυτής.

Το 2003 ο Simon επιχείρησε να ταξινομήσει τους ασθενείς της CIBIS-II, ανάλογα με τη μέγιστη δόση βισοπρολόλης που λάμβαναν κατά την τελευταία τους παρακολούθηση, σε τρεις ομάδες: <sup>288</sup>

- α) χαμηλής δόσης μέχρι 3.75mg την ημέρα (N=434, 33%),
- β) μέσης δόσης έως 7.5mg την ημέρα ( N=328, 25%) και
- γ) υψηλής δόσης 10mg την ημέρα (N=565, 43%).

Οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου ταξινομήθηκαν σε αντίστοιχες δόσεις εικονικού φαρμάκου. Η βισοπρολόλη ελάττωσε την ολική θνητότητα στατιστικώς σημαντικά και στις τρεις κατηγορίες δοσολογίας. Στις ψηλότερες δόσεις βισοπρολόλης (ομάδες β΄ και γ΄) ο σχετικός κίνδυνος καρδιακού θανάτου, καρδιαγγειακής νοσηρότητας και ολικής νοσηρότητας

είναι ελαφρώς μικρότερος (Πίνακας 7). Πάντως, οι ασθενείς της ομάδας α΄ ήταν πιο ηλικιωμένοι, βαρύτερης λειτουργικής κλάσης και είχαν χαμηλότερη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 7 . Σχετικός κίνδυνος βισοπρολόλης/εικονικού φάρμακου ανάλογα με τη δοσολογία**

ΣΤΟΧΟΣ	Σχετικός Κίνδυνος Χαμηλής Δόσης	Σχετικός Κίνδυνος Μέσης Δόσης	Σχετικός Κίνδυνος Υψηλής Δόσης
Ολική θνητότητα	0.66 (0.48-0.92)	0.33 (0.21-0.51)	0.59 (0.40-0.89)
Καρδιαγγειακός θάνατος	0.69 (0.48-1.00)	0.34 (0.21-0.57)	0.64 (0.40-1.02)
Ολική νοσηρότητα	0.72 (0.57-0.89)	0.55 (0.42-0.71)	0.70 (0.56-0.87)
Καρδιαγγειακή νοσηρότητα	0.68 (0.53-0.86)	0.56 (0.41-0.74)	0.70 (0.54-0.91)

Στην ανάλυση του Simon η διακοπή της βισοπρολόλης συνοδευόταν από σημαντική αύξηση του σχετικού κινδύνου θανάτου. Οι ασθενείς, που δεν ανέχτηκαν και τελικά διέκοψαν τη βισοπρολόλη, είχαν στο τέλος της μελέτης υπερδιπλάσιο σχετικό κίνδυνο θανάτου (2.13,  $P < 0.0002$ ) από τους αντίστοιχους, που συνέχισαν κανονικά τη θεραπεία. Η μελέτη αυτή ενισχύει την πρόταση για εξατομίκευση της δοσολογίας του β-αναστολέα στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας και αποφυγή διακοπής του, όπου κρίνεται δυνατό, έστω κι αν χρειαστεί παροδική ελάττωση της δόσης του σε διαστήματα έξαρσης της νόσου.<sup>289</sup>

#### 9.4. Αλλαγή σκευάσματος β-αναστολέα

Το 2001 δημοσιεύτηκε γερμανική μελέτη που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της αλλαγής θεραπείας από τη μετοπρολόλη στην καρβεδιλόλη και αντιστρόφως, σε ασθενείς με ισχαιμική ή διατακτική καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>290</sup> Ένα εξάμηνο μετά την αλλαγή της θεραπείας, τα ευνοϊκά αποτελέσματα της χορήγησης β-αναστολέα παρέμεναν διαρκώς αυξανόμενα και στις δύο ομάδες ασθενών, τόσο στις υπερηχοκαρδιογραφικές και αιμοδυναμικές παραμέτρους όσο και στην λειτουργική κλινική κατάταξή τους. Το συμπέρασμα είναι ότι η αλλαγή από τον έναν β-αναστολέα στον άλλο διατηρεί το ευνοϊκό προφίλ της θεραπείας, αρκεί και οι δύο β-αναστολείς να ανήκουν στην κατηγορία αυτών που υποστηρίζονται από τις μεγάλες πολυκεντρικές πληθυσμιακές μελέτες επιβίωσης.<sup>291, 292</sup>





## 10 . ΟΙ Β-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΗΜΕΡΑ: ΑΠΟΣΤΑΣΗ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ

Σύγχρονες έρευνες αποδεικνύουν τεράστια απόσταση μεταξύ των τεκμηριωμένων μελετών επιβίωσης, που καθορίζουν τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, και της καθημερινής κλινικής πρακτικής στα νοσηλευτικά ιδρύματα και στους ιδιώτες ιατρούς. Βαδίζοντας προς τη δεύτερη δεκαετία του 21<sup>ου</sup> αιώνα, οι β-αναστολείς αποτελούν τα λιγότερο συνταγογραφούμενα από όλα τα φάρμακα, που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ΣΚΑ, καθώς μόνο το ένα τρίτο των ασθενών απολαμβάνει τις ευεργετικές τους δράσεις.

### 10 . 1 . Οι ευρωπαϊκές έρευνες θεραπείας της ΣΚΑ

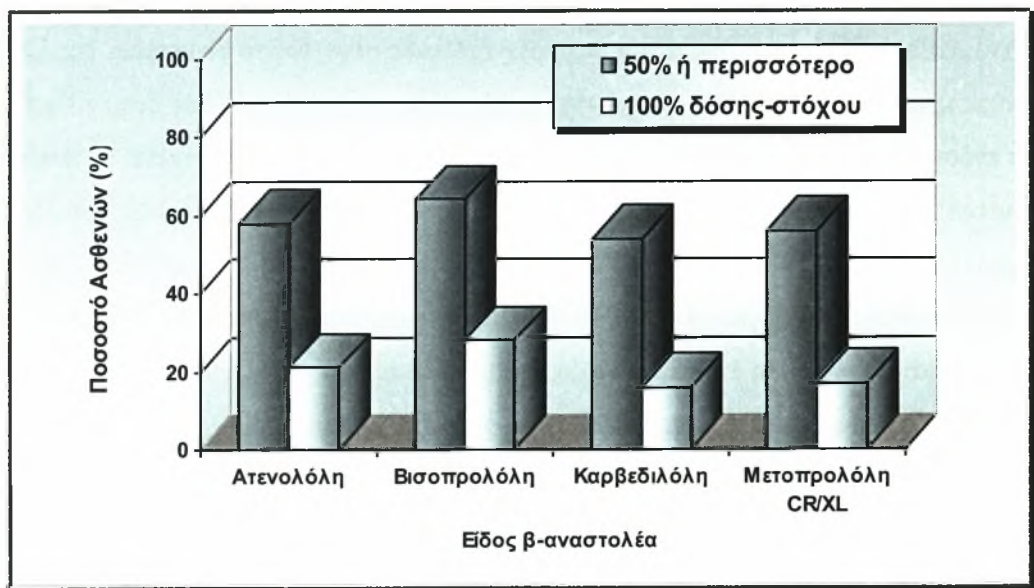
Δύο πρόσφατες ευρωπαϊκές έρευνες, η Euro Heart Failure Survey (EURO-HF) και η IMPROVEMENT of Heart Failure Program, ρίχνουν φως στον τρόπο θεραπείας της ΣΚΑ στα ευρωπαϊκά κράτη. Η EURO-HF αφορά σε νοσηλευόμενους ασθενείς και δίνει πληροφορίες για την ενδονοσοκομειακή περίθαλψη των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>293</sup> Ανέλυσε τη θεραπευτική αγωγή εξιτηρίου 11304 ασθενών από 115 νοσοκομεία 24 διαφορετικών ευρωπαϊκών χωρών, κατά την περίοδο 2000-2001.<sup>294</sup> Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 73 έτη και το φύλλο κατά 53% άρρεν. Η IMPROVEMENT συνέλεξε στοιχεία για την πρωτογενή – κυρίως ιδιωτική- περίθαλψη 11062 ασθενών, μέσης ηλικίας 70 ετών, κατά 55% αρρένων, από 15 διαφορετικές ευρωπαϊκές χώρες, κατά την περίοδο 1999-2000.<sup>295</sup>

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα και των δύο ερευνών, οι β-αναστολείς, τόσο νοσοκομειακά όσο και στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, χρησιμοποιούνται σε πολύ μικρότερο ποσοστό ασθενών από αυτό που, θεωρητικά, έχει να ωφεληθεί. Σε αντίθεση με τους Α-ΜΕΑ, οι οποίοι χορηγούνται στους δύο από τους τρεις ασθενείς με ΣΚΑ, οι β-αναστολείς συνταγογραφούνται μόνο στο ένα τρίτο των ασθενών, που τους έχει πραγματικά ανάγκη (37% στην EURO-HF και 34% στην IMPROVEMENT) (Πίνακας 8). Εντυπωσιακό είναι το γεγονός, ότι μόνο ένας στους πέντε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια λαμβάνει συγχρόνως Α-ΜΕΑ και β-αναστολέα. Επιπρόσθετα, ακόμα και όταν χορηγούνται β-αναστολείς στην καθημερινή κλινική πρακτική οι δόσεις χορήγησής τους είναι συντριπτικά μικρότερες από τις δόσεις-στόχο των κλινικών μελετών και των κατευθυντήριων οδηγιών.<sup>10, 11</sup>

**ΠΙΝΑΚΑΣ 8 . Θεραπευτική αγωγή ασθενών με ΣΚΑ στις μελέτες EURO-HF και IMPROVEMENT**

ΦΑΡΜΑΚΟ	EURO-HF (n = 11.016) (% ασθενών)	IMPROVEMENT (n = 11.062) (% ασθενών)
Διουρητικό	86.9	68
A-MEA	61.8	60
β-αναστολέας	36.9	34
Καρδιακή Γλυκοσίδη	35.7	36
Σπιρονολακτόνη	20.5	12
ARB	4.5	5

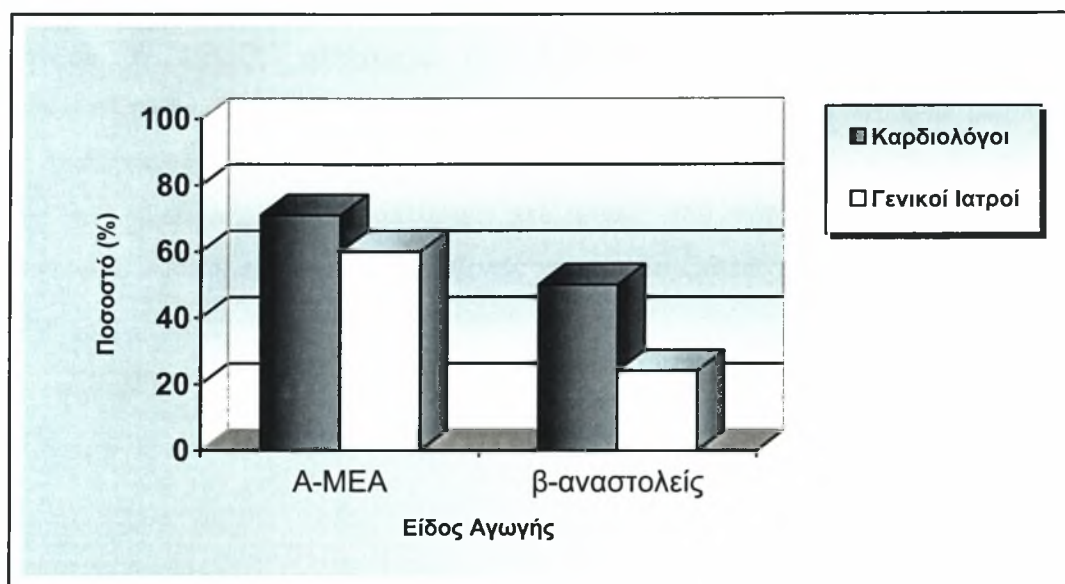
Στη EURO-HF διαπιστώθηκε ότι η μέση ημερήσια δόση χορήγησης βισοπρολόλης ήταν 4.7mg (αντί των 10mg της συνιστώμενης δόσης στόχου), της μετοπρολόλης 74.9mg ( αντί των 200mg) και της καρβεδιλόλης 17.6mg (αντί των 50mg). Η δόση-στόχος επετεύχθη σε ποσοστό μικρότερο του 20% στις μελέτες αυτές (Εικόνα 9).



**ΕΙΚΟΝΑ 9 . Σύγκριση δοσολογίας β-αναστολέων στην EURO-HF και δόσης-στόχου των κατευθυντήριων οδηγιών της ESC**

Και στις δύο μελέτες παρατηρούνται χαμηλότερες δόσεις β-αναστολέα στις γυναίκες, στους ηλικιωμένους και σε συνυπάρχουσες ασθένειες (συνοσηρότητα), παρά το γεγονός ότι κάτι τέτοιο δεν ισχύει για τους A-MEA. Το γεγονός αυτό αποδίδεται εν μέρει στην άγνοια πολλών ιατρών για τα ευεργετικά οφέλη από τη χρήση των β-αναστολέων. Είναι χαρακτηριστικό ότι στην IMPROVEMENT μόνο το 60% των ερωτηθέντων ιατρών γνώριζαν ότι οι β-αναστολείς δεν αποτελούν πλέον αντένδειξη στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Αντιθέτως, το 90%

των ιατρών ήταν ενημερωμένο για τη δράση των Α-ΜΕΑ στην ΣΚΑ.<sup>295</sup> Επίσης, πολλοί γενικοί ιατροί δε συνηγορούν στη χρήση β-αναστολέων, προκειμένου να αποφύγουν τη δεδομένη προσωρινή απορύθμιση των ασθενών κατά την έναρξη της θεραπείας με β-αναστολέα. Υπάρχει πολύ μεγάλη διαφορά στην αντιμετώπιση των β-αναστολέων και των Α-ΜΕΑ μεταξύ καρδιολόγων και γενικών ιατρών ή ειδικών παθολόγων, σε ό,τι αφορά τη συνταγογράφηση. Στην Εικόνα 10 παρουσιάζεται χαρακτηριστικά η διαφορά αυτή.



**ΕΙΚΟΝΑ 10 . Η χρήση των Α-ΜΕΑ και των β-αναστολέων ανάλογα με την ειδικότητα του θεράποντα ιατρού.**

Πάντως, πρέπει να θεωρείται δεδομένη και η διαφορετικότητα των δημογραφικών χαρακτηριστικών μεταξύ των πληθυσμιακών ομάδων της καθημερινής κλινικής πρακτικής και των μελετών επιβίωσης. Τέλος, οι σκοποί της καθημερινής άσκησης της ιατρικής πράξης, συχνά δεν ταυτίζονται με αυτούς μιας πολυκεντρικής μελέτης επιβίωσης.



## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1 . ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο κύριος σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί αν η ιδιότητα της αγγειοδιαστολής του β-αναστολέα νεπιβολόλη, επιφέρει μεταβολές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια λειτουργικής κλάσης NYHA III-IV, διαφορετικές από αυτές που συνεπάγεται η έναρξη χορήγησης του β-αναστολέα μετοπρολόλη, που στερείται αγγειοδιασταλτικών ιδιοτήτων.

Δευτερεύων σκοπός της μελέτης ήταν να εξετασθεί η ανοχή των ασθενών σε δόσεις έναρξης του β-αναστολέα τετραπλάσιες από αυτές που προτείνονται στις αποδεκτές πολυκεντρικές μελέτες επιβίωσης, σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν τη μέγιστη αποδεκτή δόση Α-ΜΕΑ.



## 2 . ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Μελετήθηκαν 20 ασθενείς ηλικίας 20-80 ετών, με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια ανεξαρτήτου αιτιολογίας (ισχαιμική ή ιδιοπαθής) λειτουργικής κλάσης III κατά NYHA και κλάσματος εξωθήσεως αριστεράς κοιλίας (ΚΕΑΚ)  $\leq 35\%$ . Στους ασθενείς χορηγούταν ήδη θεραπεία με φουροσεμίδη και Α-ΜΕΑ στις μέγιστες δυνατές δόσεις (όπως αυτές καθορίζονται από τις υπάρχουσες κλινικές μελέτες για τον εκάστοτε Α-ΜΕΑ). Όλοι οι ασθενείς ήταν σε σταθερή κλινική κατάσταση (ευβολαιμικοί) κατά την έναρξη της μελέτης.

### 3 . ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

Ασθενείς που εμφάνιζαν ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω αποκλείστηκαν από τη μελέτη:

- Απορύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας (αρχόμενη κάμψη, οξύ πνευμονικό οίδημα εντός των προηγούμενων 7 ημερών)
  - Αιμοδυναμική αστάθεια ( Συστολική αρτηριακή πίεση < 90mmHg )
  - Βραδυκαρδία ( $\leq 50$  σφύξεις/λεπτό)
  - Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου εντός 6 εβδομάδων από την τυχαιοποίηση
  - Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ασταθής στηθάγχη ή έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST) εντός 9 εβδομάδων από την τυχαιοποίηση
    - Βαριά χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
    - Βαριά περιφερική αγγειοπάθεια
    - Διαταραχές καρδιακού ρυθμού ή αγωγιμότητας: συχνές έκτακτες κοιλιακές συστολές ή ριπές εμμένουσας ή μη κοιλιακής ταχυκαρδίας, κολπική μαρμαρυγή, υψηλού βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός ( > 2<sup>ο</sup> βαθμού). Ασθενείς με αποκλεισμό αριστερού (LBBB) ή δεξιού σκέλους (RBBB) δεν αποκλείστηκαν από τη μελέτη
      - Βαριά ηπατική νόσος
      - Χρόνιος αλκοολισμός
      - Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ( Cr > 2.5 mg/dL )
      - Λήψη οποιουδήποτε β-αναστολέα το τελευταίο 15ήμερο
      - Αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής το τελευταίο 15ήμερο
      - Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός του τελευταίου τριμήνου
      - Καρδιακή ανεπάρκεια εξαιτίας μη διορθωμένης βαλβιδοπάθειας

#### 4 . ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες : α) Σε αυτούς που έλαβαν 50 mg μετοπρολόλης ( n = 10 ασθενείς) και α) σε αυτούς που έλαβαν 5mg νεμπιβολόλης (n = 10 ασθενείς). Προ της χορήγησης του β-αναστολέα έγιναν οι ακόλουθες καταγραφές : Φύλο, ηλικία, ύψος, βάρος, επιφάνεια σώματος (BSA), αιτιολογία νόσου (ισχαιμική ή διατατική μυοκαρδιοπάθεια), φαρμακευτική αγωγή, αιματολογικές εξετάσεις, απλή ακτινογραφία θώρακος, ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας και υπερηχοκαρδιογράφημα. Το κλάσμα εξωθήσεως της αριστεράς κοιλίας υπολογίστηκε σε όλους τους ασθενείς με τη βοήθεια ενός Hewlett-Packard Sonos 2000 imaging system υπερηχοκαρδιογράφου, με μορφοτροπέα 3.0 NOP (Hewlett-Packard Company, 800 South Taft Loveland, CO 80537, USA). Οι τελοδιαστολικές και τελοσυστολικές διαστάσεις της αριστεράς κοιλίας υπολογίστηκαν με τον τύπο του Teichholz.

Κατά τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών στην καρδιολογική κλινική έγινε τιτλοποίηση των δόσεων των A-MEA στις μέγιστες -από τις τρέχουσες πολυκεντρικές μελέτες- προβλεπόμενες δοσολογίες για ασθενείς με κλάσης III-IV καρδιακή ανεπάρκεια. Κατόπιν οι ασθενείς μεταφέρθηκαν στην καρδιολογική μονάδα εντατικής θεραπείας, όπου υπεβλήθησαν σε δεξιό καρδιακό καθετηριασμό με καθετήρα Swan-Ganz (κατευθυνόμενος από τη ροή του αίματος καθετήρας πνευμονικής αρτηρίας με μπαλόνη), μέσω της δεξιάς υποκλειδίου ή σφαγίτιδας φλέβας. Τις πρωϊνές ώρες μεταξύ 09:00 και 10:00, κατόπιν ολονύκτιας νηστείας, έγιναν αρχικές (baseline) μετρήσεις των ακόλουθων παραμέτρων:

1. **Καρδιακή συχνότητα (HR σε beats/min)**
2. **Συστολική Αρτηριακή Πίεση (SBP σε mmHg)**
3. **Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (DBP σε mmHg)**
4. **Μέση Αρτηριακή Πίεση (MBP σε mmHg)**
5. **Μέση Πίεση Δεξιού Κόλπου (RAP σε mmHg)**
6. **Μέση Πίεση Πνευμονικής αρτηρίας (mPAP σε mmHg)**
7. **Πίεση Ενσφήνωσης Πνευμονικών Τριχοειδών (PCWP σε mmHg)**
8. **Καρδιακή Παροχή** , εκφρασμένη ως ο μέσος όρος τριών διαδοχικών μετρήσεων -με απόκλιση <10%- με τη μέθοδο της θερμοαραίωσης (thermo-dilution ) (CO σε Lt/min)
9. **Καρδιακός Δείκτης** –μέσος όρος τριών μετρήσεων – (CI σε Lt/min/m<sup>2</sup>)
10. **Συστηματικές Περιφερικές Αντιστάσεις (SVR σε dynes/sec/cm<sup>-5</sup>)**

## 11. Πνευμονικές Αντιστάσεις (PVR σε dynes/sec/cm<sup>-5</sup>)

Ακολούθησε από στόματος χορήγηση β-αποκλειστή σε δοσολογία 50mg για την ομάδα Α της μετοπρολόλης και 5 mg για την ομάδα Β της νεπιβολόλης, και μέτρηση των προηγούμενων παραμέτρων στην 1<sup>η</sup>, 2<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup>, 4<sup>η</sup> και 6<sup>η</sup> ώρα από τη χορήγηση .

## 5. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι συνεχείς μεταβλητές (ποσοτικά μεγέθη) παρουσιάζονται ως ο μέσος όρος των μετρήσεων  $\pm$  μία σταθερά απόκλιση και η σύγκρισή τους έγινε με τη βοήθεια του κριτηρίου Student's t-test διπλής ανάλυσης διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Τα ποιοτικά μεγέθη παρουσιάζονται ως ποσοστιαίες αναλογίες και η σύγκρισή τους έγινε με τη βοήθεια του κριτηρίου Fisher (Fisher's exact test). Στατιστικώς σημαντικές θεωρήθηκαν οι διαφορές των οποίων η πιθανότητα  $p$  βρέθηκε μικρότερη από το όριο σημαντικότητας 0,05 ( $p < 0.05$ ). Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με τη βοήθεια του στατιστικού λογισμικού πακέτου GB STAT v10.0 statistical package (Dynamic Microsystems, Inc., 13003 Buccaneer Road, Silver Spring, MD 20904, USA).



## 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον Πίνακα 9 παρουσιάζονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών των δύο ομάδων. Δεν διαπιστώνεται καμία διαφορά σε ό,τι αφορά την ηλικία, το φύλο, την αιτιολογία της μυοκαρδιοπάθειας, τη λειτουργική κατά NYHA κλάση και τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Στον ίδιο πίνακα φαίνονται και οι βασικές μετρήσεις της καρδιακής συχνότητας, όπως και η ομοιότητα στην αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών, γεγονός που αντανακλά τις παραπλήσιες δοσολογίες των Α-ΜΕΑ που έλαβαν πριν την έναρξη της μελέτης.

<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Δημογραφικά και βασικά χαρακτηριστικά ασθενών της μελέτης</b>			
<b>ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ</b>	<b>ΜΕΤΟΠΡΟΛΟΗ</b>	<b>ΝΕΜΠΙΒΟΛΟΗ</b>	<b>P</b>
<b>Ηλικία (έτη)</b>	62.2 ± 4.3	61.7 ± 4.9	<b>ΜΣ</b>
<b>Φύλο (%)</b>	Άνδρες = 80% Γυναίκες = 20%	Άνδρες = 80% Γυναίκες = 20%	<b>ΜΣ</b>
<b>Καρδιακή Συχνότητα (σφύξεις/λεπτό)</b>	81.0 ± 16.6	81.4 ± 13.7	<b>ΜΣ</b>
<b>Συστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg)</b>	115.7 ± 15.9	111.2 ± 9.2	<b>ΜΣ</b>
<b>Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg)</b>	60.4 ± 11.1	59.3 ± 9.9	<b>ΜΣ</b>
<b>Αιτιολογία Μυοκαρδιοπάθειας</b>	Ισχαιμική (n = 6) Μη-ισχαιμική (n = 4)	Ισχαιμική (n = 6) Μη-ισχαιμική (n = 4)	<b>ΜΣ</b>
<b>ΚΕΑΚ (%)</b>	22.3 ± 2.7%	21.7 ± 2.4%	<b>ΜΣ</b>
<b>ΤΔΔΑΚ</b>	68.4 ± 5.7 mm	69.6 ± 6.1 mm	<b>ΜΣ</b>
<b>Λειτουργική Κλάση NYHA III</b>	n = 10	n = 10	<b>ΜΣ</b>
<b>Μέση Ημερίσια Δόση Α-ΜΕΑ (mg)</b>	Εναλαπρίλη 23 ± 6 Ραμιπρίλη 6 ± 2	Εναλαπρίλη 24 ± 8 Ραμιπρίλη 7 ± 3	<b>ΜΣ</b>
<b>ΚΕΑΚ=Κλάσμα Εξωθήσεως Αριστεράς Κοιλίας, ΤΔΔΑΚ=Τελοδιαστολική Διάμετρος Αριστεράς Κοιλίας, NYHA=New York Heart Association, Α-ΜΕΑ=Αναστολέας του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγιαιοτενσίνης, ΜΣ=Στατιστικώς Μη Σημαντικό</b>			

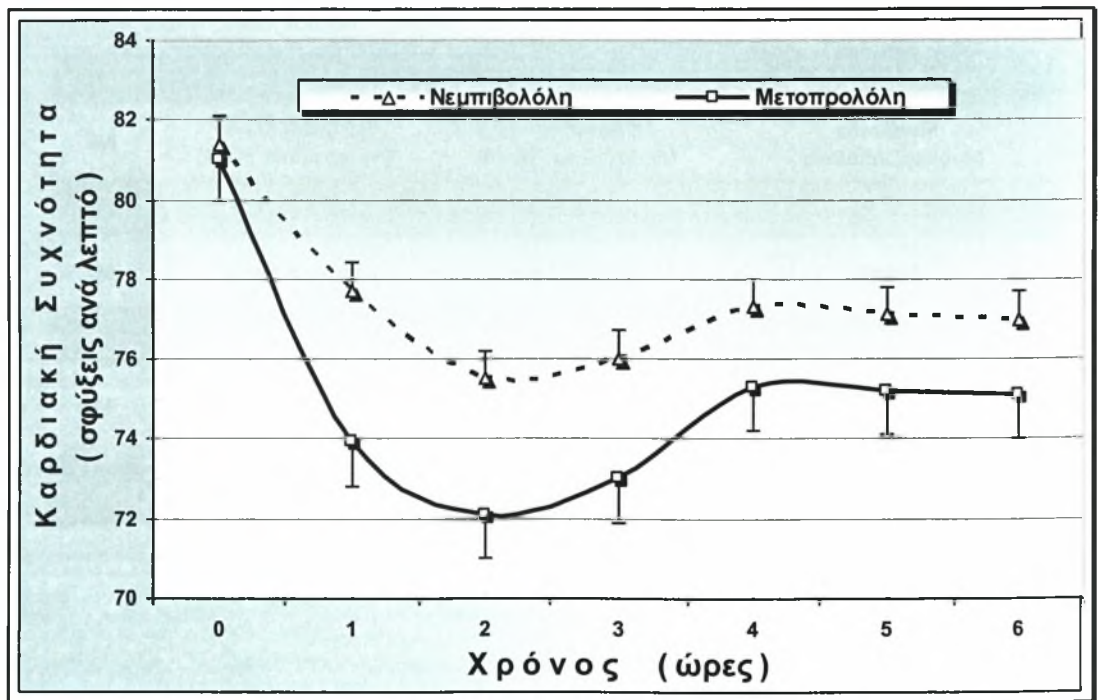
## 6.1. Καρδιακή Συχνότητα

Η καρδιακή συχνότητα ελαττώθηκε στατιστικώς σημαντικά και στις δύο ομάδες ασθενών την 2<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup>, 4<sup>η</sup> και 6<sup>η</sup> ώρα σε σύγκριση με τη βασική μέτρηση ( $P < 0.05$ ) (Πίνακας 10).

ΠΙΝΑΚΑΣ 10 . Μετρήσεις της καρδιακής συχνότητας στις δύο ομάδες ασθενών														
ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	Βασική		1 <sup>η</sup> Ώρα		2 <sup>η</sup> Ώρα		3 <sup>η</sup> Ώρα		4 <sup>η</sup> Ώρα		6 <sup>η</sup> Ώρα		P έναντι Βασικής	
	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (σφύξεις/λεπτό)	81,4 ± 13,7	81 ± 16,6	78,3 ± 13,6	73,9 ± 14,9**	75,5 ± 12,8	72,1 ± 14,6	76,0 ± 11,9	73,0 ± 13,5	77,3 ± 13,0	75,3 ± 14,0	77,0 ± 12,3	75,1 ± 13,3	P<0.05 (2 <sup>η</sup> ,3 <sup>η</sup> , 4 <sup>η</sup> , 6 <sup>η</sup> )	P<0.05 (1 <sup>η</sup> ,2 <sup>η</sup> ,3 <sup>η</sup> , 4 <sup>η</sup> , 6 <sup>η</sup> )

\*\* P<0.01 μεταξύ νεμιβολόλης και μετοπρολόλης, N= Νεμιβολόλη, M= Μετοπρολόλη

Στην ομάδα της μετοπρολόλης ελαττώθηκε σημαντικά από την 1<sup>η</sup> ώρα, σε αντίθεση με την ομάδα της νεμιβολόλης ( $P < 0.01$ ). Στον Πίνακα 10 καταγράφονται οι τιμές της καρδιακής συχνότητας για τις δύο ομάδες και η τιμή P για τη σύγκρισή τους με τη βασική μέτρηση, ενώ στο Γράφημα 1 αποδίδεται εναργέστερα η διακύμανση της καρδιακής συχνότητας στο χρόνο.



ΓΡΑΦΗΜΑ 1 . Επίδραση της λήψης νεμιβολόλης ή μετοπρολόλης στην καρδιακή συχνότητα

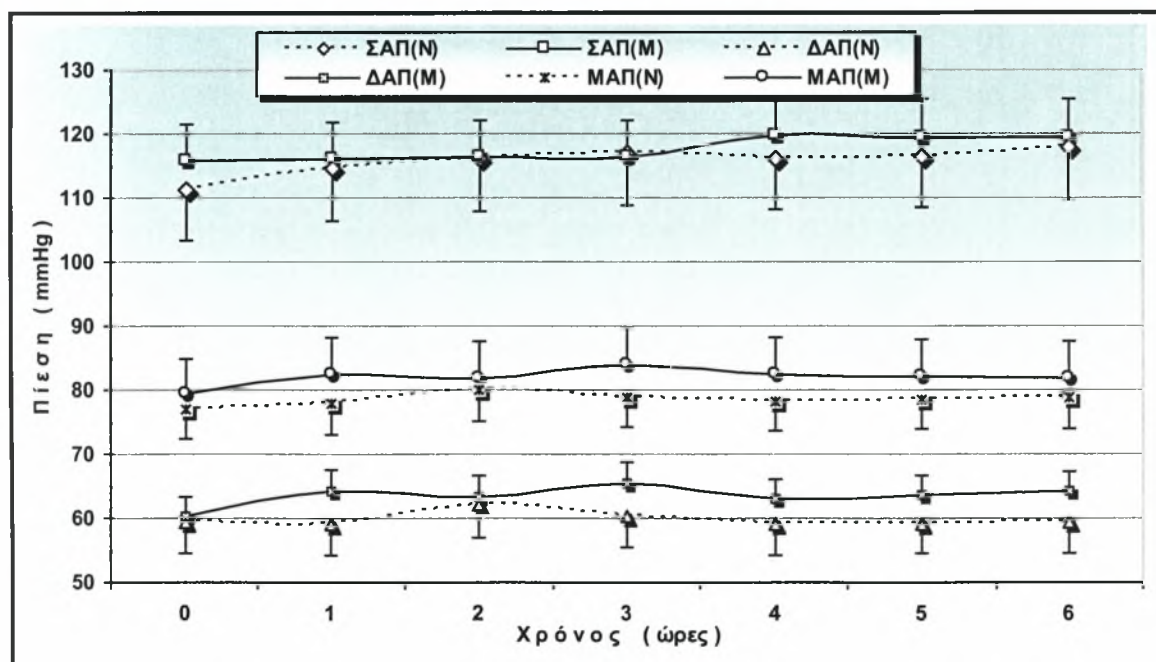
## 6.2. Συστολική, διαστολική και μέση αρτηριακή πίεση

Στον Πίνακα 11 παρουσιάζονται οι τιμές της συστολικής, της διαστολικής και της μέσης αρτηριακής πίεσης και στο Γράφημα 2 η διακύμανσή τους στο χρόνο. Καμία ουσιαστική μεταβολή δεν παρατηρήθηκε με κάποιο από τα δύο φάρμακα.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 11. Μετρήσεις της Συστολικής-Διαστολικής-Μέσης Αρτηριακής Πίεσης (σε mmHg) στις δύο ομάδες ασθενών**

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	Βασική		1 <sup>ο</sup> Ώρα		2 <sup>ο</sup> Ώρα		3 <sup>ο</sup> Ώρα		4 <sup>ο</sup> Ώρα		6 <sup>ο</sup> Ώρα		P	
	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M
Συστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg)	111,2	115,7	114,4	116,0	116,1	116,4	116,9	116,4	116,2	119,7	117,8	119,4	ΜΣ	ΜΣ
	± 9,2	± 15,9	± 10,8	± 17,0	± 8,8	± 14,9	± 8,8	± 14,4	± 11,3	± 16,6	± 10,8	± 15,7		
Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg)	59,3	60,4	59,1	64,3	62,0	63,4	60,2	65,6	59,1	62,9	59,4	64,1	ΜΣ	ΜΣ
	± 9,9	± 11,1	± 9,6	± 12	± 7,9	± 11,5	± 7,6	± 11,4	± 10,3	± 7,3	± 10,0	± 7,4		
Μέση Αρτηριακή Πίεση (mmHg)	77,0	79,4	77,8	82,4	80,1	81,8	78,9	83,8	78,2	82,4	78,8	81,8	ΜΣ	ΜΣ
	± 9,4	± 11,3	± 9,4	± 12,4	± 7,3	± 10,9	± 7,5	± 10,8	± 10	± 9,1	± 9,9	± 9,0		

N= Νεμιπβολόλη, M= Μετοπρολόλη, ΜΣ=Στατιστικώς μη σημαντικό



**ΓΡΑΦΗΜΑ 2 . Επίδραση της λήψης νεμιπβολόλης ή μετοπρολόλης στη συστολική, διαστολική και μέση αρτηριακή πίεση στις δύο ομάδες ασθενών [ΣΑΠ=Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΜΑΠ= Μέση Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ=Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, N=Νεμιπβολόλη, M=Μετοπρολόλη]**



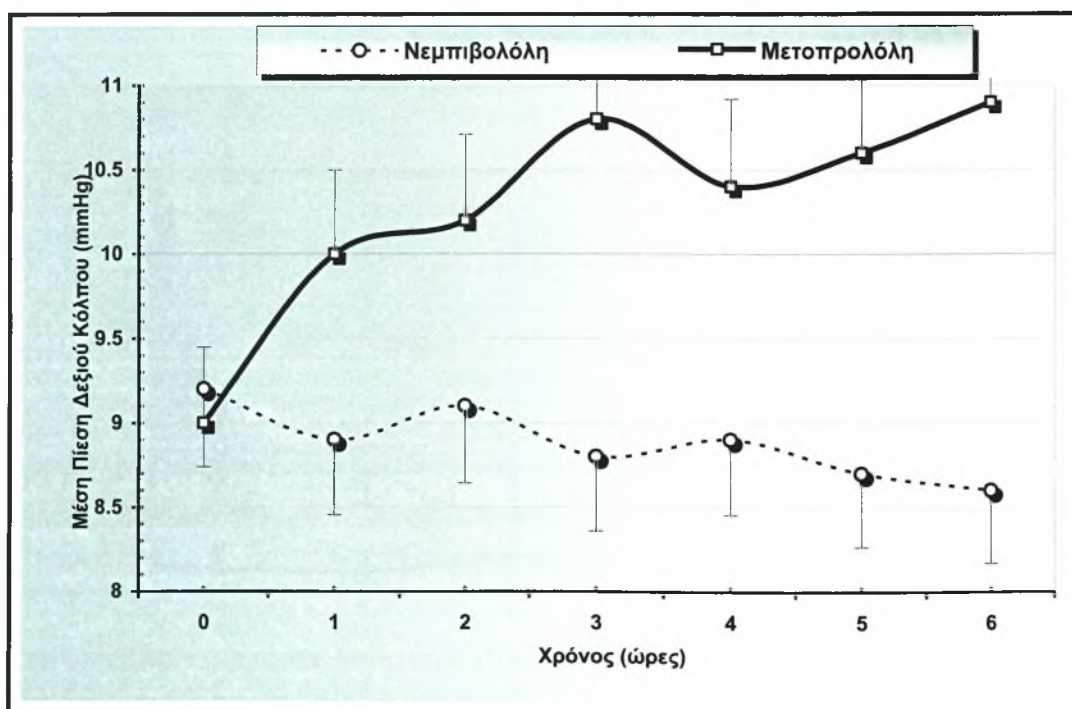
### 6.3. Μέση πίεση δεξιού κόλπου

Η μέση πίεση του δεξιού κόλπου παρουσίασε μείωση στην ομάδα της νεμιπιβολόλης και αύξηση στην ομάδα της μετοπρολόλης, στατιστικώς σημαντικές στη μεταξύ τους σύγκριση ( $P < 0.01$ ). Η αύξηση στην ομάδα της μετοπρολόλης ήταν στατιστικώς σημαντική στο επίπεδο του  $P < 0.05$  σε σχέση με τη βασική μέτρηση. Στον Πίνακα 12 παρουσιάζονται οι τιμές της μέσης πίεσης του δεξιού κόλπου για τις δύο ομάδες και στο Γράφημα 3 η διακύμανσή της στο χρόνο.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 12. Μετρήσεις της μέσης πίεσης του δεξιού κόλπου στις δύο ομάδες ασθενών**

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	Βασική		1 <sup>η</sup> Ώρα		2 <sup>η</sup> Ώρα		3 <sup>η</sup> Ώρα		4 <sup>η</sup> Ώρα		6 <sup>η</sup> Ώρα		P	
	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M
Μέση Πίεση Δεξιού Κόλπου (mmHg)	9,2	9,0	8,9	10,0	9,1	10,2	8,8	10,8	8,9	10,4	8,6	10,9	ΜΣ	$P < 0.05$ 4 <sup>η</sup> ώρα
	± 4,6	± 3,6	± 4,2	± 3,4	± 4,1	± 3,5	± 4,3	± 3,7	± 4,5	± 3,7	± 3,1	± 3,2		

\*  $P < 0.01$  μεταξύ νεμιπιβολόλης και μετοπρολόλης, N= Νεμιπιβολόλη, M= Μετοπρολόλη, ΜΣ=Στατιστικώς Μη Σημαντικό



**ΓΡΑΦΗΜΑ 3 . Επίδραση της λήψης νεμιπιβολόλης ή μετοπρολόλης στη μέση πίεση του δεξιού κόλπου στις δύο ομάδες ασθενών**

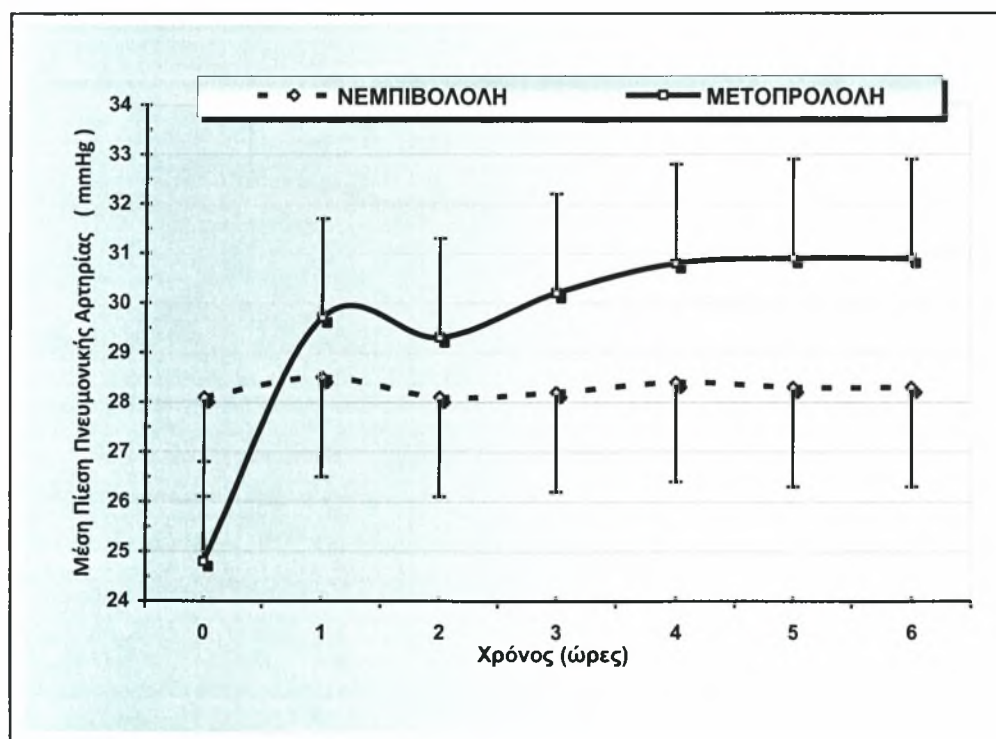
#### 6.4. Μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας

Στην ομάδα της νεμπιβολόλης δεν παρατηρήθηκε ουσιαστική μεταβολή στη μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας. Αντιθέτως, στην ομάδα της μετοπρολόλης παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική αύξηση, σε σχέση με τη βασική μέτρηση, στη μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας στο επίπεδο του  $P < 0.05$ . Στον πίνακα 13 δίνονται οι τιμές της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας στις δύο ομάδες των ασθενών και στο γράφημα 4 οι διακυμάνσεις τους στο χρόνο.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 13. Μετρήσεις της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας στις δύο ομάδες ασθενών**

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	Βασική		1 <sup>η</sup> Ωρα		2 <sup>η</sup> Ωρα		3 <sup>η</sup> Ωρα		4 <sup>η</sup> Ωρα		6 <sup>η</sup> Ωρα		P	
	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M
Μέση Πίεση Πνευμονικής Αρτηρίας (mmHg)	28.1	24.8	28.5	29.7	28.1	29.3	28.2	30.2	28.4	30.8	28.3	30.9	MΣ	$P < 0.05$ 1 <sup>η</sup> , 2 <sup>η</sup> , 3 <sup>η</sup> , 4 <sup>η</sup> 6 <sup>η</sup> ώρα
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±		
	9.8	7.8	9.1	9.4	8.0	9.0	7.5	9.2	8.7	10.3	8.2	9.5		

N= Νεμπιβολόλη, M= Μετοπρολόλη, MΣ=Στατιστικώς Μη Σημαντικό



**ΓΡΑΦΗΜΑ 4. Επίδραση της λήψης νεμπιβολόλης ή μετοπρολόλης στη μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας στις δύο ομάδες ασθενών**



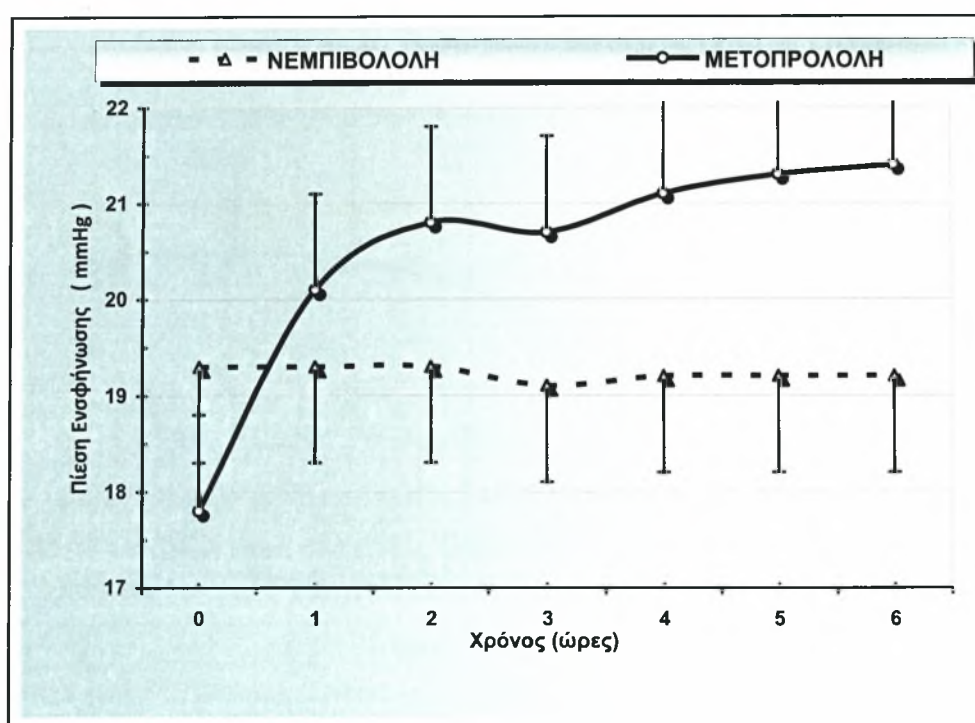
### 6.5. Μέση πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών

Στην ομάδα της νεμπιβολόλης δεν παρατηρήθηκε ουσιαστική μεταβολή στη μέση πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών. Αντιθέτως, στην ομάδα της μετοπρολόλης παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική αύξηση, σε σχέση με τη βασική μέτρηση, στη μέση πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών στο επίπεδο του  $P < 0.05$ . Στον Πίνακα 14 δίνονται οι τιμές της μέσης πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών στις δύο ομάδες των ασθενών και στο Γράφημα 5 οι διακύμανσή της στο χρόνο.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 14.** Μετρήσεις της μέσης πίεσης ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών στις δύο ομάδες ασθενών

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	Βασική		1 <sup>η</sup> Ώρα		2 <sup>η</sup> Ώρα		3 <sup>η</sup> Ώρα		4 <sup>η</sup> Ώρα		6 <sup>η</sup> Ώρα		P
	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	
Μέση Πίεση Ενσφήνωσης Πνευμονικών Τριχοειδών(mmHg)	19.3	17.8	19.3	20.1	19.3	20.8	19.1	20.7	19.2	21.1	19.2	21.4	MΣ P < 0.05 2 <sup>η</sup> , 3 <sup>η</sup> , 4 <sup>η</sup> 6 <sup>η</sup> ώρα
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
	7.9	6.9	7.6	7.0	6.8	7.7	6.8	8.0	6.9	8.6	6.3	8.0	

N= Νεμπιβολόλη, M= Μετοπρολόλη, MΣ=Στατιστικώς Μη Σημαντικό



**ΓΡΑΦΗΜΑ 5.** Επίδραση της λήψης νεμπιβολόλης ή μετοπρολόλης στη μέση πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών στις δύο ομάδες ασθενών

## 6.6. Πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις

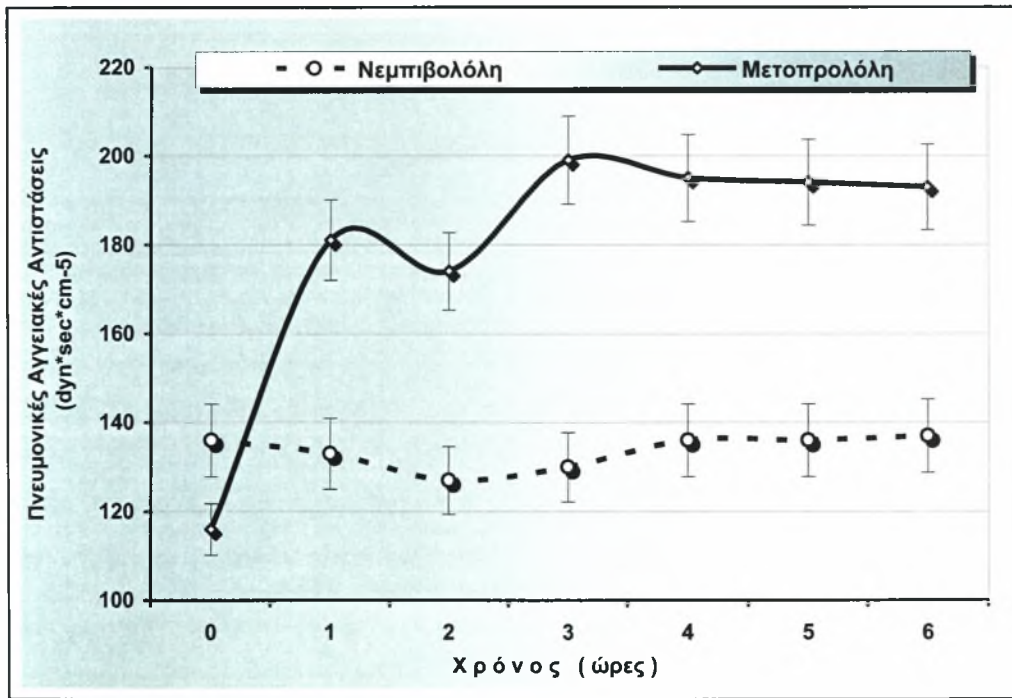
Στην ομάδα της νεμιπιβολόλης οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις παρουσίασαν μία σαφή τάση ελάττωσης, χωρίς αυτή να φτάνει τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας σε σχέση με τη βασική μέτρηση. Αντιθέτως, στην ομάδα της μετοπρολόλης παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση τόσο σε σχέση με τη βασική μέτρηση ( $P < 0.05$ ), όσο και σε σχέση με την ομάδα της νεμιπιβολόλης ( $P < 0.05$  για την 1<sup>η</sup> - 2<sup>η</sup> ώρα και  $P < 0.01$  για την 3<sup>η</sup> - 4<sup>η</sup> ώρα). Στον Πίνακα 15 δίνονται οι τιμές των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων στις δύο ομάδες των ασθενών και στο Γράφημα 6 οι διακυμάνσεις τους στο χρόνο.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 15. Μετρήσεις των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων στις δύο ομάδες ασθενών**

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	Βασική		1 <sup>η</sup> Ώρα		2 <sup>η</sup> Ώρα		3 <sup>η</sup> Ώρα		4 <sup>η</sup> Ώρα		6 <sup>η</sup> Ώρα		P	
	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M
Μέση Πίεση Ενσφήνωσης Πνευμονικών Τριχοειδών(mmHg)	136	116	133	181	127	174	130	199	136	195	137	195	MΣ	$P < 0.05$ 2 <sup>η</sup> , 3 <sup>η</sup> , 4 <sup>η</sup> 6 <sup>η</sup> ώρα
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±		
	34	29	24	76*	24	46*	18	31**	16	42**	15	42**		

\* $P < 0.05$  μεταξύ νεμιπιβολόλης και μετοπρολόλης, \*\* $P < 0.01$  μεταξύ νεμιπιβολόλης και μετοπρολόλης,

N= Νεμιπιβολόλη, M= Μετοπρολόλη, MΣ=Στατιστικώς Μη Σημαντικό



**ΓΡΑΦΗΜΑ 6. Επίδραση της λήψης νεμιπιβολόλης ή μετοπρολόλης στις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις στις δύο ομάδες ασθενών**

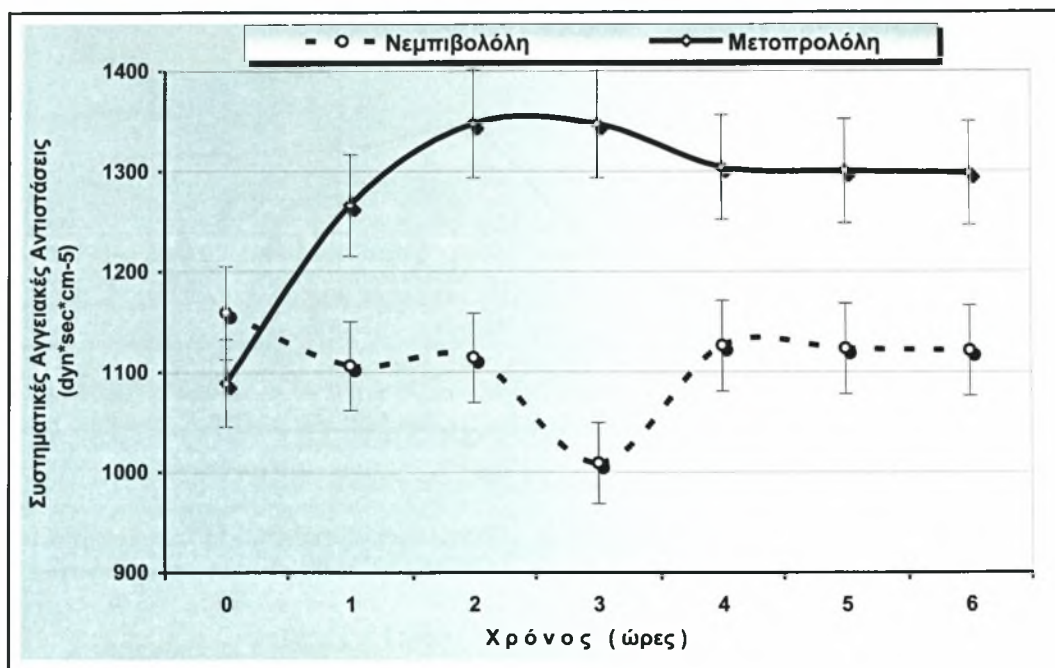
## 6.6. Συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις

Στην ομάδα της νεπιβολόλης οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις ελαττώθηκαν στατιστικώς σημαντικά σε σχέση με τη βασική μέτρηση ( $P < 0.05$  για την 3<sup>η</sup> ώρα). Αντιθέτως, στην ομάδα της μετοπρολόλης παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση τόσο σε σχέση με τη βασική μέτρηση ( $P < 0.05$  για 1<sup>η</sup>, 2<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup>, 4<sup>η</sup> και 6<sup>η</sup> ώρα), όσο και σε σχέση με την ομάδα της νεπιβολόλης ( $P < 0.05$  για την 1<sup>η</sup> ώρα και  $P < 0.01$  για την 2<sup>η</sup> - 6<sup>η</sup> ώρα). Στον Πίνακα 16 δίνονται οι τιμές των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων στις δύο ομάδες των ασθενών και στο Γράφημα 7 οι διακυμάνσεις τους στο χρόνο.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 16. Μετρήσεις των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων στις δύο ομάδες ασθενών**

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	Βασική		1 <sup>η</sup> Ωρα		2 <sup>η</sup> Ωρα		3 <sup>η</sup> Ωρα		4 <sup>η</sup> Ωρα		6 <sup>η</sup> Ωρα		P	
	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M
Συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> )	1159	1089	1106	1266	1114	1347	1009	1347	1126	1304	1121	1305	MΣ	$P < 0.05$ 1 <sup>η</sup> , 2 <sup>η</sup> , 3 <sup>η</sup> , 4 <sup>η</sup> , 6 <sup>η</sup> ώρα
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±		
	201	128	129	216*	150	262*	159	271**	178	260**	167	254**		

\* $P < 0.05$  μεταξύ νεπιβολόλης και μετοπρολόλης, \*\* $P < 0.01$  μεταξύ νεπιβολόλης και μετοπρολόλης, N= Νεπιβολόλη, M= Μετοπρολόλη, MΣ=Στατιστικώς Μη Σημαντικό



**ΓΡΑΦΗΜΑ 7. Επίδραση της λήψης νεπιβολόλης ή μετοπρολόλης στις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις στις δύο ομάδες ασθενών**



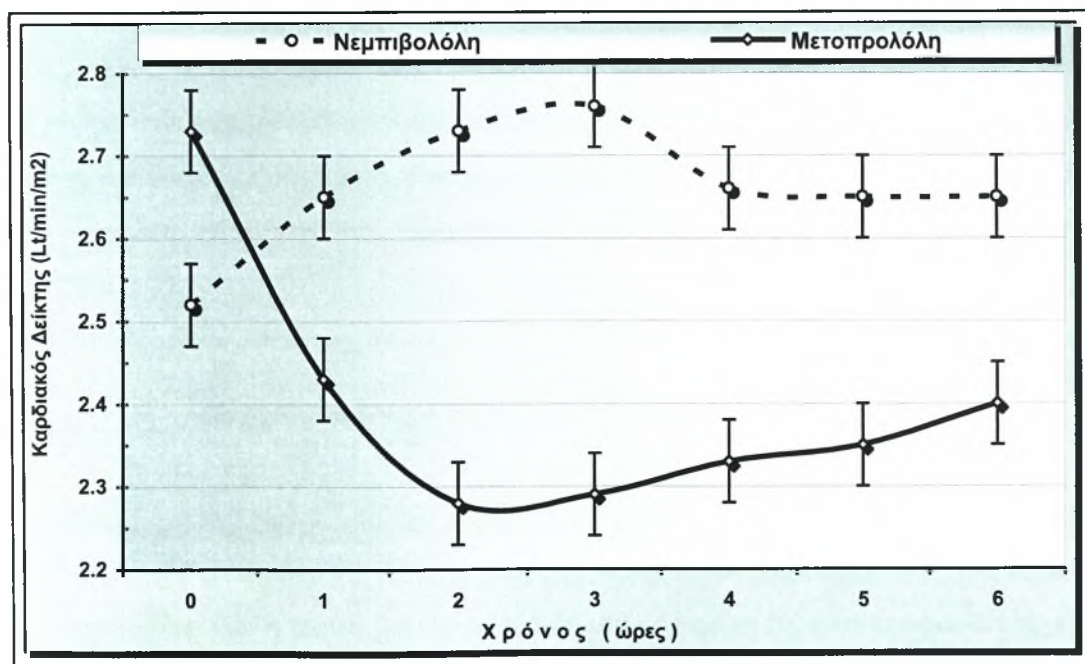
### 6.7. Καρδιακός Δείκτης

Στην ομάδα της νεμιβολόλης ο καρδιακός δείκτης παρουσίασε σαφή τάση αύξησης, χωρίς αυτή να αγγίζει τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας. Αντιθέτως, στην ομάδα της μετοπρολόλης παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση του καρδιακού δείκτη τόσο σε σχέση με τη βασική μέτρηση ( $p < 0.05$  για 1<sup>η</sup>, 2<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup>, 4<sup>η</sup> και 6<sup>η</sup> ώρα), όσο και σε σχέση με την ομάδα της νεμιβολόλης ( $p < 0.01$  για την 2<sup>η</sup> - 4<sup>η</sup> ώρα,  $p < 0.05$  για την 6<sup>η</sup> ώρα). Στον Πίνακα 17 δίνονται οι τιμές του καρδιακού δείκτη στις δύο ομάδες των ασθενών και στο Γράφημα 8 η διακύμανσή του στο χρόνο.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 17. Μετρήσεις του καρδιακού δείκτη στις δύο ομάδες ασθενών**

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	Βασική		1 <sup>η</sup> Ωρα		2 <sup>η</sup> Ωρα		3 <sup>η</sup> Ωρα		4 <sup>η</sup> Ωρα		6 <sup>η</sup> Ωρα		P	
	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M
Καρδιακός Δείκτης (Lt/min/m <sup>2</sup> )	2,52	2,73	2,65	2,43	2,73	2,28	2,76	2,29	2,66	2,35	2,65	2,40	MΣ	P < 0.05 1 <sup>η</sup> , 2 <sup>η</sup> , 3 <sup>η</sup> , 4 <sup>η</sup> , 6 <sup>η</sup> ώρα
	± 0,53	± 0,56	± 0,50	± 0,47	± 0,51	± 0,52	± 0,54	± 0,53**	± 0,63	± 0,54**	± 0,63	± 0,54**		

\*P<0.05 μεταξύ νεμιβολόλης και μετοπρολόλης, \*\*P<0.01 μεταξύ νεμιβολόλης και μετοπρολόλης, N= Νεμιβολόλη, M= Μετοπρολόλη, MΣ=Στατιστικώς Μη Σημαντικό



**ΓΡΑΦΗΜΑ 8 . Επίδραση της λήψης νεμιβολόλης ή μετοπρολόλης στον καρδιακό δείκτη στις δύο ομάδες ασθενών**

## 6.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στον Πίνακα 18 συνοψίζονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν στους ασθενείς της μελέτης. Είναι χαρακτηριστικό το γεγονός ότι σε κανέναν ασθενή δε χρειάστηκε να γίνει διακοπή του β-αναστολέα.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 18 . Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση μετοπρολόλης ή νεμπιβολόλης στους ασθενείς της μελέτης**

Ανεπιθύμητη Ενέργεια	ΜΕΤΟΠΡΟΛΟΛΗ	ΝΕΜΠΙΒΟΛΟΛΗ
Υπόταση	0 (0 %)	0 (0 %)
Ζάλη	1 (10%)	0 (0 %)
Κεφαλαλγία	1 (10%)	2 (20%)
Ναυτία	2 (20%)	2 (20%)
Εμετός	1 (10%)	1 (10%)
Βραδυκαρδία	1 (10%)	0 (0 %)
Βρογχόσπασμος	0 (0 %)	0 (0 %)
Δύσπνοια	1 (10%)	0 (0 %)
Εξάνθημα	0 (0 %)	0 (0 %)



## 7 . ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι β-αναστολείς, υπό το πρίσμα των τελευταίων μεγάλων πολυκεντρικών μελετών επιβίωσης, αποτελούν τα απολύτως ενδεικνύόμενα φάρμακα για όλους τους ασθενείς με ασυμπτωματική ή συμπτωματική συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, σε συνδυασμό πάντα με τη συμβατική θεραπεία των διουρητικών και των Α-ΜΕΑ, και υπό την προϋπόθεση της απουσίας σαφούς αντένδειξης χορήγησής τους.<sup>10, 11</sup> Κατά την έναρξη της θεραπείας με β-αναστολέα κυριαρχεί παγκοσμίως το δόγμα «αρχίστε χαμηλά, συνεχίστε αργά» (“ start low, go slow”), γεγονός που αντικατοπτρίζει την ανησυχία για την αρνητική -κατά τα αρχικά στάδια- αιμοδυναμική επίδραση αρκετών β-αναστολέων και τη συνεπακόλουθη περίοδο απορρύθμισης των ασθενών.<sup>296</sup> Η περίοδος αυτή θεωρείται η κρίσιμότερη, καθώς καθορίζει τόσο την ανοχή και τη συμμόρφωση του ασθενούς στο φάρμακο, όσο και τα μεσοδιαστήματα της τιτλοποίησης του σκευάσματος για την επίτευξη της τελικής δοσολογίας του εκάστοτε β-αναστολέα. Οι μεγάλες διαφορές των διαθέσιμων β-αναστολέων στις φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες καθιστούν ευρύ και το φάσμα της αρχικής αιμοδυναμικής απάντησης κατά την έναρξη της αγωγής.<sup>297, 298</sup>

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης επιβεβαιώνουν τις διαφορές στις οξείες αιμοδυναμικές απαντήσεις των ασθενών με χρόνια συστολική καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν για πρώτη φορά κάποιον β-αναστολέα. Οι μεγάλες διαφορές μεταξύ αγγειοδιασταλτικών και μη β-αναστολέων δημιουργούν ερωτηματικά γύρω από την αναγκαιότητα ή μη μιας ενιαίας τακτικής κατά την έναρξη της θεραπείας με β-αναστολείς.<sup>297</sup> Ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια και χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης, η εφαρμογή του δόγματος της μικρής δόσης έναρξης και της αργής τιτλοποίησης, μπορεί να τους στερεί, εν τέλει, τις ευεργετικές μακροχρόνιες επιδράσεις στην ολική θνητότητα και στη νοσηρότητα.

### 7 . 1 . Οξείες αιμοδυναμικές επιδράσεις της χορήγησης νεμπιβολόλης

Οι αιμοδυναμικές επιδράσεις από την έναρξη της θεραπείας με νεμπιβολόλη έχουν μελετηθεί τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε υπερτασικούς και ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>299-308</sup> Σε τυχαίοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη σε υπερτασικούς ασθενείς η από στόματος χορήγηση 5mg νεμπιβολόλης συνοδεύτηκε από πολύ καλύτερες αιμοδυναμικές αλλαγές σε σχέση με την αντίστοιχη χορήγηση 100mg ατενολόλης. Η χορήγηση νεμπιβολόλης συνοδεύτηκε από

αύξηση του κλάσματος εξωθήσεως, του όγκου παλμού, της καρδιακής παροχής και του τελοδιαστολικού όγκου της αριστεράς κοιλίας και από ελάττωση των περιφερικών και συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων, αφήνοντας ανεπηρέαστο τον τελοσυστολικό όγκο.<sup>308</sup>

<sup>309</sup> Αντίθετα, η χορήγηση ατενολόλης επέφερε σημαντική ελάττωση του κλάσματος εξωθήσεως, του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής της αριστεράς κοιλίας και σημαντική αύξηση των περιφερικών και συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων.<sup>308</sup>

## 7.2. Οξείες αιμοδυναμικές επιδράσεις της χορήγησης μετοπρολόλης

Η έναρξη της θεραπείας με μετοπρολόλη συχνά επιφέρει παροδική επιδείνωση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς, γεγονός που αντανακλά την οξεία επιδείνωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων.<sup>310-312</sup> Ακόμα και η προσθήκη αγγειοδιασταλτικών παραγόντων κατά την έναρξη της θεραπείας, όπως η αμλοδιπίνη ή τα νιτρώδη, αδυνατεί να περιορίσει την έκταση της αντλητικής καταστολής που προκαλεί η μετοπρολόλη.<sup>313, 314</sup> Αιμοδυναμικά, η καταστολή αυτή μεταφράζεται σε ελάττωση του όγκου παλμού, της καρδιακής παροχής, του καρδιακού δείκτη και των δεικτών έργου παλμού, με ταυτόχρονη αύξηση των συστηματικών και πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, της μέσης πίεσης ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών, της μέσης πίεσης στην πνευμονική αρτηρία και της μέσης πίεσης στο δεξιό κόλπο.<sup>313</sup>

Πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες κατά το παρελθόν δοκίμασαν να αναδείξουν ευεργετικά αποτελέσματα από τη χρήση της μετοπρολόλης στην οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Μέχρι πρόσφατα, πάντως, δεν υπήρχε ομοφωνία για το πού σταματά ο κίνδυνος και πού αρχίζει το όφελος από τη χρήση β-αποκλειστών σ' αυτή την κατηγορία ασθενών.

Το Νοέμβριο του 2005 δημοσιεύτηκε η μελέτη COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial), η οποία συμπεριέλαβε 45,852 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου -εντός 24ώρου από την έναρξη των συμπτωμάτων.<sup>315</sup> Ακολούθησε τυχαιοποίηση σε μετοπρολόλη (αρχικά ενδοφλεβίως μέχρι 15mg και στη συνέχεια από στόματος 200mg ημερησίως) και εικονικό φάρμακο (placebo). Η λοιπή συμβατική αγωγή του οξέος εμφράγματος ήταν κοινή και για τις δύο ομάδες ασθενών. Η αγωγή δόθηκε μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο ή μέχρι τέσσερις εβδομάδες ενδονοσοκομειακής νοσηλείας. Τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης δεν δικαίωσαν τις προσδοκίες των ερευνητών από τη μετοπρολόλη, εφόσον κανείς από τους πρωταρχικούς στόχους της μελέτης (συνδυασμένος τελικός στόχος θανάτου, επανεμφράγματος και καρδιακής ανακοπής ή θάνατος ανεξαρτήτως αιτιολογίας) δεν επιτεύχθηκε. Η μετοπρολόλη μείωσε στατιστικώς σημαντικά το

επανεμφράγμα (5 λιγότερα επανεμφράγματα για κάθε 1,000 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία) και την εκδήλωση μετεμφραγματικής κοιλιακής μαρμαρυγής (5 λιγότερες κοιλιακές μαρμαρυγές για κάθε 1,000 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, όφελος που εξασθενεί από την αύξηση των επεισοδίων καρδιογενούς καταπληξίας στην ομάδα της μετοπρολόλης (11 περισσότερα επεισόδια καρδιογενούς καταπληξίας για κάθε 1,000 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία), ιδιαίτερα την πρώτη μέρα νοσηλείας .

Η μελέτη COMMIT έδειξε ότι η χρήση της μετοπρολόλης στην οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου ελαττώνει την πιθανότητα εκδήλωσης κοιλιακής μαρμαρυγής ή επανεμφράγματος του μυοκαρδίου με κόστος την αύξηση των επεισοδίων καρδιογενούς καταπληξίας. Συνεπώς, θεωρείται σωστό η έναρξη του β-αναστολέα μετεμφραγματικά να γίνεται σταδιακά και μόνο εφόσον η κατάσταση του ασθενούς θεωρείται αιμοδυναμικά σταθερή.

### 7.3. Μηχανισμός δράσης της Νεπιβολόλης

Η νεπιβολόλη έχει διπλό μηχανισμό δράσης, καθώς είναι μεν εκλεκτικός β<sub>1</sub>-αναστολέας, αλλά έχει και περιφερικές αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες μέσω της έκκρισης οξειδίου του αζώτου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων.<sup>316-318</sup> Αποτελεί ρακεμικό μίγμα των d- και l-στερεοϊσομερών της σε αναλογία 50% έκαστο.<sup>319</sup> Τα δύο ισομερή συμβάλουν με διαφορετικό τρόπο στις αντιυπερτασικές ιδιότητες της νεπιβολόλης : το d-ισομερές ευθύνεται κυρίως για την ισχυρή αντι-β<sub>1</sub>-αδρενεργική δράση, ενώ το l-ισομερές κυρίως για την περιφερική αγγειοδιαστολή.<sup>318</sup>

Η νεπιβολόλη ενώνεται με τον β<sub>1</sub>-αδρενεργικό υποδοχέα με μεγάλη συγγένεια και εκλεκτικότητα.<sup>317</sup> Θεωρείται ο πλέον εκλεκτικός β-αναστολέας διαθέσιμος στην αγορά, με K<sub>i</sub>(β<sub>1</sub>)/K<sub>i</sub>(β<sub>2</sub>) αναλογία εκλεκτικότητας 290 για το ανθρώπινο μυοκάρδιο.<sup>318</sup> Στερείται α<sub>1</sub>- και α<sub>2</sub>- ανασταλτικής ιδιότητας καθώς και ενδογενούς συμπαθητικομιμητικής ή σταθεροποιητικής της μεμβράνης ιδιότητας.<sup>318, 320</sup>

Οι αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες της νεπιβολόλης προκύπτουν από την αλληλεπίδρασή της στη βιοχημική οδό της L-αργινίνης /οξειδίου του αζώτου (NO) του ενδοθηλίου.<sup>318</sup> Πειραματικές μελέτες σε ζώα, σε υγιείς ανθρώπους και σε ασθενείς με υπέρταση έδειξαν επαγωγή στη δράση της συνθετάσης του οξειδίου του αζώτου κατά τη λήψη νεπιβολόλης, με άμεσο αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής και της έκκρισης NO.<sup>316, 321</sup> Φαίνεται, εξάλλου, ότι η νεπιβολόλη διαθέτει και αντιοξειδωτικές ιδιότητες με αποτέλεσμα

την ελάττωση της διάσπασης του NO, πράγμα που οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας αυτού.<sup>321</sup> Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί για την αύξηση της παραγωγής του NO από τη νεμπιβολόλη δεν έχουν μελετηθεί πλήρως, συνίστανται δε σε μερικώς αγωνιστική δράση μέσω των  $\beta_2$ -υποδοχέων, μέσω των  $\beta_3$ -υποδοχέων, μέσω των υποδοχέων 5-HT<sub>1A</sub> της σεροτονίνης και μέσω της αλληλεπίδρασής της με τους οιστρογονικούς υποδοχείς.<sup>322-325</sup>

Η δράση της νεμπιβολόλης ως αντιυπερτασικού έχει μελετηθεί εκτενώς, τόσο σε υγιείς εθελοντές, όσο και σε υπερτασικούς, καπνιστές και διαβητικούς ή μη. Η μείωση της μέσης καρδιακής συχνότητας ηρεμίας, που επιφέρει η νεμπιβολόλη, είναι συγκρίσιμη με τους υπόλοιπους  $\beta$ -αναστολείς (μισοπρολόλη, μετοπρολόλη, ατενολόλη).<sup>304, 306</sup> Παρουσιάζεται τουλάχιστο εξίσου αποτελεσματική με την τελμισαρτάνη στην ελάττωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης με συνοδό βελτίωση της κλασματικής βράχυνσης (Midwall Fractional Shortening) και των δεικτών μάζας της αριστεράς κοιλίας (LVM indices).<sup>251</sup>

Η νεμπιβολόλη επάγει την αγγειοδιαστολή των νεφρικών αρτηριών με τουλάχιστο τέσσερις διαφορετικούς μηχανισμούς: α) ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών  $\beta_2$ -αδρενεργικών υποδοχέων, β) συμμετοχή των ιόντων ασβεστίου [ $\text{Ca}^{2+}$ ]<sub>i</sub>, γ) αύξηση των επιπέδων NO και eNOS και δ) ενεργοποίηση των από το ασβέστιο ενεργοποιημένων διαύλων ιόντων καλίου ( $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^+$  channels).<sup>322</sup>

## 7.4. Το μονοξείδιο του αζώτου

### 7.4.1. Εισαγωγή

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) έχει αναγνωριστεί ως μείζων παράγοντας στον τομέα της κυτταρικής σήμανσης και των διακυτταρικών επικοινωνιών στη βιολογία διαφόρων συστημάτων. Αυτό αντικατοπτρίζεται από τον αριθμό των δημοσιεύσεων πάνω στο θέμα, με ένα σύνολο 55 εργασιών σχετικά με το NO το 1985 και 5.000 το 1994. Το αυξανόμενο ενδιαφέρον των βιολόγων όλων των ειδικοτήτων για αυτό το απλό μόριο, οδήγησε στο χαρακτηρισμό του ως μορίου της χρονιάς από το διεθνές περιοδικό Science το 1992.<sup>326, 327</sup>

Το NO συμμετέχει στην επικοινωνία στο σύστημα ανοσοποίησης-φλεγμονής, στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στο καρδιαγγειακό σύστημα. Το NO είναι ένα πολύ παλιό μόριο, που υπάρχει στη φύση επί πολλές εκατοντάδες εκατομμύρια χρόνια, και έχει διατηρηθεί άριστα μέσα από αυτά τα εκατομμύρια χρόνια, κατά τη διάρκεια των οποίων τα βιολογικά είδη εξελίσσονταν. Πρόκειται για ένα πολύ ασταθές μόριο, με ημιπερίοδο ζωής μερικών μόνο δευτερολέπτων. Αποτελεί ουσιαστικό παράγοντα για την επικοινωνία ανάμεσα στους διάφορους τύπους κυττάρων, που διαμορφώνουν το καρδιαγγειακό σύστημα, και ρυθμίζει τη νεφρική και καρδιαγγειακή ομοιόσταση και την εξειδικευμένη σήμανση σε ορισμένα από τα κύτταρα αυτών των στοιχείων.

Φυσιολογικά, το NO συμμετέχει διαρκώς στην προσαρμογή του αγγειακού συστήματος σε αυξημένες περιφερικές μεταβολικές απαιτήσεις - στις απαιτήσεις της σωματικής άσκησης τα αιμοφόρα αγγεία που τροφοδοτούν τους μυς, στην πέψη τα μεσεντέρια αγγεία ή στην πνευματική δραστηριότητα τα εγκεφαλικά αγγεία κλπ. Σε περίπτωση νόσου, περίσσεια NO ευθύνεται για την υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή στο νευρογενές σοκ, ενώ έλλειψη NO μπορεί να συνεισφέρει σε αρκετές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων αρτηριακής υπέρτασης, γήρανσης και αθηροσκλήρωσης.<sup>328</sup>

Αυτή η συμμετοχή του NO σε τόσο πολλές φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις του καρδιαγγειακού συστήματος έχει προκαλέσει ενδιαφέρον για πιθανές θεραπευτικές εφαρμογές, συμπεριλαμβανομένων της ρύθμισης της παραγωγής του και της δραστηριότητάς του με φαρμακολογικούς παράγοντες.

### 7.4.2. Ιστορική αναδρομή



Όπως συμβαίνει τόσο συχνά στις επιστήμες, η ανακάλυψη της βιολογικής δράσης του NO πραγματοποιήθηκε προοδευτικά και οφείλεται στον συχνά τυχαίο συσχετισμό πληροφοριών από διάφορους τομείς. Οι πληροφορίες αυτές άρχισαν να συνδυάζονται γύρω στο 1980 και οδήγησαν στην ανακάλυψη του NO και των ενζύμων, που το παράγουν στους ζώντες οργανισμούς.<sup>329-334</sup> Οι φυσιολογικές και παθολογικές εφαρμογές του NO σε διάφορα συστήματα παρουσίασαν εκθετική αύξηση στα χρόνια της δεκαετίας του 1990.<sup>335-356</sup>

Αυτή η σύγκλιση περιλάμβανε τους τρεις κύριους τομείς στους οποίους είναι τώρα γνωστό ότι το NO παίζει σημαντικό ρόλο:

1. Το συσχετισμό ανάμεσα στην ενδογενή παραγωγή νιτρικών ενώσεων και την κυτταροτοξική δράση του φλεγμονώδους συστήματος.

2. Την κατάδειξη της αγγειοδιασταλτικής δράσης παραγώγων του αζώτου και την ανακάλυψη της αγγειοδιασταλτικής δράσης του ενδοθηλίου.

3. Τη μη-αδρενεργική και μη-χολινεργική φύση της νευρομεταβίβασης.

Η ύπαρξη ενδογενούς παραγωγής νιτρικών ενώσεων αποδείχτηκε για πρώτη φορά στις αρχές αυτού του αιώνα. Η απέκκριση νιτρικών ενώσεων από τα ούρα βρέθηκε μεγαλύτερη από την πρόσληψη αυτών, ενώ εξακολουθούσε να υπάρχει μία μετρήσιμη απέκκριση νιτρικών ενώσεων, ακόμα και χωρίς πρόσληψη από τη διατροφή. Η απέκκριση νιτρικών ενώσεων ήταν επίσης αυξημένη σε λοιμώξεις. Πειράματα έδειξαν ότι η έγχυση βακτηριακής ενδοτοξίνης οδηγεί σε μία αύξηση της απέκκρισης νιτρικών ενώσεων στα ούρα -ποντικοί που στερούνται γενετικά μακροφαγικής δραστηριότητας απεκκρίνουν πολύ μικρές ποσότητες νιτρικών ενώσεων στα ούρα. In vitro διέγερση μακροφάγων με τμήματα βακτηριακής μεμβράνης - λιποπολυσακχαρίτες (LPS) - προκαλεί εκροή νιτρικών ενώσεων στο μέσο καλλιέργειας και η παραγωγή αυτή εξαρτάται από την παρουσία αργινίνης στο μέσο. Τελευταία, βρέθηκε ότι η ικανότητα των μακροφάγων να θανατώνουν κύτταρα όγκου, βακτήρια και μύκητες εξαρτάται από την παρουσία αργινίνης και ότι η δραστηριότητα αυτή οδηγεί στην παραγωγή κιτρολίνης, μπορεί δε να εμποδιστεί από ένα παράγωγο της αργινίνης, όπως η L-νιτρο-μονομέθυλο-αργινίνη (L-NMMA).

Στο δεύτερο μισό του 19ου αιώνα, βρέθηκε ότι η νιτρογλυκερίνη είναι ευεργετική σε περιπτώσεις στηθάγχης. Οι αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες της νιτρογλυκερίνης δεν αναγνωρίστηκαν παρά έναν αιώνα αργότερα.<sup>357</sup> Μελέτες στα εργαστήρια των Needleman και Ignarro κατά τη δεκαετία του 1980 έδειξαν ότι η νιτρογλυκερίνη δεν δρα άμεσα, αλλά παράγει νιτρικές ενώσεις, και ότι αυτές οι ίδιες δεν είναι αγγειοδιασταλτικές, αλλά δρουν μέσω ενός πολύ ασταθούς ενδιάμεσου παράγοντα, ο οποίος δεν είχε αναγνωριστεί ως NO.

Παράλληλες μελέτες στη δεκαετία του 1980 από τους Furchgott και Zawadski οδήγησαν στην ανακάλυψη της αγγειοδιασταλτικής λειτουργίας του ενδοθηλίου. Μέχρι τότε, είχε αναφερθεί ο αγγειοσυσταλτικός τόνος που συσχετιζόταν κυρίως με την παραγωγή κατεχολαμινών από τις απολήξεις του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, που αλληλεπιδρούσαν με υποδοχείς στα κύτταρα των αγγειακών λείων μυϊκών ινών. Η αγγειοτενσίνη-II είχε την ίδια δράση. Πιστευόταν πως η αγγειοδιαστολή οφειλόταν σε μείωση αυτής της τονικής σύσπασης. Άλλα μόρια, όπως η ακετυλοχολίνη, δρούσαν ως ισχυρά αγγειοδιασταλτικά μετά από ενδοφλέβια έγχυση, αλλά ο τρόπος δράσης τους παρέμενε άγνωστος. Οι Furchgott και Zawadski έδειξαν ότι χρειαζόταν το ενδοθήλιο γι' αυτή την αντίδραση και, έτσι, απέδειξαν μία επικοινωνία ανάμεσα στα ενδοθηλιακά και τα λεία μυϊκά κύτταρα, εκτός από την παραγωγή προσταγλανδινών.<sup>353</sup> Το πείραμα τους ήταν απλό: παρασκεύασαν έναν δακτύλιο αορτής, που παρουσίαζε σύσπαση με νορεπινεφρίνη μέσω α<sub>1</sub>-υποδοχέων. Όταν το ενδοθήλιο ήταν ανέπαφο, η ακετυλοχολίνη επέφερε μία εξαρτώμενη από τη δόση χαλάρωση του δακτυλίου. Όταν το ενδοθήλιο ήταν κατεστραμμένο, η ακετυλοχολίνη προκαλούσε έντονη σύσπαση. Γι' άλλη μία φορά, ο παράγοντας που συνέδεε το ενδοθήλιο με τα λεία μυϊκά κύτταρα δεν είχε αναγνωριστεί, αλλά ονομάστηκε εξαρτώμενος από το ενδοθήλιο παράγοντας χάλασης (endothelium-dependent relaxing factor [EDRF]).<sup>346</sup> Κατόπιν,δείχθηκε ότι η δράση του EDRF αναστελλόταν από την αιμοσφαιρίνη και ενισχυόταν από τη δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD). Πολύ σύντομα μετά, φάνηκε ότι ο EDRF δρούσε μέσω της παραγωγής κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης [cGMP] στα λεία μυϊκά κύτταρα και ότι αυτό μεσολαβούσε για τις αγγειοδιασταλτικές δράσεις ενός πλήθους μορίων, συμπεριλαμβανομένων των βραδυκινίνης, ισταμίνης, αδενυλικών νουκλεοτιδίων, θρομβίνης, ουσίας P, 5-υδροξυτρυπταμίνης και σεροτονίνης.<sup>349</sup>

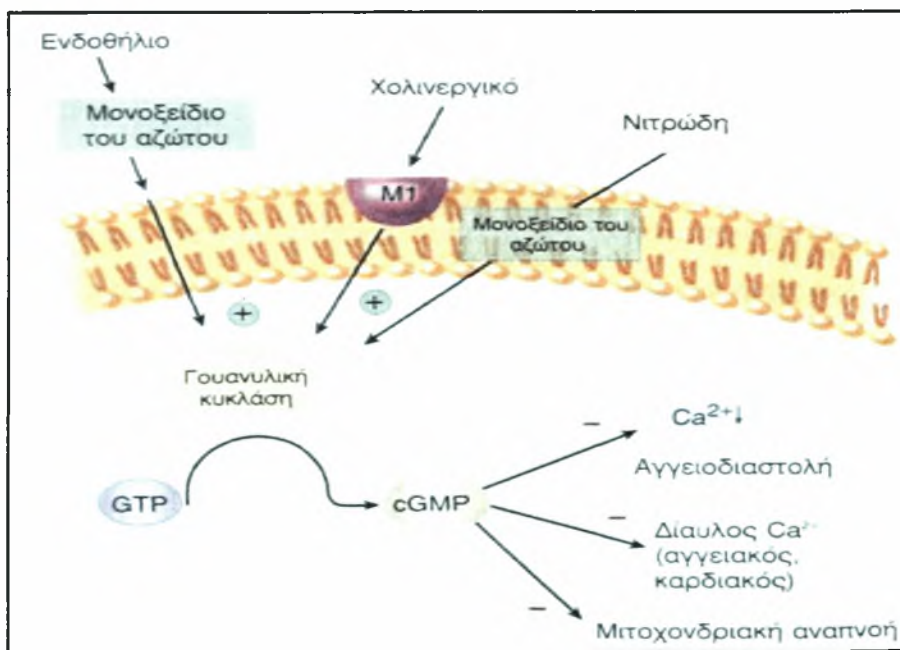
Αλλά δεν ήταν παρά το 1988, που οι Palmer και Moncada απέδειξαν ότι ο EDRF και το NO ήταν το ίδιο μόριο που παραγόταν από την αργινίνη στο ενδοθήλιο.<sup>358</sup> Σύντομα αναγνωρίστηκαν τα διάφορα ένζυμα, που μπορούν να παράγουν NO από αργινίνη σε διάφορα συστήματα, συμπεριλαμβανομένων του κεντρικού νευρικού συστήματος, των μακροφάγων και του ενδοθηλίου. Το NO αναγνωρίστηκε έτσι ως νευρομεταβιβαστής.

#### **7.4.3. Φυσιολογική δράση του αγγειακού NO - Το μονοξείδιο του αζώτου ως αγγελιοφόρος**

Το NO είναι ένας μοναδικός αγγειοφόρος, καθώς σχηματίζεται σε πάρα πολλούς ιστούς, είναι αέριο και φυσιολογικά είναι μια ελεύθερη ρίζα, η οποία πιο σωστά (αλλά όχι συχνά) θα έπρεπε να γράφεται ως •NO.<sup>359</sup> Παρόλα αυτά, η τυπική συντόμευση είναι NO. Στην καρδιά παράγεται με ένα από τα τρία ισοένζυμα (ισόμορφες), που αναλύονται παρακάτω.<sup>329, 332</sup>

Το αγγειοδιασταλτικό NO παράγεται στο αγγειακό επιθήλιο από τη συνθετάση του ενδοθηλιακού μονοξειδίου του αζώτου (eNOS, που ονομάζεται επίσης και NOS-3) σε αντίδραση στην αυξημένη ροή του αίματος, το αυξημένο καρδιακό φορτίο ή τη βραδυκίνη. Στα καρδιακά κύτταρα επάγεται σε νοσηρές καταστάσεις, όπως το καρδιογενές ή σηπτικό shock, από το επαγωγίμο ένζυμο (iNOS, που ονομάζεται επίσης και NOS-2). Η παραγωγή του NO από νευρωνικό NOS (nNOS, που επίσης ονομάζεται NOS-1), τη μορφή της συνθετάσης που έχει ανακαλυφθεί στις απολήξεις του παρασυμπαθητικού νεύρου, ενισχύει την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης.<sup>329</sup>

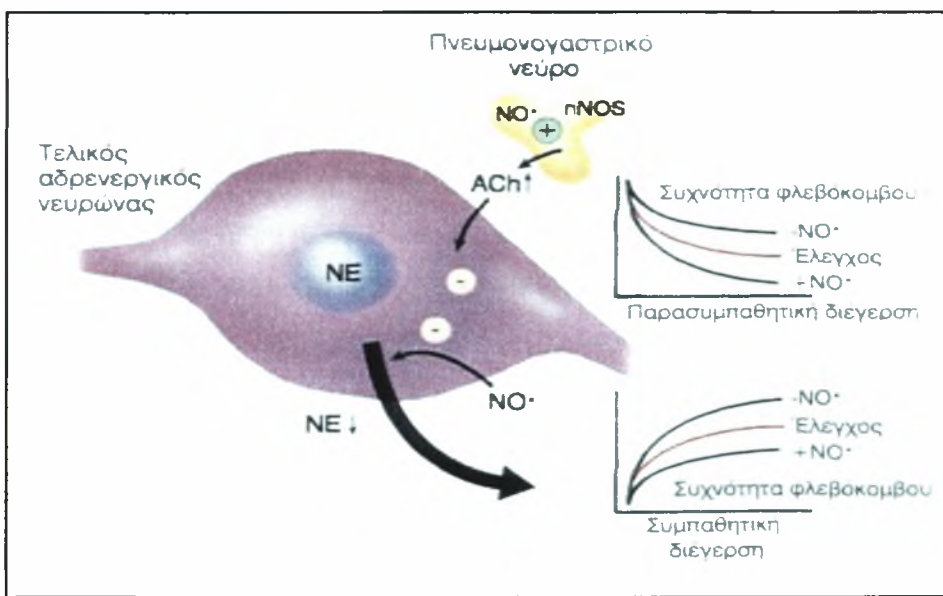
Στην εικόνα 7 δίδεται ο τρόπος, με τον οποίο το μονοξείδιο του αζώτου (NO) μεσολαβεί στην απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης (ACh) από τις απολήξεις του παρασυμπαθητικού νεύρου. Το NO, που παράγεται από τις απολήξεις του παρασυμπαθητικού νεύρου, αυξάνει την απελευθέρωση της ACh, ενώ μειώνει αυτή της νορεπινεφρίνης (NE). Συνεπώς, μεταβάλλεται αναλόγως η συχνότητα απόκρισης του φλεβόκομβου είτε στην παρασυμπαθητική είτε στη συμπαθητική διέγερση.



**ΕΙΚΟΝΑ 7 . Το σύστημα με αγγειοφόρο το μονοξείδιο του αζώτου**

[Τροποποιημένο από Braunwald: Καρδιολογία. 7<sup>η</sup> έκδοση, ©2005]

Η άσκηση οδηγεί σε αύξηση του NO μέσω του iNOS στα ζώα, ενώ στους ανθρώπους με στεφανιαία νόσο η αύξηση συντελείται μέσω του eNOS.<sup>360, 361</sup> Επειδή η προαγόμενη μέσω της χολινεργικής διέγερσης δραστηριότητα της γουανυλικής κυκλάσης είναι ευαίσθητη και ενισχύεται από το NO, οι παλαιότερες αντιλήψεις για το NO έχουν αναθεωρηθεί.<sup>362</sup> Σήμερα το βλέπουμε ως μια αυξημένη παρασυμπαθητική προσομοίωση, τόσο αντίδρομα όσο και ορθόδρομα, από την ακετυλοχολίνη. Το NO συνεισφέρει τόσο στις πρώιμες όσο και στις όψιμες φάσεις της προετοιμασίας του μυοκαρδίου, είτε ως τμήμα των προστατευτικών συστημάτων αγγειοφόρων, που προκαλούνται από την ισχαιμία, είτε από την αναστολή της μιτοχονδριακής πρόσληψης ασβεστίου.<sup>363</sup> Στην εικόνα 8, όπου απεικονίζεται το σύστημα με αγγειοφόρο το μονοξείδιο του αζώτου, φαίνεται ο προτεινόμενος ρόλος του νιτρικού οξειδίου στη διέγερση της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης, για το σχηματισμό της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης και την πρόκληση, έτσι, αγγειοδιαστολής και αρνητικού ινότροπου αποτελέσματος. Η αντιστηθαγκική ιδιότητα των νιτροδών στηρίζεται στη στεφανιαία αγγειοδιαστολή που προκαλούν μέσω του ίδιου μηχανισμού.<sup>357</sup>



**ΕΙΚΟΝΑ 8 . Το NO ως αγγειοφόρος για την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης από τις απολήξεις του παρασυμπαθητικού**

[Τροποποιημένο από Braunwald: Καρδιολογία. 7<sup>η</sup> έκδοση, ©2005]

Ενώ, όμως, οι φυσιολογικές ποσότητες του NO είναι καρδιοπροστατευτικές, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις, που υποδηλώνουν ότι η περίσσεια του NO είναι επιβλαβής. Η ελεύθερη ρίζα υπεροξυνιτρώδες (ONOO<sup>-</sup>), που σχηματίζεται από το NO και το υπεροξείδιο, οδηγεί στο προϊόν μετατροπής νιτροτυροσίνη, αμφότερα με τοξική δράση στο μυοκάρδιο. Παραδείγματα



υπάρχουν στο σηπτικό ή καρδιογενές shock ή κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας με νιτρώδη, όταν το υπεροξυνιτρώδες αναστέλλει το σχηματισμό της cGMP, που συνεισφέρει στην ανοχή στα νιτρώδη.<sup>364</sup> Παρόλο ότι το φυσιολογικό NO καταστέλλει τον κυτταρικό θάνατο μέσω της απόπτωσης, τα υψηλότερα επίπεδα τον προάγουν. Υποστηρίζεται από πολλούς ερευνητές ότι το μονοξείδιο του αζώτου ρυθμίζει τη συσταλτικότητα. Ο ρόλος αυτός του NO είναι αμφιλεγόμενος. Στη διαστολή μπορεί να σχηματιστούν «ριπές» NO για την παράταση της διαστολής και της κοιλιακής πλήρωσης.<sup>365</sup> Όμως, είναι πιθανόν οποιαδήποτε δράση επί της συσταλτικότητας να μην είναι άμεση, αλλά να προκύπτει μέσω του αυτόνομου συντονισμού του καρδιακού ρυθμού.<sup>366</sup>

#### 7.4.4. Ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιασταλτική δράση

Ο κύριος τρόπος με τον οποίο μεταβάλλεται το σύστημα των αγωγών αγγείων, για να εξυπηρετήσει τις περιφερικές απαιτήσεις ενέργειας, είναι μέσω του ενδοθηλίου. Αυτό επιτρέπει την εξειδικευμένη προσαρμογή των αγωγών αγγείων, που συμμετέχουν στη μεταβολικά ενεργό περιφέρεια. Π.χ., έτσι αντεπεξέρχονται οι στεφανιαίες αρτηρίες σε μία αύξηση της καρδιακής δραστηριότητας, οι αρτηρίες των άκρων προσαρμόζονται κατά τη διάρκεια σωματικής άσκησης, οι μεσεντέριες αρτηρίες αλλάζουν κατά τη διάρκεια της πέψης και τα εγκεφαλικά αγγεία κατά τη διάρκεια της εγκεφαλικής δραστηριότητας.

Αύξηση της μυϊκής δραστηριότητας (π.χ. άσκηση) οδηγεί σε τοπική ελευθέρωση παραγώγων του ATP, όπως είναι η αδενοσίνη. Η αδενοσίνη έχει πολύ σύντομη ημιπερίοδο ζωής, γιατί μεταβολίζεται *in situ*, ενώ έχει επίσης και άμεση επίδραση σε όλα τα λεία μυϊκά κύτταρα με τα οποία έρχεται σε επαφή. Δεσμεύεται σε έναν υποδοχέα και ενεργοποιεί την παραγωγή cAMP στα λεία μυϊκά κύτταρα. Αυτό συμβαίνει μόνο σε ενδομυϊκά τελικά αρτηρίδια. Είναι μία από έξω προς τα μέσα λειτουργία. Έτσι, μόρια σαν τη διπυριδαμόλη, που αναστέλλουν τη διάσπαση της αδενοσίνης, έχουν αγγειοδιασταλτική δράση η οποία είναι αυστηρά αρτηριακή, χωρίς καμία επίδραση σε αγωγά αγγεία. Επειδή οι ενώσεις αυτές μεταβολίζονται αμέσως, η μεταβολική αγγειοδιαστολή δεν μπορεί να επεκταθεί στα αγωγά αγγεία.

Η προσαρμογή των αγωγών αγγείων στην περιφερική μεταβολική αγγειοδιαστολή πραγματοποιείται με μία αύξηση της ενδοθηλιακής δύναμης τριβής, κινητοποίηση ασβεστίου στα ενδοθηλιακά κύτταρα, αύξηση της δραστηριότητας της δομικής, εξαρτώμενης από ασβέστιο-καλμοδουλίνη, συνθετάσης NO και παραγωγή NO.



Κάτω από συνθήκες ηρεμίας, η ροή του αίματος εξασκεί μία δύναμη τριβής στο ενδοθήλιο, το οποίο παράγει NO, η τριβή αυξάνεται κατά τη διάρκεια άσκησης, και το ίδιο αυξάνει και η παραγωγή NO. Αυτό προκαλεί χάλαση των υποκείμενων λείων μυϊκών κυττάρων και μεταβάλλει τη διάμετρο των αγωγών αγγείων, και έτσι αυξάνει την αιματική ροή. Αυτό είναι ένα εγγύς προς τα πάνω αποτέλεσμα (από μέσα προς τα έξω) που περιορίζεται στα αγωγά αγγεία για την περιοχή με μεταβολική αγγειοδιαστολή, όπου το σήμα φτάνει από το διαμέρισμα αίματος-ενδοθηλίου και περνάει στα λεία μυϊκά κύτταρα. Αυτό επιτρέπει την εξισορροπημένη κατανομή του κατά λεπτό όγκου αίματος, για την ικανοποίηση των μεταβολικών απαιτήσεων.

Αυτή η εξάρτηση της αγγειοδιαστολής από τη ροή μπορεί να εξεταστεί στον άνθρωπο με μέτρηση των αλλαγών της διαμέτρου των αγωγών αγγείων στην άσκηση ή με ένα τεστ παροδικής ισχαιμίας, που προκαλεί περιφερική αρτηριδιακή αγγειοδιαστολή. Αλλά η περιγραφή αυτή δεν λαμβάνει υπόψη, παρά μόνο την άμεση προσαρμογή που δρα στη δραστηριότητα του ενδοθηλιακού ενζύμου eNOS, το οποίο εξαρτάται από την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ελεύθερου ασβεστίου. Όταν η διέγερση με τριβή καθίσταται χρόνια (επαναλαμβανόμενη άσκηση, προπόνηση), η ρύθμιση δεν στηρίζεται μόνο στην αύξηση της ενζυμικής δραστηριότητας, αλλά αφορά επίσης και την πρωτεϊνσύνθεση (περισσότερα μόρια ενζύμου) στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αντίθετα, όταν δεν υπάρχει χρόνια διέγερση του ενδοθηλίου από τριβή, τόσο η δραστηριότητα όσο και η σύνθεση eNOS είναι μειωμένες.

#### **7.4.5. Το NO ως περιφερικός νευροδιαβιβαστής**

Αντίθετα με τη φυγόκεντρο σήμανση του ενδοθηλιακού NO (τριβή αίματος → ενδοθήλιο → λεία μυϊκά κύτταρα), το σήμα του νευρογενούς NO είναι κεντρομόλο (νευρικές απολήξεις έξω χιτώνα → λεία μυϊκά κύτταρα). Το νευρογενές NO έχει δειχθεί σαφέστερα στη γαστρεντερική οδό, όπου η νευρωνική συνθετάση NO (nNOS) έχει βρεθεί στα μεσεντέρια πλέγματα. Ποντικοί με μη λειτουργικά γονίδια νευρωνικής συνθετάσης NO (nNOS) έχουν κυκλική υπερτροφία των εντερικών μυών και υπερτροφική πυλωρική στένωση.

Ο αγγειακός ρόλος της nNOS αναγνωρίστηκε σαφέστερα κατά τη στύση του πέους. Το πυελικό πλέγμα, τα νεύρα του σηραγγώδους σώματος, οι νευρικές απολήξεις του έξω χιτώνα των αρτηριών και οι κοιλότητες στην περιφέρεια του σηραγγώδους σώματος είναι ιδιαίτερα πλούσια σε nNOS. Η στύση οφείλεται σε τοπική αγγειοδιαστολή των αγγείων που εισέρχονται στο σηραγγώδες σώμα και συστολή των αγγείων που φεύγουν από αυτό. Τα φαινόμενα αυτά είναι νευρογενή - η διέγερση της έκκρισης νευρωνικού NO από νευροπεπτίδια προκαλεί

διαστολή των εισερχόμενων αγγείων. Οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-V ενισχύουν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση cGMP και παρατείνουν, έτσι, τη στύση. Οι απολήξεις του πυελικού πλέγματος δεν είναι οι μόνες νευρικές απολήξεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος, που διαθέτουν νευρωνική συνθετάση NO. Η αυτόνομη νεύρωση του στεφανιαίου αγγειακού συστήματος είναι μη αδρενεργική, μη χολινεργική και περιλαμβάνει νευρωνική NOS, η οποία συμμετέχει στον έλεγχο της στεφανιαίας αγγειοχάλασης μαζί με τον μεταβολικό έλεγχο και τον έλεγχο τον εξαρτώμενο από τη ροή.

#### 7.4.6. Συνθετάση NO και νεφροί

Και οι τρεις ισόμορφες συνθετάσης NO υπάρχουν φυσιολογικά στους νεφρούς. Ενδοθηλιακή NOS (eNOS) υπάρχει στο ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων του φλοιού, σε προ- και μετα-σπειραματικά αρτηρίδια και στα σπειραματικά τριχοειδή. Επαγόμενη συνθετάση NO (iNOS) παράγεται δομικά στους νεφρούς, υπάρχουν δε σημαντικές ενδείξεις ότι η ισόμορφη αυτή συμμετέχει στην ομοιόσταση του νατρίου. Η iNOS φαίνεται πως υπάρχει στα λεία μυϊκά κύτταρα των αρτηριδίων του φλοιού και ορισμένα τμήματα του νεφρώνα. Τέλος, νευρωνική συνθετάση NO (nNOS) υπάρχει κυρίως στα επιθηλιακά κύτταρα της πυκνής κηλίδας (τα οποία ευθύνονται για την επικοινωνία ανάμεσα στο περιφερικό σωληνάριο και το σπειραματικό προσαγωγό αρτηρίδιο, που περιέχει τα εκκριτικά μυοεπιθηλιακά κύτταρα, τα οποία παράγουν ρενίνη).

Η παραγωγή NO από τους νεφρούς συμμετέχει στη ρύθμιση της απέκκρισης νατρίου και της έκκρισης ρενίνης. Από την άλλη μεριά, η παρουσία και των τριών ισόμορφων στα διάφορα νεφρικά διαμερίσματα (τα διαμερίσματα του αγγειακού, σπειραματικού και σωληναριακού επιθηλίου) καθιστά δύσκολη την εκπόνηση μίας λεπτομερούς ανάλυσης των συγκεκριμένων συνεισφορών της κάθε ισόμορφης στην έκκριση ρενίνης, τη σωληναριακή λειτουργία ή ακόμα και τη σπειραματική λειτουργία.

Η έκκριση ρενίνης από τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα του σπειραματικού προσαγωγού αρτηριδίου ελέγχεται από την οδό της φωσφορικής ινοσιτόλης. Τα μυελοεπιθηλιοειδή κύτταρα δρουν σαν λεία μυϊκά κύτταρα. Όλα τα αγγειοδραστικά πεπτίδια, όπως η αγγειοτενσίνη II, κινητοποιούν ασβέστιο στα μυοεπιθηλιοειδή κύτταρα και μειώνουν την έκκριση ρενίνης. In vivo αύξηση της παραγωγής NO φαίνεται να αυξάνει την έκκριση ρενίνης, αλλά είναι πιο δύσκολο να δείχτεί αυτό in vitro. Στην πραγματικότητα, ο ακριβής τρόπος με τον οποίο αντιδρούν τα μυοεπιθηλιοειδή κύτταρα σε μία αύξηση της cGMP δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί. Πρέπει να μάθουμε αν υπάρχει γουανιλική πρωτεϊνική κινάση [PKG] που

μεσολαβεί κυρίως για την αντίδραση, όπως στα λεία μυϊκά κύτταρα. Και, αν δεν υπάρχει κύρια δράση PKG, αν οι δράσεις του NO περιλαμβάνουν συναγωνιστικές δράσεις των κυκλικών νουκλεοτιδίων cAMP και cGMP στις φωσφοδιεστεράσες. Η φυσιολογική αντίδραση σε μία οξεία δόση ενός ανταγωνιστή αργινίνης στη συνθετάση NO είναι πτώση της νεφρικής αιματικής ροής, πτώση της πειραματικής διήθησης και του συντελεστή διήθησης, ελάττωση της απέκκρισης νατρίου και μία μεγάλη αύξηση στην πρωτεϊνουρία. Μία ανωμαλία στο NO συσχετίζεται με κατακράτηση νερού και νατρίου, αν και η σχέση αιτίας και αποτελέσματος δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί. Φαίνεται, πάντως, πως μία παθολογική έλλειψη NO σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση μπορεί να οδηγήσει σε ελαττωματική απέκκριση νατρίου.

#### **7.4.7. Το μονοξείδιο το αζώτου και η καρδιά**

Ο φυσιολογικός ρόλος του NO στο όργανο αυτό είναι πιο περίπλοκος, πολυποίκιλος και λιγότερο προέχων απ' ό,τι στα αιμοφόρα αγγεία. Στην καρδιά υπάρχουν και οι τρεις ισόμορφες συνθετάσης NO. Το NO έχει μία αρνητική ινότροπο δράση στα μυοκαρδιακά κύτταρα. Αρχικά, όπως και στο αγγειακό σύστημα, βρέθηκε ότι η απομάκρυνση του ενδοθηλίου ή ο αποκλεισμός της παραγωγής NO ενίσχυε την κινητοποίηση ασβεστίου. Αλλά το NO δρα με τελείως διαφορετικό τρόπο στα μυοκαρδιακά κύτταρα απ' ό,τι στα λεία μυϊκά κύτταρα. Η σύγκριση των δύο συστημάτων δείχνει σαφώς την προσαρμοστική πλαστικότητα της σηματοδότησης στα ζωντανά κύτταρα.

Οι συσπάσεις των λείων μυϊκών κυττάρων είναι τονικές και ελέγχονται από την οδό της φωσφορικής ινοσιτόλης, με το NO να παρεμβαίνει στο σήμα. Η σύσπαση, όμως, των μυοκαρδιακών κυττάρων είναι φασική, ρυθμίζεται από τη συγκέντρωση της cAMP και το NO παρεμβαίνει σ' αυτήν τη σήμανση. Για τις δράσεις του NO μεσολαβεί cGMP και στα δύο συστήματα. Η φασική καρδιακή σύσπαση οφείλεται σε σύζευξη διέγερσης-σύσπασης. Το αρχικό σήμα είναι εκπόλωση της μεμβράνης και άνοιγμα διαύλων ασβεστίου εξαρτώμενων από τη διαφορά δυναμικού. Η πιθανότητα ανοίγματος διαύλων ασβεστίου στα καρδιακά κύτταρα ρυθμίζεται από την κατάσταση της φωσφορυλίωσής τους, όπως ορίζεται από τη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης-A (PK-A), η οποία ελέγχεται από cAMP. Μία αρχική β-αδρενεργική διέγερση αυξάνει τη συγκέντρωση cAMP και αυξάνει την πιθανότητα του αριθμού των ανοιχτών διαύλων ασβεστίου με εκπόλωση της μεμβράνης. Η συγκέντρωση cAMP στην καρδιά διαφέρει ανάλογα με το ρυθμό παραγωγής της από αδενυλική κυκλάση και διάσπασης της από φωσφοδιεστεράσες (PDEs). Η PDE II στα μυοκαρδιακά κύτταρα πιστεύεται ότι είναι ευαίσθητη στην cGMP. Η πρωτεΐνη αυτή έχει δύο περιοχές, μία που

προσδένεται με cGMP, αλλά δεν έχει καταλυτική δράση, και μία δεύτερη, που είναι ενζυματικά ενεργός και αναγνωρίζει και διασπά την cAMP. Όταν ενεργοποιείται η PDE II από cGMP, η cAMP διασπάται ταχύτερα. Αυτός είναι, πιθανώς, ο σημαντικότερος τρόπος με τον οποίο το NO επηρεάζει τον καρδιακό ινοτροπισμό.

Υπάρχει, επίσης, και μία νευρογενής παραγωγή NO στην καρδιά, ιδιαίτερα στην περιστεφανιαία αγγείωση, στον κόλπο των Keith και Flack. Πρόσφατα δείχθηκε ότι η ελευθέρωση των νευροπεπτιδίων, που αυξάνουν την έκκριση NO από απολήξεις μη αδρενεργικών, μη χολινεργικών αυτόνομων νευρών, έχει αγγειοδιασταλτική δράση.

#### 7.4.8. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και NO

Η αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων, που παρουσιάζεται στην καρδιακή ανεπάρκεια, μπορεί μερικώς μόνο να εξηγηθεί με ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και αυτού της ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Συνεπώς, φαίνεται πως υπάρχουν τοπικές διαταραχές της εξαρτώμενης από την αγγειοδιαστολή ροής, που υποδηλώνουν μία έλλειψη κατάλληλης προσαρμογής της περιφερικής αγγείωσης στις αυξημένες μεταβολικές απαιτήσεις. Αυτή η έλλειψη προσαρμογής στην προσπάθεια συσχετίζεται με περιφερικά παθοφυσιολογικά φαινόμενα, στα οποία το NO παίζει καθοριστικό ρόλο.<sup>367-371</sup> Η ερμηνεία της παθοφυσιολογικής κατάστασης είναι αναμφίβολα πολύπλοκη, με διαφορικές αλλαγές στην πνευμονική κυκλοφορία, στη συστηματική συνθετάση NO και στην εικόνα της ενδοθηλιακής συνθετάσης NO και της επαγόμενης συνθετάσης NO στα λεία μυϊκά κύτταρα.

Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από μία απώλεια της καρδιακής αντλίας, η οποία έχει διαφορετικές δράσεις στο προς τα πάνω και το προς τα κάτω ρεύμα της αριστερής κοιλίας, που έχει υποστεί βλάβη. Στην προς τα κάτω ροή, ο μειωμένος κατά λεπτό όγκος αίματος προκαλεί πτώση της αρτηριακής πίεσης, η οποία τείνει να μειώνει την εσωτερική ακτίνα των αγγείων, μετακινώντας, έτσι, το σύστημα προς τα πίσω στην καμπύλη πίεσης/όγκου. Συνεπώς, παρ' όλη την ελάττωση της αιματικής ροής, η μείωση των διαστάσεων των αγγείων τείνει να διατηρεί τις τάσεις τριβής σταθερές και αυτές αποτελούν τους κύριους καθοριστικούς παράγοντες έκκρισης NO από το ενδοθήλιο. Από την άλλη μεριά, στην προς τα πάνω ροή στην πνευμονική κυκλοφορία, η ίδια πτώση της αιματικής ροής οδηγεί σε μία αύξηση της πίεσης. Οι γλοιοελαστικές ιδιότητες του πνευμονικού αρτηριακού τοιχώματος είναι πολύ διαφορετικές από εκείνες του περιφερικού αρτηριακού τοιχώματος. Οι πνευμονικές αρτηρίες μοιάζουν περισσότερο με συστηματικές φλέβες, οπότε μία μικρή αλλαγή στην πίεση προκαλεί μεγάλη αλλαγή στη διάμετρο των αγγείων. Ως αποτέλεσμα, η πνευμονική αιματική



ροή τείνει να πέφτει στην καρδιακή ανεπάρκεια και οι διάμετροι των πνευμονικών αγγείων να αυξάνονται, προκαλώντας μία μεγάλη πτώση της τριβής. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε μία πτώση της έκκρισης NO από το πνευμονικό επιθήλιο, ενώ η έκκριση ενδοθηλίνης θα μπορούσε να αυξηθεί, λόγω της τεράστιας πτώσης της τριβής. Πρόσφατες πειραματικές μελέτες έχουν δείξει σαφώς αυτές τις διαφορές στην αντίδραση της πνευμονικής και συστηματικής αρτηριακής κυκλοφορίας.<sup>372-376</sup>

Υπάρχουν βασικές διαφορές στη ρύθμιση της σύνθεσης των ισόμορφων συνθετάσης NO στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Ενώ οι δυνάμεις τριβής τείνουν να χαμηλώνουν, υπάρχει μία παράλληλη ανάπτυξη ενός συνδρόμου φλεγμονώδους τύπου, που υποδηλώνει μία αύξηση στις συγκεντρώσεις κυττοκινών, όπως της ιντερφερόνης- $\gamma$  και του παράγοντα νέκρωσης TNF- $\alpha$  στην κυκλοφορία. Αυτές οι κυττοκίνες της κυκλοφορίας μπορούν να ενεργοποιήσουν τη σύνθεση eNOS από αγγειακά κύτταρα και ιδιαίτερα από λεία μυϊκά κύτταρα. Συνεπώς, η συνολική συγκέντρωση συνθετάσης NO μπορεί να είναι αυξημένη στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω της αυξημένης πρόκλησης eNOS.<sup>367</sup> Αυτό υποδηλώνεται από μία αύξηση των νιτρικών ενώσεων στην καρδιακή ανεπάρκεια στον άνθρωπο. Έτσι, η ρύθμιση της έκκρισης NO μεταβάλλεται στην καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά πιθανώς ποιοτικά, μάλλον, παρά ποσοτικά. Αυτή η πολύπλοκη λειτουργική αναμόρφωση, με την πιθανή ακατάλληλη ανακατανομή των ρόλων της δομικής ενδοθηλιακής συνθετάσης NO και της επαγόμενης συνθετάσης NO των λείων μυών, καθιστά δύσκολη την ερμηνεία στοιχείων από φαρμακολογικές μελέτες σε ανθρώπους με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Έχουν δημοσιευτεί αναφορές μειωμένης αντίδρασης στην ακετυλοχολίνη, μειωμένης εξάρτησης ροής, καθώς και μειωμένης αντίδρασης σε άμεσους δότες NO, καθώς και μία αντίθετη αύξηση της ευαισθησίας σε ανταγωνιστές αργινίνης για συνθετάση NO στα άτομα αυτά. Τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να ερμηνευθούν ως μία λειτουργική μετάθεση της έκκρισης NO, από εξειδικευμένη ενδοθηλιακή παραγωγή σε αντίδραση στην αιματική ροή σε μία πιθανώς μεγαλύτερη έκκριση, που διαμερισματοποιείται και δεν ρυθμίζεται από τη δύναμη τριβής στην καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτή η διαμερισματοποίηση της παραγωγής συνθετάσης NO, θα μπορούσε να συνεισφέρει στην ανικανότητα των ασθενών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια να αντεπεξέλθουν στη φυσική προσπάθεια. Μπορεί, συνεπώς, να είναι ενδιαφέρουσα η επαναδιαμερισματοποίηση του συστήματος NO. Μία θεραπευτική προσέγγιση στη θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας θα μπορούσε να είναι η επαναδιέγερση του ενδοθηλίου για έκκριση NO, σε αντίδραση στην αυξημένη δύναμη τριβής. Αυτό θα μπορούσε να γίνει με φυσιοθεραπεία και φυσική άσκηση, θα ήταν επίσης χρήσιμη η διέγερση της ενδοθηλιακής λειτουργίας με φαρμακολογικούς παράγοντες, που ενεργοποιούν τη δομική



ενδοθηλιακή συνθετάση NO.<sup>377</sup> Αυτή είναι πιθανώς η εξήγηση για τη θετική δράση της νεπιβολόλης στον κατά λεπτό όγκο αίματος, ενώ η μετοπρολόλη επιφέρει το αντίθετο αποτέλεσμα.<sup>378</sup>

Το NO συμμετέχει στη ρύθμιση της κατανομής της αιματικής ροής σε αντίδραση στις μεταβολικές απαιτήσεις. Με καρδιακή ανεπάρκεια, το ενδοθήλιο δεν μπορεί να παράγει NO σωστά, ώστε να ικανοποιεί τις μεταβολικές απαιτήσεις.<sup>379-381</sup> Ένα φάρμακο, που ενεργοποιεί την παραγωγή NO από το ενδοθήλιο, αποκαθιστά αυτή την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.<sup>382-384</sup>

#### **7.4.9. Το NO και οι $\beta_1$ - $\beta_2$ - και $\beta_3$ -αδρενεργικοί υποδοχείς στην καρδιακή ανεπάρκεια**

Στη φυσιολογική κοιλία, οι υποδοχείς σε ποσοστό περίπου 20%, είναι  $\beta_2$ -αδρενεργικοί υποδοχείς. Στην καρδιακή ανεπάρκεια αυτό το ποσοστό στο σύνολό του μπορεί να διπλασιαστεί, λόγω της μειωμένης απόκρισης του  $\beta_1$ -υποδοχέα στο ερέθισμα. Στη σηματοδότηση που ακολουθεί τον  $\beta_2$ -υποδοχέα, συμμετέχουν τόσο η διεγερτική ( $G_s$ ) όσο και η ανασταλτική ( $G_i$ ) G-πρωτεΐνη.<sup>385, 386</sup> Στους ανθρώπους, η θετική ινότροπος αντίδραση στη διέγερση του  $\beta_2$ -υποδοχέα από τη σαλβουταμόλη, εν μέρει τουλάχιστον, προκύπτει από τους  $\beta_2$ -υποδοχείς που υπάρχουν στους τελικούς νευρώνες των καρδιακών συμπαθητικών νευρών, οι οποίοι απελευθερώνουν νορεπινεφρίνη, ασκώντας έτσι επικρατούντα  $\beta_1$  αποτελέσματα.<sup>387</sup> Έμμεσες ενδείξεις υποδηλώνουν ότι στην καρδιακή ανεπάρκεια το ανασταλτικό μονοπάτι της  $G_i$  είναι σχετικά αυξημένο, ενώ είναι μειωμένη η ισχύς του διεγερτικού μονοπατιού της  $G_s$ , λόγω της αποσύνδεσης του  $G_s$  από τον  $\beta_2$ -υποδοχέα.

Σε ό,τι αφορά στους  $\beta_3$ -αδρενεργικούς υποδοχείς, η διέγερση τους έχει αρνητικό ινότροπο αποτέλεσμα, μέσω του NO και του σχηματισμού ανασταλτικής cGMP.<sup>388, 389</sup> Αυτά τα αποτελέσματα μοιάζουν με εκείνα της χολινεργικής διέγερσης. Φυσιολογικά, ο ρόλος του συστήματος του  $\beta_3$ -υποδοχέα μπορεί να περιγραφεί ως το αντιτιθέμενο ανεπιθύμητο αποτέλεσμα στην υπερβολική διέγερση του  $\beta_1$ , όπως συμβαίνει στην υπερβολικά υψηλή καρδιακή συχνότητα. Στην καρδιακή ανεπάρκεια οι  $\beta_3$ -υποδοχείς είναι κάπως θετικά ρυθμισμένοι και μάλλον συνεισφέρουν στο συνολικό φάσμα της ανεπιθύμητα μεταβληθείσας  $\beta$ -αδρενεργικής διέγερσης, παρά προωθούν τη σύσπαση.<sup>390</sup> Κανονικά, η  $\beta$ -αδρενεργική διέγερση αυξάνει τη συσταλτικότητα, δρώντας ως επί το πλείστον μέσω των  $\beta_1$ -υποδοχέων, έχοντας ως εφεδρεία τους  $\beta_2$ -υποδοχείς. Σύμφωνα με τις προτάσεις του Moniotte, οι  $\beta_3$ -αδρενεργικοί υποδοχείς μεσολαβούν στα καρδιοανασταλτικά σήματα, τα οποία ενδέχεται να αντισταθμίζουν την υπερβολική αδρενεργική διέγερση, μέσω του μονοξειδίου του αζώτου και της GMP.<sup>391</sup> Στην καρδιακή ανεπάρκεια υπάρχει αρνητική ρύθμιση των  $\beta_1$ -υποδοχέων, καθώς

και αποσύζευξη των  $\beta_2$ -υποδοχέων, έτσι ώστε να μειώνεται η συνδυασμένη ινότροπη εισαγωγή τους. Αντιστρόφως, οι  $\beta_3$ -υποδοχείς ρυθμίζονται θετικά με την εκδήλωση αρνητικού ινότροπου αποτελέσματος, παρά την αρνητική ρύθμιση του μονοξειδίου του αζώτου.

#### 7.4.10. Αγγειακή αναδιαμόρφωση και NO

Η αρτηριακή υπέρταση οδηγεί σε αγγειακή αναδιαμόρφωση με υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων του μέσου χιτώνα και αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου. Η τοιχωματική αναδιαμόρφωση, με αυξημένη πίεση στο αρτηριακό τοίχωμα, έχει καταδειχτεί εδώ και αρκετό καιρό. Απεναντίας, η αναδιαμόρφωση, που οφείλεται σε αλλαγές της δύναμης τριβής, περιγράφηκε μόλις πρόσφατα.

Το γνωστότερο μοντέλο είναι αυτό του αρτηριοφλεβικού συριγγίου σε ζώα, καθώς και στους ανθρώπους με αιμοδιάλυση ή σε εκείνους με αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες.<sup>392</sup> Ένα αρτηριοφλεβικό συρίγγιο δημιουργεί βραχυκύκλωμα ανάμεσα στα προσαγωγά αρτηριακά αγγεία και την απαγωγό φλέβα, αυξάνοντας την αιματική ροή στα αγγεία αυτά και τη δύναμη τριβής στα αγγειακά τοιχώματα. Αυτή η χρόνια αύξηση στην τριβή καταλήγει σε εκτεταμένη αναδιαμόρφωση του αγγειακού τοιχώματος, με διόγκωση του αρτηριακού αυλού, υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων και λέπτυνση της μυϊκής στιβάδας, παρ' όλη τη συνολική αύξηση της τοιχωματικής μάζας. Η αύξηση της αγγειακής διαμέτρου επάγει τη δραστηριότητα της συνθετάσης NO, με αποτέλεσμα αύξηση της cGMP στο αγγειακό τοίχωμα και, αν συνεχιστεί η διέγερση, αύξηση στη σύνθεση ενδοθηλιακής συνθετάσης NO. Η αύξηση της αγγειακής διαμέτρου προλαμβάνεται από την ταυτόχρονη χορήγηση ενός ανταγωνιστή αργινίνης, που δρα στη συνθετάση NO. Επαναλαμβανόμενη φυσική άσκηση ή μία χρόνια αύξηση της μεταβολικής δραστηριότητας, οδηγεί επίσης σε αυξημένη αρτηριακή διάμετρο και τη σύνθεση συνθετάσης NO, αλλά σε μικρότερο βαθμό. Αντίθετα, η χρόνια μείωση της ροής του αίματος, λόγω π.χ. μίας χρόνιας μείωσης της μεταβολικής δραστηριότητας από ατροφία ενός άκρου ή απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και ο χρόνιος αποκλεισμός της συνθετάσης NO με μία υποκαθιστώμενη αργινίνη, οδηγεί σε χρόνια μείωση της αρτηριακής διαμέτρου.

Οι αλλαγές αυτές έδειξαν ότι, εκτός από την αγγειοδιασταλτική τους δράση, οι συνθετάσες NO συμμετέχουν, επίσης, και στον έλεγχο της παθολογικής και φυσιολογικής δομής του αρτηριακού τοιχώματος. Οι αλλαγές στη δύναμη τριβής είναι σταθερές σ' όλη την περίμετρο της αρτηρίας στα μοντέλα που περιγράφηκαν παραπάνω, ενώ και οι αλλαγές στην παραγωγή NO παρουσιάζονται επίσης σ' όλη την περίμετρο. Ένα ανάλογο φαινόμενο, λόγω

της παραγωγής NO σε αθηρωματική πλάκα, μπορεί να οδηγήσει σε έκκεντρο αναδιαμόρφωση του υποκείμενου τοιχώματος, με αποτέλεσμα να μη μειώνεται η διάμετρος του αυλού, παρ' όλη την αύξηση του υλικού του έσω χιτώνα.<sup>393</sup> Αυτό είναι ένα τοπικό φαινόμενο περιορισμένο στην περιοχή της πλάκας. Το NO συμμετέχει στη διατήρηση της δομής του αγγειακού τοιχώματος. Η νεμπιβολόλη, μέσω της παραγωγής NO, αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και αυξάνει τη διάμετρο του αγγειακού αυλού, μπορεί δε να οδηγήσει στην πρόληψη στενώσεων.<sup>378, 383, 384</sup>

#### 7.4.11. Αθηροσκλήρωση και NO

Η αθηροσκλήρωση οδηγεί σε πάχυνση του έσω χιτώνα των αρτηριών, λόγω του σχηματισμού πλακών που περιέχουν λιπιδικές εναποθέσεις στο κέντρο της αλλοίωσης και μίας ινώδους κυτταρικής κάψας στην περιφέρεια, που σχηματίζεται από πολλαπλασιασμό λείων μυϊκών κυττάρων, φλεγμονωδών κυττάρων και κολλαγόνου.<sup>393</sup> Η πλάκα αυτή συνήθως καλύπτεται από ενδοθήλιο, μπορεί όμως να υπάρξει τοπική απώλεια ενδοθηλίου, που οδηγεί σε συσσώρευση, ενεργοποίηση και συγκόλληση αιμοπεταλίων με τοπικό σχηματισμό θρόμβου.

Η πλάκα μπορεί να προκαλέσει συγκεντρική αναδιαμόρφωση του εναπομένου αγγειακού τοιχώματος, οδηγώντας στο σχηματισμό αιμοδυναμικής στένωσης, ή σε εκτατική αναδιαμόρφωση, που δεν οδηγεί σε στένωση. Και στις δύο περιπτώσεις, με ή χωρίς στένωση, παρουσία ή μη ενδοθηλίου, υπάρχουν μεγάλες λειτουργικές διαταραχές στην αγγειοδιασταλτική αντίδραση των αγωγών αγγείων στην αυξημένη αιματική ροή σε αντίδραση στις αυξήσεις των περιφερικών μεταβολικών απαιτήσεων. Επίσης, μειώνεται και η ικανότητα της επιφάνειας επαφής τοιχώματος-αίματος να προλαμβάνει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Οι δύο αυτές παθοφυσιολογικές πλευρές υποδηλώνουν μία ανωμαλία στην παραγωγή NO ή στο μεταβολισμό του. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει ανώμαλη αγγειοδιαστολή στην αθηροσκλήρωση, στην οποία συμμετέχει το NO. Οι στεφανιαίες αρτηρίες με αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις διαστέλλονται λιγότερο από τις φυσιολογικές αρτηρίες σε αντίδραση στην ακετυλοχολίνη ή αυξημένη αιματική ροή, αν και η νιτρογλυκερίνη επιφέρει την ίδια διαστολή και στις δύο. Η ανώμαλη αυτή, εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή, δύναται να αντιστραφεί με εξωγενή αργινίνη, χορηγούμενη ενδοφλεβίως ή ενδαρτηριακά. Ανάλογη εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο δυσλειτουργία, εμφανίζεται επίσης και με τη φυσιολογική γήρανση. Στο κλινικό πλαίσιο διαφόρων μορφών στηθάγχης, αυτή η δυσλειτουργία της παραγωγής NO παίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη συμπτωμάτων πόνου

κατά τη διάρκεια άσκησης ή ακόμα και στην κατάσταση της ηρεμίας, μερικές φορές ακόμα και όταν δεν υπάρχουν ανιχνεύσιμες στεφανιαίες αλλοιώσεις.<sup>394</sup> Η δυσλειτουργία αυτή, επίσης, παίζει ρόλο στην εμφάνιση οξέων επεισοδίων απόφραξης στεφανιαίων αγγείων. Η συσσώρευση αιμοπεταλίων καθίσταται ταχέως μη αντιστρέψιμη απουσία NO. Μελέτες σε υπερχοληστεριναιμικά ζώα, που καθίστανται τελικά αθηροσκληρωτικά, έχουν δείξει ότι η ανώμαλη αγγειοδιαστολή δεν οφείλεται σε μειωμένη παραγωγή NO, αλλά, εν μέρει, στην αυξημένη διάσπαση του.<sup>395-397</sup> Αυτό μπορεί να αποκατασταθεί μερικώς με θεραπεία με υπεροξειδική δισμουτάση, πιθανώς και με εξωγενή χορήγηση αργινίνης.<sup>397</sup>

Εκτός από αυτά τα άμεσα λειτουργικά προβλήματα, η ανώμαλη παραγωγή και/ή μεταβολισμός NO, μπορεί να παίζουν χρόνιο ρόλο στην αθηροσκλήρωση κατά διάφορους τρόπους. Η ανάπτυξη πλάκας συνοδεύεται από τον πολλαπλασιασμό λείων μυϊκών κυττάρων στο ινώδες-κυτταρικό κάλυμμα. Το NO αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό λείων μυϊκών κυττάρων, μέσω μιας αύξησης της cGMP και πιθανώς ενεργοποίησης PKG. Υπάρχει μεγαλύτερος πολλαπλασιασμός στον έσω χιτώνα απουσία NO, όπως έχει δείξει πειραματικά. Μία πτώση της δραστηριότητας του NO θα μπορούσε να επιταχύνει την εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου, ευνοώντας την αλληλεπίδραση ανάμεσα στα αιμοπετάλια και το αρτηριακό τοίχωμα, γιατί το NO προλαμβάνει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων.<sup>398</sup>

Τέλος, το NO εμπλέκεται στην παρουσία ή απουσία εκτεταμένης αναδιαμόρφωσης του αρτηριακού τοιχώματος στην περιοχή της πλάκας. Προκαλούμενη συνθετάση NO έχει αναδειχτεί σε μακροφάγα και ορισμένα λεία μυϊκά κύτταρα της πλάκας ή του αυξανόμενου έσω χιτώνα. Η προκύπτουσα παραγωγή NO ευθύνεται για την εκτενή αναδιαμόρφωση του αρτηριακού τοιχώματος. Αντίθετα, η απουσία NO από την πλάκα μπορεί να οδηγήσει σε συγκεντρική αναδιαμόρφωση του τοιχώματος γύρω από την πλάκα και τη δημιουργία στενωτικών αλλοιώσεων. Κάπως παρόμοιες αλλαγές παρουσιάζονται στον διαβήτη, συμπεριλαμβανομένων της δέσμευσης NO από γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες και μίας αύξησης της οξειδωτικής δραστηριότητας. Αυτές μπορεί να συνεισφέρουν στην ανάπτυξη μακρο- και μικροαγγειοπαθειών και πιθανώς στην παθοφυσιολογία της σπειραματοσκλήρωσης.

Το NO, τέλος, είναι ένα αντιαθηρογενετικό μόριο, γιατί μία από τις ιδιότητες του είναι να αλληλεπιδρά με υπεροξειδία, για την παραγωγή ελεύθερων οξειδωτικών ριζών. Η αλληλεπίδραση αυτή εμπλέκεται πιθανώς και στις αντιαθηροσκληρωτικές δράσεις των οιστρογόνων. Ένα φάρμακο, που ενεργοποιεί την παραγωγή NO από το ενδοθήλιο και έχει δράση κατά της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, όπως η νεμιπιβολόλη, μπορεί να δραστικό κατά της αθηροσκλήρωσης.<sup>398</sup>





## 8 . ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά τις νεότερες εντυπωσιακές θεραπευτικές προσεγγίσεις, το σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας διατηρεί εξαιρετικά υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας στο γενικό πληθυσμό, αποτελώντας σημαντικό κλινικό και οικονομικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας.<sup>8, 9, 13-15, 17</sup>

Από τα πρώτα κιάλας στάδια καρδιακής ανεπάρκειας επέρχονται πολύπλοκες νευροορμονικές αλλαγές, που συνίστανται σε αυξημένη αδρενεργική απάντηση, ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και αυξημένη απελευθέρωση βαζοπρεσίνης και ενδοθηλίνης, και οι οποίες δρουν αντιρροπιστικά, προκειμένου να διατηρήσουν την αιμάτωση των ζωτικών οργάνων σε ικανοποιητικά επίπεδα.<sup>109</sup> Κατά τη μετάβαση στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, αρκετοί από αυτούς τους αντιρροπιστικούς μηχανισμούς μπορούν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες επιδράσεις, όπως υπερβολική αγγειοσύσπαση, αυξημένο μεταφορτίο, υπερβολική κατακράτηση άλατος και νερού, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, αρρυθμίες, και άμεσες επιδράσεις στα καρδιακά μυοκύτταρα, οδηγώντας στον κυτταρικό θάνατο ή σε μεταβολές στην έκφραση και στις λειτουργίες των πρωτεϊνών.<sup>45, 59, 60</sup>

Οι β-αναστολείς, σε συνδυασμό με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, είναι τα φάρμακα εκλογής για τη θεραπεία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς αναστέλλουν τις επιβλαβείς δράσεις του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Πληθώρα τυχαιοποιημένων προοπτικών πολυκεντρικών μελετών επιβίωσης έχουν τεκμηριώσει το όφελος στη επιβίωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια από συγκεκριμένους β-αναστολείς (καρβεδιλόλη, μετοπρολόλη, μπισοπρολόλη και νεμπιβολόλη). Άλλοι β-αναστολείς (μπουσινδολόλη, πινδολόλη) απέτυχαν να ελαττώσουν την ολική θνητότητα και τη νοσηρότητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Κατά συνέπεια, οι ευεργετικές δράσεις ορισμένων β-αναστολέων στη ΧΚΑ φαίνεται πως δεν αποτελούν δράσεις «ομάδας», αλλά μεμονωμένες δράσεις, που οφείλονται στις ιδιαίτερες για έκαστο β-αναστολέα φαρμακολογικές ιδιότητες. Επιδημιολογικές έρευνες αποδεικνύουν ότι οι β-αναστολείς, τόσο νοσοκομειακά όσο και στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, χρησιμοποιούνται σε πολύ μικρότερο ποσοστό ασθενών από αυτό που, θεωρητικά, έχει να ωφεληθεί. Σε αντίθεση με τους Α-ΜΕΑ, οι οποίοι χορηγούνται στους δύο από τους τρεις ασθενείς με ΣΚΑ, οι β-αναστολείς συνταγογραφούνται μόνο στο ένα τρίτο των ασθενών, που τους έχει πραγματικά ανάγκη. Εντυπωσιακό, επίσης, είναι το γεγονός, ότι μόνο ένας στους πέντε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια λαμβάνει συγχρόνως Α-ΜΕΑ και β-αναστολέα. Επιπρόσθετα, ακόμα και όταν χορηγούνται β-αναστολείς στην καθημερινή κλινική πρακτική οι δόσεις χορήγησής

τους είναι συντριπτικά μικρότερες από τις δόσεις-στόχο των κλινικών μελετών και των κατευθυντήριων οδηγιών.<sup>11</sup> Στη EURO-HF διαπιστώθηκε ότι η μέση ημερήσια δόση χορήγησης μπισοπρολόλης ήταν 4.7mg (αντί των 10mg της συνιστώμενης δόσης στόχου), της μετοπρολόλης 74.9mg (αντί των 200mg) και της καρβεδιλόλης 17.6mg (αντί των 50mg). Το γεγονός αυτό αποδίδεται εν μέρει στην άγνοια πολλών ιατρών για τα ευεργετικά οφέλη από τη χρήση των β-αναστολέων. Επίσης, πολλοί ιατροί αντιμετωπίζουν με ιδιαίτερο σκεπτικισμό τη δεδομένη προσωρινή απορύθμιση των ασθενών κατά την έναρξη της θεραπείας με β-αναστολέα, λόγω της απότομης άρσης των αντιρροπιστικών μηχανισμών.

Η νεμπιβολόλη είναι ένας υπερεκλεκτικός β<sub>1</sub>-αναστολέας με ιδιαίτερη ιδιότητα την περιφερική αγγειοδιαστολή, που προκαλεί μέσω ενεργοποίησης της σύνθεσης και έκκρισης μονοξειδίου του αζώτου από το ενδοθήλιο των αγγείων. Η μετοπρολόλη είναι επίσης ένας υπερεκλεκτικός β<sub>1</sub>-αναστολέας, ο οποίος διαφέρει από τη νεμπιβολόλη μόνο στο ότι στερείται της προαναφερθείσας ιδιότητας.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, η χορήγηση νεμπιβολόλης και μετοπρολόλης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια λειτουργικής κλάσης III κατά NYHA, συνεπάγεται τελείως διαφορετικές αιμοδυναμικές απαντήσεις. Η νεμπιβολόλη επιφέρει αύξηση της καρδιακής παροχής και του καρδιακού δείκτη και ελάττωση όλων των υπόλοιπων αιμοδυναμικών παραμέτρων (καρδιακή συχνότητα, συστολική-διαστολική και μέση αρτηριακή πίεση, μέση πίεση δεξιού κόλπου, μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας και ενσφύνωσης πνευμονικών τριχοειδών, πνευμονικές και συστηματικές αντιστάσεις). Αντίθετα, η χορήγηση μετοπρολόλης συνοδεύεται από ελάττωση της καρδιακής συχνότητας, της καρδιακής παροχής και του καρδιακού δείκτη και αύξηση όλων των υπόλοιπων αιμοδυναμικών παραμέτρων (συστολική-διαστολική και μέση αρτηριακή πίεση, μέση πίεση δεξιού κόλπου, μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας και ενσφύνωσης πνευμονικών τριχοειδών, πνευμονικές και συστηματικές αντιστάσεις).

Συμπερασματικά, η έναρξη της θεραπείας με μέτριες δόσεις νεμπιβολόλης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια δεν συνοδεύεται από αρνητικές επιδράσεις στο αιμοδυναμικό προφίλ των ασθενών, γεγονός που οφείλεται στις αγγειοδιασταλτικές της ιδιότητες, που πηγάζουν από την απελευθέρωση και ενεργοποίηση μονοξειδίου του αζώτου. Αντίθετα, η μετοπρολόλη, η οποία στερείται παρόμοιων ιδιοτήτων, επιδεινώνει το αιμοδυναμικό προφίλ των ασθενών στους οποίους πρωτοχορηγείται και γίνεται λιγότερο καλά ανεκτή. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ των μεγαλύτερων δόσεων έναρξης αγωγής καρδιακής ανεπάρκειας με νεμπιβολόλη και υπέρ των μικρότερων μεσοδιαστημάτων τιτλοποίησης της νεμπιβολόλης προς τη μέγιστη δόση-στόχο.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι β-αναστολείς είναι φάρμακα εκλογής για όλους τους ασθενείς με ασυμπτωματική ή συμπτωματική συστολική καρδιακή ανεπάρκεια, σε συνδυασμό με τους A-MEA και τα διουρητικά, εκτός συγκεκριμένων αντενδείξεων. Συνιστάται η έναρξή τους σε πολύ χαμηλές δόσεις, η δε τιτλοποίησή τους μπορεί να διαρκέσει αρκετές εβδομάδες, λόγω των αρνητικών αιμοδυναμικών επιδράσεων τους κατά τις αρχικές ημέρες ή εβδομάδες της θεραπείας. Οι διαθέσιμοι β-αναστολείς διαφέρουν σημαντικά σε αρκετές φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες και επομένως η αρχική αιμοδυναμική επίδραση διαφέρει μεταξύ των διαφόρων σκευασμάτων.

Η νεμπιβολόλη, ένας υπερεκλεκτικός β<sub>1</sub>-αναστολέας με αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες, δρα ευεργετικά σε ασθενείς με συστολική και διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια. Προκειμένου να διερευνηθούμε αν η έναρξη της θεραπείας με νεμπιβολόλη συνοδεύεται από περιορισμό της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, ώστε να κρίνεται δικαιολογημένη και η αργή τιτλοποίησή της, εξετάσαμε τις οξείες αιμοδυναμικές επιδράσεις της χορήγησης μέσης δόσης νεμπιβολόλης και μετοπρολόλης -ενός ευρείας χρήσης β<sub>1</sub>-αναστολέα χωρίς αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες- σε ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια. Μελετήσαμε 20 σταθερούς ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΕΑΚ $\leq$ 35%) ισχαιμικής ή διατατικής αιτιολογίας, λειτουργικής κλάσης III κατά NYHA, θεραπευόμενους με τις προτεινόμενες -από τις μεγάλες τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες- δόσεις A-MEA και διουρητικών. Αποκλείστηκαν από τη μελέτη ασθενείς με: προηγηθείσα λήψη β-αναστολέα, αιμοδυναμική αστάθεια (συστολική αρτηριακή πίεση  $\leq$  90mmHg), βραδυκαρδία ( $\leq$  50 σφύξεις/λεπτό), οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή επέμβαση επαναιμάτωσης τους τρεις προηγούμενους μήνες, κατάχρηση αλκοόλης, μέτρια προς σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς ή άλλη πρωτοπαθή βαλβιδική βλάβη ή συγγενή καρδιοπάθεια, συχνές έκτακτες κοιλιακές συστολές ή ριπές παροξυσμικής εμμένουσας ή μη κοιλιακής ταχυκαρδίας, κολπική μαρμαρυγή, υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια και αντένδειξη στη χορήγηση β-αναστολέα. Το πρωτόκολλο ήταν ακόλουθο με τις αρχές της επιτροπής ηθικής και δεοντολογίας του ερευνητικού κέντρου. Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε δεξιό καρδιακό καθετηριασμό από τη δεξιά έσω σφαγίτιδα φλέβα μεταξύ 9:00 και 10:00 π.μ. και κατόπιν ολονύκτιας νηστείας. Ελήφθησαν αιμοδυναμικές μετρήσεις με τη βοήθεια ενός καθετήρα πνευμονικής αρτηρίας που φέρει αεραγωγό. Η καρδιακή παροχή μετρήθηκε με τη μέθοδο της θερμοαραιώσης, ως η μέση τιμή τριών διαδοχικών μετρήσεων με απόκλιση <15%.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην από του στόματος λήψη 5mg νεμπιβολόλης (n = 10) και 50 mg ταρταρικής μετοπρολόλης (n = 10). Οι αιμοδυναμικές μετρήσεις επαναλήφθηκαν την 1<sup>η</sup>, 2<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup>, 4<sup>η</sup> και 6<sup>η</sup> ώρα μετά τη χορήγηση του φάρμακου.

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών σε σχέση με την ηλικία, το φύλο, τη βασική καρδιακή συχνότητα, τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, την αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας, τη λειτουργική κλάση κατά NYHA και τη δοσολογία του A-MEA. Η καρδιακή συχνότητα ελαττώθηκε σημαντικά και με τους δύο β-αναστολείς. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφοροποιήσεις στη συστολική, διαστολική και μέση αρτηριακή πίεση με κάποιο από τα δύο φάρμακα. Η μέση πίεση του δεξιού κόλπου παρέμεινε ανεπηρέαστη στην ομάδα της νεμπιβολόλης, ενώ αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα της μετοπρολόλης. Η μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας και η μέση πίεση ενσφύνωσης των πνευμονικών τριχοειδών παρουσίασαν τάση ελάττωσης στην ομάδα της νεμπιβολόλης, ενώ αυξήθηκαν σημαντικά στην ομάδα της μετοπρολόλης. Οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις καθώς και οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις ελαττώθηκαν στην ομάδα της νεμπιβολόλης, ενώ παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική αύξηση στην ομάδα της μετοπρολόλης. Τέλος, ο καρδιακός δείκτης αυξήθηκε στην ομάδα της νεμπιβολόλης, ενώ μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα της μετοπρολόλης. Πολύ σπάνιες ήταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις δύο ομάδες των ασθενών. Στην ομάδα της νεμπιβολόλης δύο ασθενείς παρουσίασαν κεφαλαλγία και δύο ναυτία και στην ομάδα της μετοπρολόλης ένας ασθενής παρουσίασε κεφαλαλγία, δύο ναυτία, ένας έμετο και ένας δύσπνοια.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης αποδεικνύουν ότι στους ασθενείς με χρόνια συστολική καρδιακή ανεπάρκεια οι οξείες αιμοδυναμικές επιδράσεις διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των αγγειοδιασταλτικών και των μη αγγειοδιασταλτικών β-αναστολέων. Το γεγονός αυτό εγείρει ερωτηματικά σχετικά με την αναγκαιότητα κοινής πολιτικής στην αργή τιτλοποίηση των β-αναστολέων στην πληθυσμιακή αυτή ομάδα. Στην παρούσα μελέτη, η χορήγηση 5mg νεμπιβολόλης σε ασθενείς με σταθερή συστολική καρδιακή ανεπάρκεια συνοδεύτηκε από βραδυκαρδία, ελάττωση των περιφερικών και πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, χωρίς ιδιαίτερη μεταβολή στην πίεση ενσφύνωσης των πνευμονικών τριχοειδών και στον καρδιακό δείκτη. Αντιθέτως, η χορήγηση 50mg μετοπρολόλης, πέραν της βραδυκαρδίας προκάλεσε σημαντικό περιορισμό της συστολικής καρδιακής λειτουργίας, χαρακτηριζόμενη από ελάττωση του καρδιακού δείκτη και αύξηση των πνευμονικών και συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων και της πίεσης ενσφύνωσης των πνευμονικών τριχοειδών. Τα αποτελέσματα αυτά βρίσκονται σε πλήρη συμφωνία με τα αντίστοιχα



προηγούμενων μελετών, που αφορούσαν στις οξείες αιμοδυναμικές επιδράσεις μη εκλεκτικών (προπρανολόλη), β<sub>1</sub>-εκλεκτικών (μετοπρολόλη) και αγγειοδιασταλτικών β-αναστολέων (καρβεδιλόλη, νεπιβολόλη), και έδειξαν τον ελάχιστο περιορισμό της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας με τους αγγειοδιασταλτικούς β-αναστολείς. Επιπρόσθετα, η οξεία χορήγηση νεπιβολόλης γίνεται καλύτερα ανεκτή από τους ασθενείς, καθώς συνοδεύεται από λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τη μετοπρολόλη, συνεπώς θα μπορούσε να καθιερωθεί ένα σχήμα ταχύτερης τιτλοποίησής της προς τη δόση στόχο των 10mg στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

Εξαιτίας των αρνητικών ινότροπων και χρονότροπων δράσεων των β-αναστολέων κατά την έναρξή τους στη θεραπεία της ΧΚΑ, η ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρία συνιστά την έναρξή τους σε χαμηλές δόσεις και τιτλοποίηση της δοσολογίας με διπλασιασμό αυτής σε μεσοδιαστήματα τουλάχιστο δύο εβδομάδων. Αυτό σημαίνει για τη μπισοπρολόλη, με δόση έναρξης τα 1.25mg άπαξ ημερησίως, επίτευξη της δόσης στόχου των 10mg μετά από τουλάχιστο 8 εβδομάδες. Για την καρβεδιλόλη, με δόση έναρξης 3.125mg δις ημερησίως, επίτευξη της δόσης στόχου των 25-50mg μετά από τουλάχιστο 12 εβδομάδες. Για τη μετοπρολόλη βραδείας απελευθέρωσης, με δόση έναρξης 12.5-25mg άπαξ ημερησίως, επίτευξη της δόσης στόχου των 200mg μετά από τουλάχιστο 8-10 εβδομάδες. Ομοίως για τη νεπιβολόλη, με δόση έναρξης 1.25mg άπαξ ημερησίως (όπως στη μελέτη SENIORS) και διπλασιασμό ανά 2 εβδομάδες, η δόση στόχος των 10mg ημερησίως επιτυγχάνεται μετά από 16 εβδομάδες. Με βάση τα παραπάνω, δεν προκαλεί εντύπωση το γεγονός ότι λιγότερο από το 50% των ασθενών με ΧΚΑ, που χρειάζονται β-αναστολέα, τον λαμβάνουν. Οι δε δοσολογίες των β-αναστολέων, όταν χρησιμοποιούνται, είναι κατά πολύ μικρότερες από τις συνιστώμενες με βάση τις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

Υπάρχουν πολλές μελέτες που έχουν τεκμηριώσει τις ευεργετικές δράσεις μη-αγγειοδιασταλτικών β-αναστολέων στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι σε όλες τις μελέτες αυτές δεν υπήρξε περίοδος τιτλοποίησης του β-αναστολέα ή -αν υπήρξε- ήταν πολύ μικρή. Αν και δεν μπορεί να γίνει αναγωγή των αποτελεσμάτων των μελετών του εμφράγματος στην καρδιακή ανεπάρκεια, εντούτοις υπάρχει η πρόταση της ταχύτερης τιτλοποίησης της δοσολογίας, ιδιαίτερα όταν γίνεται χρήση των νεότερων αγγειοδιασταλτικών β-αναστολέων, όπως είναι η νεπιβολόλη.

Η έναρξη της θεραπείας με μέτριες δόσεις νεπιβολόλης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια δεν συνοδεύεται από αρνητικές επιδράσεις στο αιμοδυναμικό προφίλ των ασθενών, γεγονός που οφείλεται στις αγγειοδιασταλτικές της ιδιότητες, που πηγάζουν από



την απελευθέρωση και ενεργοποίηση μονοξειδίου του αζώτου. Αντίθετα, η μετοπρολόλη, η οποία στερείται παρόμοιων ιδιοτήτων, επιδεινώνει το αιμοδυναμικό προφίλ των ασθενών στους οποίους πρωτοχορηγείται και γίνεται λιγότερο καλά ανεκτή. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ των μεγαλύτερων δόσεων έναρξης αγωγής καρδιακής ανεπάρκειας με νεμιπιβολόλη και υπέρ των μικρότερων μεσοδιαστημάτων τιτλοποίησης της νεμιπιβολόλης προς τη μέγιστη δόση-στόχο.

## SUMMARY

Beta-blockers are recommended for all patients with asymptomatic or symptomatic systolic heart failure on standard treatment with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and diuretics, unless there is a contraindication. A “start low, go slow” up-titration lasting several weeks is recommended, due to the adverse hemodynamic effects during the first few days or weeks of treatment. However, the currently available beta-blockers differ in several important pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and, therefore, the initial hemodynamic effects may significantly differ between the individual agents.

It has been recently demonstrated that Nebivolol, a highly selective beta<sub>1</sub>-adrenergic receptor blocker with vasodilating properties, is effective in patients with systolic or diastolic heart failure. To examine whether initiation of treatment with Nebivolol is associated with further deterioration of left ventricular systolic function justifying a slow up-titration, we evaluated the acute hemodynamic effects of moderate doses of Nebivolol vs. moderate doses of Metoprolol tartrate, a widely used selective beta<sub>1</sub>-adrenergic receptor blocker without vasodilating properties, in eligible patients with systolic heart failure. We studied 20 stable patients with chronic systolic heart failure (left ventricular ejection fraction  $\leq$  35%) due to ischemic or non-ischemic dilated cardiomyopathy that were in New York Heart Association functional class III and had been under treatment with furosemide and ACE inhibitors at the doses recommended in the large, randomized, prospective clinical trials. Exclusion criteria were: treatment with beta-blockers; hemodynamic instability (systolic blood pressure  $\leq$  90 mmHg); bradycardia ( $\leq$  50 beats/min); acute ischemic syndrome or coronary revascularization procedure within three months; alcohol abuse; moderate or severe mitral regurgitation or other primary valvular or congenital heart disease; frequent ventricular premature extra-systoles and/or runs of non sustained or sustained ventricular tachycardia; atrial fibrillation; high degree atrioventricular block; renal or hepatic failure and contraindications to beta-blocker therapy. The study protocol was in accordance with the ethical guidelines of our institution. Right heart catheterization was performed via the right internal jugular vein between 9 and 10 in the morning and after an overnight fast. Hemodynamic measurements were obtained with the use of a balloon-tipped, flow-directed pulmonary artery catheter. Cardiac output was measured by the thermodilution method, and the mean of three consecutive measurements with  $<15\%$  variations between each other used for data analysis. Derived hemodynamic variables were calculated using standard formulas. Once a reproducible baseline was obtained, patients were

randomized to 5 mg Nebivolol PO (n = 10) or Metoprolol tartrate 50 mg PO (n = 10). Hemodynamic studies were repeated hourly for the first four hours and on 6<sup>th</sup> hour.

There were no differences between the two study groups with regards to age, sex, heart rate, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, cause of heart failure, left ventricular ejection fraction, New York Heart Association Functional Class and the dose of ACE inhibitors. Heart rate decreased significantly both with Nebivolol and Metoprolol. No significant changes in systolic, diastolic, and mean blood pressure were observed with both agents. The mean right atrial pressure did not change with Nebivolol, increased with Metoprolol, and became lower in the Nebivolol than in the Metoprolol group in the 4 hour measurement. The mean pulmonary artery pressure and the mean pulmonary capillary wedge pressure did not change with Nebivolol and increased with Metoprolol. The pulmonary vascular resistance did not change with Nebivolol, increased with Metoprolol, and became lower in the Nebivolol than in the Metoprolol group in the 1, 2, 3, and 4 hour measurements. The systemic vascular resistance decreased with Nebivolol, increased with Metoprolol, and became lower in the Nebivolol than in the Metoprolol group in the 1, 2, 3, and 4 hour measurements. Finally, the cardiac index did not change with Nebivolol, decreased with Metoprolol, and became greater in the Nebivolol than in the Metoprolol group in the 1, 2, 3, and 4 hour measurements. There were only minor complications in both groups. In the Nebivolol group, 2 patients developed headache and 2 nausea, whereas in the Metoprolol group, 1 patient developed headache, 2 nausea, 1 vomit, and 1 dyspnea.

The findings of the present study indicate that in patients with chronic systolic heart failure, the acute hemodynamic effects differ significantly between vasodilating and non-vasodilating beta-blockers and raise questions regarding the necessity for a uniform policy of a slow beta-blocker up-titration in this patient population. In the present study, 5 mg of Nebivolol PO were associated with bradycardia, a decrease in systemic vascular resistance, and no significant change in pulmonary capillary wedge pressure and cardiac output, in stable patients with chronic systolic heart failure. In contrast, 50 mg of Metoprolol tartrate PO caused, besides bradycardia, a significant deterioration of left ventricular systolic function characterized by a decrease in cardiac output, an increase in systemic vascular resistance, and an increase in pulmonary capillary wedge pressure. These findings are in accordance with those of previous studies on the acute effects of non-selective (propranolol), beta-1 selective (metoprolol), and vasodilating beta-blockers (carvedilol, nebivolol), which have shown the least impairment on cardiac output and pulmonary capillary wedge pressure in the vasodilating beta-blockers. Moreover, they emphasize that acute administration of Nebivolol is significantly

better tolerated than that of Metoprolol, and that an accelerated dose up-titration scheme may be feasible with the former in patients with heart failure.

Due to the negative inotropic and chronotropic effects of beta-blockers upon treatment initiation, the European Society of Cardiology recommends to start with a low dose and double the dose at not less than 2 weekly intervals. This means that for bisoprolol, starting with a dose of 1.25 mg once daily the target dose of 10 mg once daily will be achieved after at least 8 weeks, for carvedilol starting with a dose of 3.125 mg twice daily the target dose of 25–50 mg twice daily will be achieved after at least 8-10 weeks, and for metoprolol CR/XL starting with a dose of 12.5–25 mg once daily the target dose of 200 mg once daily will be achieved after at least 8-10 weeks. Likewise, in the recent SENIORS study the initial dose of nebivolol was 1.25 mg once daily and was increased to 2.5 and 5 mg, respectively, every 1–2 weeks, reaching a target of 10 mg once daily over a maximum of 16 weeks. Based on the above, it is not surprising that fewer than 50% of eligible patients treated by practicing physicians receive beta-blockers and, those treated receive beta-blockers at doses far lower than those recommended in the randomized clinical trials.

Studies on the effect of non-vasodilating beta-blockers after an acute myocardial infarction demonstrated a beneficial effect, especially in patients with congestive heart failure. It is noteworthy that in all these studies, beta-blocker up-titration was accelerated or non-existent. Although data from beta-blocker studies post-myocardial infarction cannot be extrapolated to heart failure patients, they do suggest that the cumbersome and long-lasting beta-blocker up-titration can be accelerated, especially when vasodilating beta-blockers such as Nebivolol are used.

Treatment initiation with moderate doses of the vasodilating beta-1 selective blocker Nebivolol is not associated with the adverse hemodynamic effects of corresponding doses of the non-vasodilating beta-1 selective blocker Metoprolol in patients with systolic heart failure. These findings suggest that the long up-titration period with multiple dose adjustments may not be necessary with Nebivolol.





## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Heart Association Statistical Update. Heart Disease and Stroke Statistics. 2006 Update. <http://circ.ahajournals.org/cri/content/short/113/6/e85> Accessed on 11/25/06; 2006.
2. The Booming Dynamics of Aging: The White House Conference on Aging. Accessed at <http://www.whcoa.gov> on 12/05/06.
3. Butler J. More risk factors affecting heart failure outcomes! Time for hope or despair? *J Am Coll Cardiol.* Sep 20 2005;46(6):1027-1028.
4. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *Jama.* Sep 12 2001;286(10):1195-1200.
5. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *Jama.* Jan 1 2003;289(1):76-79.
6. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *Jama.* Oct 27 1999;282(16):1519-1522.
7. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemic of obesity in the United States. *Jama.* Oct 4 2000;284(13):1650-1651.
8. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart.* May 2000;83(5):596-602.
9. Bonneux L, Barendregt JJ, Meeter K, Bonsel GJ, van der Maas PJ. Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: the future rise of heart failure. *Am J Public Health.* Jan 1994;84(1):20-28.
10. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* Jun 2005;26(11):1115-1140.
11. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation.* Sep 20 2005;112(12):e154-235.
12. Κρεμαστινός Δ. Κλινική Καρδιολογία. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης. © 2005, Αθήνα.
13. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *Jama.* May 10 1995;273(18):1450-1456.
14. Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J.* Jun 1997;133(6):703-712.
15. O'Connell JB. The economic burden of heart failure. *Clin Cardiol.* Mar 2000;23(3 Suppl):III6-10.
16. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J.* Feb 1997;18(2):208-225.

17. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J*. Apr 2001;22(8):623-626.
18. Berry C, Murdoch DR, McMurray JJ. Economics of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. Jun 2001;3(3):283-291.
19. Sharpe N. Heart failure in the community. *Prog Cardiovasc Dis*. Jul-Aug 1998;41(1 Suppl 1):73-76.
20. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. Oct 1993;22(4 Suppl A):6A-13A.
21. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol*. Dec 1995;26(7):1565-1574.
22. Johansson S, Wallander MA, Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA. Incidence of newly diagnosed heart failure in UK general practice. *Eur J Heart Fail*. Mar 2001;3(2):225-231.
23. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J*. Mar 1999;20(6):421-428.
24. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. Aug 31 2004;110(9):1042-1046.
25. Butler J. Risk factors for Heart Failure. In: B. Greensberg JH, ed. *Congestive Heart Failure*. Third ed: Lippincott Williams and Wilkins; 2007:263-284.
26. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. Heart failure in the general population of men-- morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med*. Mar 2001;249(3):253-261.
27. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. May 2000;35(6):1628-1637.
28. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *Jama*. May 22-29 1996;275(20):1557-1562.
29. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. Jul 1993;88(1):107-115.
30. Timmis AD. Diabetic heart disease: clinical considerations. *Heart*. Apr 2001;85(4):463-469.
31. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *Jama*. Jul 25 2001;286(4):421-426.
32. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*. Jun 5 2001;103(22):2668-2673.
33. Rahimtoola SH, Cheitlin MD, Hutter AM, Jr. Cardiovascular disease in the elderly. Valvular and congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. Aug 1987;10(2 Suppl A):60A-62A.
34. Amoah AG, Kallen C. Aetiology of heart failure as seen from a National Cardiac Referral Centre in Africa. *Cardiology*. 2000;93(1-2):11-18.
35. Abramson J, Berger A, Krumholz HM, Vaccarino V. Depression and risk of heart failure among older persons with isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med*. Jul 23 2001;161(14):1725-1730.
36. Abramson JL, Williams SA, Krumholz HM, Vaccarino V. Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons. *Jama*. Apr 18 2001;285(15):1971-1977.

37. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med.* Apr 9 2001;161(7):996-1002.
38. Fabrizio L, Regan TJ. Alcoholic cardiomyopathy. *Cardiovasc Drugs Ther.* Feb 1994;8(1):89-94.
39. Gavazzi A, De Maria R, Parolini M, Porcu M. Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men. *Am J Cardiol.* May 1 2000;85(9):1114-1118.
40. McKenna CJ, Codd MB, McCann HA, Sugrue DD. Alcohol consumption and idiopathic dilated cardiomyopathy: a case control study. *Am Heart J.* May 1998;135(5 Pt 1):833-837.
41. Djousse L, Gaziano JM. Alcohol consumption and risk of heart failure in the Physicians' Health Study I. *Circulation.* Jan 2 2007;115(1):34-39.
42. Katz AM. Evolving concepts of heart failure: cooling furnace, malfunctioning pump, enlarging muscle-- Part I. *J Card Fail.* Dec 1997;3(4):319-334.
43. Katz AM. Evolving concepts of heart failure: cooling furnace, malfunctioning pump, enlarging muscle. Part II: Hypertrophy and dilatation of the failing heart. *J Card Fail.* Mar 1998;4(1):67-81.
44. Katz AM, Katz PB. Diseases of the heart in the works of Hippocrates. *Br Heart J.* May 1962;24:257-264.
45. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med.* Aug 19 1999;341(8):577-585.
46. Sucharov CC. Beta-adrenergic pathways in human heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* Jan 2007;5(1):119-124.
47. Cohn JN, Levine TB, Francis GS, Goldsmith S. Neurohumoral control mechanisms in congestive heart failure. *Am Heart J.* Sep 1981;102(3 Pt 2):509-514.
48. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet.* Apr 12 1997;349(9058):1050-1053.
49. Anker SD, Swan JW, Volterrani M, et al. The influence of muscle mass, strength, fatigability and blood flow on exercise capacity in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* Feb 1997;18(2):259-269.
50. Harrington D, Anker SD, Chua TP, et al. Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* Dec 1997;30(7):1758-1764.
51. Harrington D, Clark AL, Chua TP, Anker SD, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Effect of reduced muscle bulk on the ventilatory response to exercise in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated and ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* Jul 1 1997;80(1):90-93.
52. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet.* Mar 29 2003;361(9363):1077-1083.
53. Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE, et al. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Circulation.* Aug 15 1996;94(4):690-697.
54. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation.* Jun 1993;87(6 Suppl):VI40-48.

55. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. Sep 27 1984;311(13):819-823.
56. Francis GS, Tang WH. Pathophysiology of congestive heart failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4 Suppl 2:S14-20.
57. Katz AM. Cardiomyopathy of overload. A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med*. Jan 11 1990;322(2):100-110.
58. Li Y, Takemura G, Okada H, et al. Molecular signaling mediated by angiotensin II type 1A receptor blockade leading to attenuation of renal dysfunction-associated heart failure. *J Card Fail*. Mar 2007;13(2):155-162.
59. Cleland JG, Dargie HJ. Arrhythmias, catecholamines and electrolytes. *Am J Cardiol*. Jul 11 1988;62(2):55A-59A.
60. Bristow MR. Why does the myocardium fail? Insights from basic science. *Lancet*. Aug 1998;352 Suppl 1:S18-14.
61. Abramson BL, Ando S, Notarius CF, Rongen GA, Floras JS. Effect of atrial natriuretic peptide on muscle sympathetic activity and its reflex control in human heart failure. *Circulation*. Apr 13 1999;99(14):1810-1815.
62. Cowburn PJ, Cleland JG, McArthur JD, et al. Endothelin-1 has haemodynamic effects at pathophysiological concentrations in patients with left ventricular dysfunction. *Cardiovasc Res*. Sep 1998;39(3):563-570.
63. Cowburn PJ, Cleland JG, McArthur JD, et al. Endothelin B receptors are functionally important in mediating vasoconstriction in the systemic circulation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. Mar 15 1999;33(4):932-938.
64. De Biase L, Pignatelli P, Lenti L, et al. Enhanced TNF alpha and oxidative stress in patients with heart failure: effect of TNF alpha on platelet O<sub>2</sub>- production. *Thromb Haemost*. Aug 2003;90(2):317-325.
65. Dibbs ZI, Diwan A, Nemoto S, et al. Targeted overexpression of transmembrane tumor necrosis factor provokes a concentric cardiac hypertrophic phenotype. *Circulation*. Aug 26 2003;108(8):1002-1008.
66. Francis GS. TNF-alpha and heart failure. The difference between proof of principle and hypothesis testing. *Circulation*. Jun 29 1999;99(25):3213-3214.
67. Gabriel AS, Martinsson A, Wretling B, Ahnve S. IL-6 levels in acute and post myocardial infarction: their relation to CRP levels, infarction size, left ventricular systolic function, and heart failure. *Eur J Intern Med*. Dec 2004;15(8):523-528.
68. Guggilam A, Haque M, Kerut EK, et al. TNF- $\alpha$  BLOCKADE DECREASES OXIDATIVE STRESS IN THE PARAVENTRICULAR NUCLEUS AND ATTENUATES SYMPATHOEXCITATION IN HEART FAILURE RATS. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Apr 6 2007.
69. Schroder D, Heger J, Piper HM, Euler G. Angiotensin II stimulates apoptosis via TGF-beta1 signaling in ventricular cardiomyocytes of rat. *J Mol Med*. Nov 2006;84(11):975-983.
70. Fedulov AV, Ses TP, Gavrisheva NA, et al. Serum TGF-beta 1 and TNF-alpha levels and cardiac fibrosis in experimental chronic renal failure. *Immunol Invest*. 2005;34(2):143-152.
71. Aharinejad S, Krenn K, Paulus P, et al. Differential role of TGF-beta1/bFGF and ET-1 in graft fibrosis in heart failure patients. *Am J Transplant*. Sep 2005;5(9):2185-2192.

72. Rosenkranz S. TGF-beta1 and angiotensin networking in cardiac remodeling. *Cardiovasc Res.* Aug 15 2004;63(3):423-432.
73. Ikeuchi M, Tsutsui H, Shiomi T, et al. Inhibition of TGF-beta signaling exacerbates early cardiac dysfunction but prevents late remodeling after infarction. *Cardiovasc Res.* Dec 1 2004;64(3):526-535.
74. Dickstein K. C-reactive protein in ischaemic cardiomyopathy: assessing vascular risk in heart failure. *Eur Heart J.* Nov 2005;26(21):2218-2219.
75. Anand IS, Latini R, Florea VG, et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation.* Sep 6 2005;112(10):1428-1434.
76. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation.* Mar 11 2003;107(9):1278-1283.
77. Chidsey CA, Harrison DC, Braunwald E. Augmentation of the plasma nor-epinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med.* Sep 27 1962;267:650-654.
78. Chidsey CA, Braunwald E, Morrow AG. Catecholamine Excretion and Cardiac Stores of Norepinephrine in Congestive Heart Failure. *Am J Med.* Sep 1965;39:442-451.
79. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* Jan 2006;27(1):65-75.
80. Lechin F, Lechin M, van der Dijs B. Plasma catecholamines and chronic congestive heart failure. *Circulation.* Dec 17 2002;106(25):e222; author reply e222.
81. Swedberg K, Bristow MR, Cohn JN, et al. Effects of sustained-release moxonidine, an imidazoline agonist, on plasma norepinephrine in patients with chronic heart failure. *Circulation.* Apr 16 2002;105(15):1797-1803.
82. Swedberg K, Bergh CH, Dickstein K, McNay J, Steinberg M. The effects of moxonidine, a novel imidazoline, on plasma norepinephrine in patients with congestive heart failure. Moxonidine Investigators. *J Am Coll Cardiol.* Feb 2000;35(2):398-404.
83. Dickstein K, Manhenke C, Aarsland T, Kopp U, McNay J, Wiltse C. Acute hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* Jun 15 1999;83(12):1638-1644.
84. Cao C, Kang CW, Kim SZ, Kim SH. Augmentation of moxonidine-induced increase in ANP release by atrial hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Jul 2004;287(1):H150-156.
85. Brynne L, McNay JL, Schaefer HG, Swedberg K, Wiltse CG, Karlsson MO. Pharmacodynamic models for the cardiovascular effects of moxonidine in patients with congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol.* Jan 2001;51(1):35-43.
86. Floras JS. The "unsympathetic" nervous system of heart failure. *Circulation.* Apr 16 2002;105(15):1753-1755.
87. Pocock S, Wilhelmsen L, Dickstein K, Francis G, Wittes J. The data monitoring experience in the MOXCON trial. *Eur Heart J.* Nov 2004;25(22):1974-1978.
88. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail.* Oct 2003;5(5):659-667.



89. Houser SR, Margulies KB. Is depressed myocyte contractility centrally involved in heart failure? *Circ Res.* Mar 7 2003;92(4):350-358.
90. Satoh N, Suter TM, Liao R, Colucci WS. Chronic alpha-adrenergic receptor stimulation modulates the contractile phenotype of cardiac myocytes in vitro. *Circulation.* Oct 31 2000;102(18):2249-2254.
91. Spann JF, Jr., Sonnenblick EH, Cooper T, Chidsey CA, Willman VL, Braunwald E. Studies on digitalis. XIV. Influence of cardiac norepinephrine stores on the response of isolated heart muscle to digitalis. *Circ Res.* Aug 1966;19(2):326-331.
92. Spann JF, Jr., Sonnenblick EH, Cooper T, Chidsey CA, Willman VL, Braunwald E. Cardiac norepinephrine stores and the contractile state of heart muscle. *Circ Res.* Aug 1966;19(2):317-325.
93. Cohen-Solal A, Esanu Y, Logeart D, et al. Cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in patients with moderate chronic heart failure: relationship with peak oxygen uptake and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* Mar 1999;33(3):759-766.
94. Merlet P, Benvenuti C, Moyses D, et al. Prognostic value of MIBG imaging in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Nucl Med.* Jun 1999;40(6):917-923.
95. Merlet P, Pouillart F, Dubois-Rande JL, et al. Sympathetic nerve alterations assessed with 123I-MIBG in the failing human heart. *J Nucl Med.* Feb 1999;40(2):224-231.
96. Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW, Jr., Levine TB, Cohn JN. Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* Jun 1983;1(6):1385-1390.
97. Goldsmith SR, Gheorghide M. Vasopressin antagonism in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* Nov 15 2005;46(10):1785-1791.
98. Goldsmith SR. Vasopressin receptor antagonists: mechanisms of action and potential effects in heart failure. *Cleve Clin J Med.* Jun 2006;73 Suppl 2:S20-23; discussion S30-23.
99. Higgins CB, Vatner SF, Braunwald E. Regional hemodynamic effects of a digitalis glycoside in the conscious dog with and without experimental heart failure. *Circ Res.* Apr 1972;30(4):406-417.
100. Higgins CB, Vatner SF, Eckberg DL, Braunwald E. Alterations in the baroreceptor reflex in conscious dogs with heart failure. *J Clin Invest.* Apr 1972;51(4):715-724.
101. Higgins CB, Vatner SF, Franklin D, Braunwald E. Effects of experimentally produced heart failure on the peripheral vascular response to severe exercise in conscious dogs. *Circ Res.* Aug 1972;31(2):186-194.
102. Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, Cohn JN. The neurohumoral and hemodynamic response to orthostatic tilt in patients with congestive heart failure. *Circulation.* May 1983;67(5):1070-1075.
103. Francis GS, Olivari MT, Goldsmith SR, Levine TB, Pierpont G, Cohn JN. The acute response of plasma norepinephrine, renin activity, and arginine vasopressin to short-term nitroprusside and nitroprusside withdrawal in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* Dec 1983;106(6):1315-1320.
104. Olivari MT, Carlyle PF, Levine TB, Cohn JN. Hemodynamic and hormonal response to transdermal nitroglycerin in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* Nov 1983;2(5):872-878.
105. Olivari MT, Levine TB, Cohn JN. Abnormal neurohumoral response to nitroprusside infusion in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* Sep 1983;2(3):411-417.
106. Goldsmith SR, Francis GS, Levine TB, Cohn JN. Regional blood flow response to orthostasis in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* Jun 1983;1(6):1391-1395.

107. Goldsmith SR, Francis GS, Levine TB, Cowley AW, Jr., Cohn JN. Impaired response of plasma vasopressin to orthostatic stress in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. Dec 1983;2(6):1080-1083.
108. Liu JL, Zucker IH. Regulation of sympathetic nerve activity in heart failure: a role for nitric oxide and angiotensin II. *Circ Res*. Mar 5 1999;84(4):417-423.
109. Bristow MR. The adrenergic nervous system in heart failure. *N Engl J Med*. Sep 27 1984;311(13):850-851.
110. Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL, Minobe W, Bristow MR. Assessment of the beta-adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. *Circulation*. Dec 1986;74(6):1290-1302.
111. Bristow MR, Ginsburg R, Umans V, et al. Beta 1- and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res*. Sep 1986;59(3):297-309.
112. Bristow MR. Changes in myocardial and vascular receptors in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. Oct 1993;22(4 Suppl A):61A-71A.
113. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. 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*. Jul 5 2003;362(9377):7-13.
114. Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, et al. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation*. Dec 1 1996;94(11):2817-2825.
115. Small KM, Wagoner LE, Levin AM, Kardia SL, Liggett SB. Synergistic polymorphisms of beta1- and alpha2C-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. *N Engl J Med*. Oct 10 2002;347(15):1135-1142.
116. Metra M, Zani C, Covolo L, et al. Role of beta1- and alpha2c-adrenergic receptor polymorphisms and their combination in heart failure: a case-control study. *Eur J Heart Fail*. Mar 2006;8(2):131-135.
117. Small KM, Brown KM, Theiss CT, Seman CA, Weiss ST, Liggett SB. An Ile to Met polymorphism in the catalytic domain of adenylyl cyclase type 9 confers reduced beta2-adrenergic receptor stimulation. *Pharmacogenetics*. Sep 2003;13(9):535-541.
118. Small KM, McGraw DW, Liggett SB. Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2003;43:381-411.
119. Small KM, Tanguay DA, Nandabalan K, Zhan P, Stephens JC, Liggett SB. Gene and protein domain-specific patterns of genetic variability within the G-protein coupled receptor superfamily. *Am J Pharmacogenomics*. 2003;3(1):65-71.
120. Liggett SB, Mialet-Perez J, Thaneemit-Chen S, et al. A polymorphism within a conserved beta(1)-adrenergic receptor motif alters cardiac function and beta-blocker response in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jul 25 2006;103(30):11288-11293.
121. Liggett SB, Wagoner LE, Craft LL, et al. The Ile164 beta2-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure. *J Clin Invest*. Oct 15 1998;102(8):1534-1539.

122. Ranade K, Jorgenson E, Sheu WH, et al. A polymorphism in the beta1 adrenergic receptor is associated with resting heart rate. *Am J Hum Genet.* Apr 2002;70(4):935-942.
123. Wilk JB, Myers RH, Zhang Y, et al. Evidence for a gene influencing heart rate on chromosome 4 among hypertensives. *Hum Genet.* Aug 2002;111(2):207-213.
124. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* Feb 2005;26(4):384-416.
125. Fonarow GC. When to initiate beta-blockers in heart failure: is it ever too early? *Curr Heart Fail Rep.* Aug 2005;2(2):94-99.
126. Fei L, Keeling PJ, Sadoul N, et al. Decreased heart rate variability in patients with congestive heart failure and chronotropic incompetence. *Pacing Clin Electrophysiol.* Apr 1996;19(4 Pt 1):477-483.
127. Camm AJ, Fei L. Chronotropic incompetence--Part II: Clinical implications. *Clin Cardiol.* Jun 1996;19(6):503-508.
128. Camm AJ, Fei L. Chronotropic incompetence--Part I: Normal regulation of the heart rate. *Clin Cardiol.* May 1996;19(5):424-428.
129. James TN, St Martin E, Willis PW, 3rd, Lohr TO. Apoptosis as a possible cause of gradual development of complete heart block and fatal arrhythmias associated with absence of the AV node, sinus node, and internodal pathways. *Circulation.* Apr 1 1996;93(7):1424-1438.
130. Tomaselli GF, Zipes DP. What causes sudden death in heart failure? *Circ Res.* Oct 15 2004;95(8):754-763.
131. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* Sep 20 2005;46(6):e1-82.
132. New evidence on xamoterol. *Lancet.* Jul 7 1990;336(8706):24.
133. Davies MK. Xamoterol and the failing heart. *Lancet.* Jan 13 1990;335(8681):117-118.
134. Ikram H, Crozier IG. Xamoterol in severe heart failure. *Lancet.* Aug 25 1990;336(8713):517-518.
135. Canver CC, Chanda J. Milrinone for long-term pharmacologic support of the status 1 heart transplant candidates. *Ann Thorac Surg.* Jun 2000;69(6):1823-1826.
136. Cesario D, Clark J, Maisel A. Beneficial effects of intermittent home administration of the inotrope/vasodilator milrinone in patients with end-stage congestive heart failure: a preliminary study. *Am Heart J.* Jan 1998;135(1):121-129.
137. Mehra MR, Ventura HO, Kapoor C, Stapleton DD, Zimmerman D, Smart FW. Safety and clinical utility of long-term intravenous milrinone in advanced heart failure. *Am J Cardiol.* Jul 1 1997;80(1):61-64.
138. LeJemtel TH, Gumbardo D, Chadwick B, Rutman HI, Sonnenblick EH. Milrinone for long-term therapy of severe heart failure: clinical experience with special reference to maximal exercise tolerance. *Circulation.* Mar 1986;73(3 Pt 2):III213-218.
139. Xamoterol in severe heart failure. The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group. *Lancet.* Jul 7 1990;336(8706):1-6.
140. de Feyter PJ, Serruys PW, Suryapranata H. Improvement of left ventricular contractility and relaxation with the beta 1-adrenergic receptor partial agonist xamoterol at rest and during exercise in patients with

- postinfarction left ventricular dysfunction. A placebo-controlled randomized trial. *Circulation*. Feb 1990;81(2 Suppl):III99-106.
141. Marlow HF. Review of clinical experience with xamoterol. Effects on exercise capacity and symptoms in heart failure. *Circulation*. Feb 1990;81(2 Suppl):III93-98.
  142. Pouleur H, Etienne J, Van Mechelen H, Gurne O, Rousseau MF. Effects of the beta 1-adrenergic receptor partial agonist xamoterol on left ventricular diastolic function. An evaluation after 1-6 years of oral therapy. *Circulation*. Feb 1990;81(2 Suppl):III87-92.
  143. Pouleur H, Hanet C, Rousseau MF. Clinical experience of therapy with xamoterol in patients with severe systolic and diastolic dysfunction. *Eur Heart J*. Apr 1990;11 Suppl A:33-38.
  144. van Mechelen H, Ries A, Pouleur H, Rousseau MF. Illustration of the effects of long-term xamoterol therapy on the time course of left ventricular pressure. *Eur Heart J*. Apr 1990;11 Suppl A:67-69.
  145. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol*. Mar 19 2003;41(6):997-1003.
  146. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Jr., et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Jama*. Mar 27 2002;287(12):1541-1547.
  147. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S, et al. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators. *Circulation*. Jan 4-11 2000;101(1):40-46.
  148. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med*. Nov 21 1991;325(21):1468-1475.
  149. DiBianco R, Shabetai R, Kostuk W, Moran J, Schlant RC, Wright R. A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. Mar 16 1989;320(11):677-683.
  150. Kurien S, Warfield KT, Wood CM, Miller WL. Effects of standard heart failure therapy and concomitant treatment with intravenous furosemide or inotropes (dobutamine, dopamine, and/or milrinone) on renal function and mortality in patients treated with nesiritide. *Am J Cardiol*. Dec 15 2006;98(12):1627-1630.
  151. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghide M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. Sep 19 2005;96(6A):47G-58G.
  152. Yamani MH, Haji SA, Starling RC, et al. Comparison of dobutamine-based and milrinone-based therapy for advanced decompensated congestive heart failure: Hemodynamic efficacy, clinical outcome, and economic impact. *Am Heart J*. Dec 2001;142(6):998-1002.
  153. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, et al. Rationale and design of the OPTIME CHF trial: outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbations of chronic heart failure. *Am Heart J*. Jan 2000;139(1 Pt 1):15-22.
  154. Colucci WS, Sonnenblick EH, Adams KF, et al. Efficacy of phosphodiesterase inhibition with milrinone in combination with converting enzyme inhibitors in patients with heart failure. The Milrinone Multicenter Trials Investigators. *J Am Coll Cardiol*. Oct 1993;22(4 Suppl A):113A-118A.

155. Baim DS, Colucci WS, Monrad ES, et al. Survival of patients with severe congestive heart failure treated with oral milrinone. *J Am Coll Cardiol.* Mar 1986;7(3):661-670.
156. Riaz K, Forker AD. Digoxin use in congestive heart failure. Current status. *Drugs.* Jun 1998;55(6):747-758.
157. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med.* Feb 20 1997;336(8):525-533.
158. Sorsa T, Pollesello P, Solaro RJ. The contractile apparatus as a target for drugs against heart failure: interaction of levosimendan, a calcium sensitiser, with cardiac troponin c. *Mol Cell Biochem.* Nov 2004;266(1-2):87-107.
159. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation.* Jan 7 2003;107(1):81-86.
160. 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 randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J.* Sep 2002;23(18):1422-1432.
161. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NE. Levosimendan is a mitochondrial K(ATP) channel opener. *Eur J Pharmacol.* Oct 12 2001;428(3):311-314.
162. Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs.* 2001;61(5):613-627; discussion 628-619.
163. 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.* Nov 17 1998;98(20):2141-2147.
164. Parissis JT, Farmakis D, Bistola V, Adamopoulos S, Kremastinos DT. Levosimendan for the treatment of acute heart failure syndromes: time to identify subpopulations of responding patients. *Am J Cardiol.* Jan 1 2007;99(1):146-147.
165. Lilleberg J, Laine M, Palkama T, Kivikko M, Pohjanjousi P, Kupari M. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* Jan 2007;9(1):75-82.
166. Givertz MM, Andreou C, Conrad CH, Colucci WS. Direct myocardial effects of levosimendan in humans with left ventricular dysfunction: alteration of force-frequency and relaxation-frequency relationships. *Circulation.* Mar 13 2007;115(10):1218-1224.
167. Trikas A, Antoniadou C, Latsios G, et al. Long-term effects of levosimendan infusion on inflammatory processes and sFas in patients with severe heart failure. *Eur J Heart Fail.* Dec 2006;8(8):804-809.
168. Parissis JT, Farmakis D, Kremastinos DT. Levosimendan therapy in decompensated chronic heart failure: favourable haemodynamic and neurohormonal effects but for how long? *Eur J Heart Fail.* Mar 2006;8(2):215.
169. Parissis JT, Adamopoulos S, Farmakis D, et al. Effects of serial levosimendan infusions on left ventricular performance and plasma biomarkers of myocardial injury and neurohormonal and immune activation in patients with advanced heart failure. *Heart.* Jul 18 2006.
170. McLachlan CS, Mossop P. Levosimendan and plasma BNP levels: do inflammatory cytokines regulate BNP in chronic decompensated heart failure? *Eur J Heart Fail.* Mar 2006;8(2):216-217; author reply 218.



171. De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, Massie BM, Gheorghiade M. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Eur Heart J*. Aug 2006;27(16):1908-1920.
172. Nanas JN, Papazoglou P, Tsagalou EP, et al. Efficacy and safety of intermittent, long-term, concomitant dobutamine and levosimendan infusions in severe heart failure refractory to dobutamine alone. *Am J Cardiol*. Mar 15 2005;95(6):768-771.
173. Michaels AD, McKeown B, Kostal M, et al. Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake. *Circulation*. Mar 29 2005;111(12):1504-1509.
174. Dernellis J, Panaretou M. Effects of levosimendan on restrictive left ventricular filling in severe heart failure: a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *Chest*. Oct 2005;128(4):2633-2639.
175. Avgeropoulou C, Andreadou I, Markantonis-Kyroudis S, et al. The Ca<sup>2+</sup>-sensitizer levosimendan improves oxidative damage, BNP and pro-inflammatory cytokine levels in patients with advanced decompensated heart failure in comparison to dobutamine. *Eur J Heart Fail*. Aug 2005;7(5):882-887.
176. von Haehling S, Diller GP, Anker SD. Impact of levosimendan treatment on chronic heart failure. *Am J Cardiol*. Oct 15 2004;94(8):1105.
177. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniadis C, et al. Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol*. May 15 2004;93(10):1309-1312.
178. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*. Jul 20 2002;360(9328):196-202.
179. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *Jama*. May 2 2007;297(17):1883-1891.
180. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. Jun 12 1986;314(24):1547-1552.
181. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. Aug 1 1991;325(5):303-310.
182. Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn JN. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. *J Card Fail*. Sep 1999;5(3):178-187.
183. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. Nov 11 2004;351(20):2049-2057.
184. Taylor AL, Lindenfeld J, Ziesche S, et al. Outcomes by gender in the African-American Heart Failure Trial. *J Am Coll Cardiol*. Dec 5 2006;48(11):2263-2267.
185. Enalapril for congestive heart failure. *N Engl J Med*. Nov 19 1987;317(21):1349-1351.
186. Inhibition of angiotensin-converting enzyme in congestive heart failure. *N Engl J Med*. Apr 2 1987;316(14):879-880.

187. Pitt B. Use of converting enzyme inhibitors in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. Oct 1993;22(4 Suppl A):158A-161A.
188. Pitt B. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary atherosclerosis. *Am Heart J*. Dec 1994;128(6 Pt 2):1328-1332.
189. Pitt B. ACE inhibitors in heart failure: prospects and limitations. *Cardiovasc Drugs Ther*. May 1997;11 Suppl 1:285-290.
190. Pitt B. Angiotensin converting enzyme inhibitors: should they be used early post myocardial infarction? *Cardiovasc Drugs Ther*. Mar 2005;19(2):103-104.
191. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*. Jun 4 1987;316(23):1429-1435.
192. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. Aug 1 1991;325(5):293-302.
193. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. Sep 3 1992;327(10):669-677.
194. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med*. Dec 21 1995;333(25):1670-1676.
195. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigattors. *N Engl J Med*. Sep 3 1992;327(10):685-691.
196. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*. Oct 2 1993;342(8875):821-828.
197. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. Jan 20 2000;342(3):145-153.
198. Pitt B. Angiotensin-converting inhibitors in patients with congestive heart failure: a class effect? *Am J Cardiol*. Jul 1 1991;68(1):106-108.
199. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. Sep 6 2003;362(9386):772-776.
200. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. Sep 6 2003;362(9386):759-766.
201. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. Oct 16 2002;40(8):1414-1421.
202. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. Dec 6 2001;345(23):1667-1675.

203. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med*. Oct 10 1996;335(15):1107-1114.
204. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. *Circulation*. Nov 28 2000;102(22):2700-2706.
205. Pitt B. New insights into the role of aldosterone in cardiorenal disease and the clinical implications. Introduction. *Am Heart J*. Nov 2002;144(5 Suppl):S1.
206. Pitt B. Aldosterone blockade in patients with systolic left ventricular dysfunction. *Circulation*. Oct 14 2003;108(15):1790-1794.
207. Pitt B. Aldosterone blockade in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. May 27 2003;107(20):2525-2527.
208. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. Sep 2 1999;341(10):709-717.
209. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. Apr 3 2003;348(14):1309-1321.
210. Pitt B. A new HOPE for aldosterone blockade? *Circulation*. Sep 28 2004;110(13):1714-1716.
211. Pitt B, Gheorghiade M, Zannad F, et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHESUS patients with baseline left ventricular ejection fraction  $\leq 30\%$ . *Eur J Heart Fail*. May 2006;8(3):295-301.
212. Pitt B, Reichel N, Willenbrock R, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation*. Oct 14 2003;108(15):1831-1838.
213. Pitt B, White H, Nicolau J, et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. Aug 2 2005;46(3):425-431.
214. Greenberg B, Zannad F, Pitt B. Role of aldosterone blockade for treatment of heart failure and post-acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. May 22 2006;97(10A):34F-40F.
215. Stock JP. Beta adrenergic blocking drugs in the clinical management of cardiac arrhythmias. *Am J Cardiol*. Sep 1966;18(3):444-449.
216. Rutenberg HL, Spann JF, Jr. Alterations of cardiac sympathetic neurotransmitter activity in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. Sep 20 1973;32(4):472-480.
217. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*. Nov 1990;82(5):1724-1729.
218. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J*. Oct 1975;37(10):1022-1036.
219. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet*. Jun 30 1979;1(8131):1374-1376.

220. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet*. Dec 11 1993;342(8885):1441-1446.
221. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation*. Oct 1994;90(4):1765-1773.
222. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. May 23 1996;334(21):1349-1355.
223. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet*. Feb 8 1997;349(9049):375-380.
224. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. Jan 2 1999;353(9146):9-13.
225. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. Jun 12 1999;353(9169):2001-2007.
226. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. Oct 22 2002;106(17):2194-2199.
227. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. May 31 2001;344(22):1659-1667.
228. Anderson JL, Krause-Steinrauf H, Goldman S, et al. Failure of benefit and early hazard of bucindolol for Class IV heart failure. *J Card Fail*. Aug 2003;9(4):266-277.
229. Andreka P, Aiyar N, Olson LC, et al. Bucindolol displays intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Circulation*. May 21 2002;105(20):2429-2434.
230. Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Massie BM, et al. A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS. *J Card Fail*. Oct 2003;9(5):354-363.
231. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. Feb 2005;26(3):215-225.
232. Bouzamondo A, Hulot JS, Sanchez P, Cucherat M, Lechat P. Beta-blocker treatment in heart failure. *Fundam Clin Pharmacol*. Apr 2001;15(2):95-109.
233. Shibata MC, Flather MD, Wang D. Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in heart failure. *Eur J Heart Fail*. Jun 2001;3(3):351-357.
234. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. Aug 2004;25(15):1341-1362.
235. Tamargo J, Delpon E. Optimization of beta-blockers' pharmacology. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16 Suppl 5:S10-18.
236. Frishman WH. Carvedilol. *N Engl J Med*. Dec 10 1998;339(24):1759-1765.

237. Frishman WH, Lazar EJ, Gorodokin G. Pharmacokinetic optimisation of therapy with beta-adrenergic blocking agents. *Clin Pharmacokinet.* Apr 1991;20(4):311-318.
238. Heusser K, Schobel HP, Adamidis A, Fischer T, Frank H. Cardiovascular effects of beta-blockers with and without intrinsic sympathomimetic activity. A comparison between celiprolol and metoprolol. *Kidney Blood Press Res.* 2002;25(1):34-41.
239. Al-Hesayen A, Azevedo ER, Floras JS, Hollingshead S, Lopaschuk GD, Parker JD. Selective versus nonselective beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure: differential effects on myocardial energy substrate utilization. *Eur J Heart Fail.* Jun 2005;7(4):618-623.
240. Bollano E, Tang MS, Hjalmarson A, Waagstein F, Andersson B. Different responses to dobutamine in the presence of carvedilol or metoprolol in patients with chronic heart failure. *Heart.* Jun 2003;89(6):621-624.
241. Azevedo ER, Kubo T, Mak S, et al. Nonselective versus selective beta-adrenergic receptor blockade in congestive heart failure: differential effects on sympathetic activity. *Circulation.* Oct 30 2001;104(18):2194-2199.
242. Salem SA, McDevitt DG. Central effects of beta-adrenoceptor antagonists. *Clin Pharmacol Ther.* Jan 1983;33(1):52-57.
243. Van Bortel LM, de Hoon JN, Kool MJ, Wijnen JA, Vertommen CI, Van Nueten LG. Pharmacological properties of nebivolol in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;51(5):379-384.
244. Van Nueten L, De Cree J. Nebivolol: comparison of the effects of dl-nebivolol, d-nebivolol, l-nebivolol, atenolol, and placebo on exercise-induced increases in heart rate and systolic blood pressure. *Cardiovasc Drugs Ther.* Sep 1998;12(4):339-344.
245. Van Nueten L, Dupont AG, Vertommen C, Goyvaerts H, Robertson JI. A dose-response trial of nebivolol in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* Feb 1997;11(2):139-144.
246. Van Nueten L, Lacourciere Y, Vyssoulis G, et al. Nebivolol versus nifedipine in the treatment of essential hypertension: a double-blind, randomized, comparative trial. *Am J Ther.* Jul 1998;5(4):237-243.
247. Van Nueten L, Rishoj Nielsen M, Vertommen C, Dupont AG, Robertson JI. Nebivolol versus enalapril in essential hypertension: a long-term double-blind comparative trial. *Acta Clin Belg.* Jan-Feb 1999;54(1):19-25.
248. Van Nueten L, Schelling A, Vertommen C, Dupont AG, Robertson JI. Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens.* Dec 1997;11(12):813-819.
249. Van Nueten L, Taylor FR, Robertson JI. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens.* Feb 1998;12(2):135-140.
250. Triposkiadis F, Giamouzis G, Kelepeshis G, Sitafidis G, Skoularigis J, Demopoulos V. Acute hemodynamic effects of moderate doses of nebivolol versus metoprolol in patients with systolic heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther.* Feb 2007;45(2):71-77.
251. Fountoulaki K, Dimopoulos V, Giannakoulis J, Zintzaras E, Triposkiadis F. Left ventricular mass and mechanics in mild-to-moderate hypertension: effect of nebivolol versus telmisartan. *Am J Hypertens.* Feb 2005;18(2 Pt 1):171-177.
252. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol.* Oct 1997;30(4):1104-1106.



253. Cook S, Togni M, Schaub MC, Wenaweser P, Hess OM. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J*. Oct 2006;27(20):2387-2393.
254. Avanzini F, Zuanetti G, Latini R, et al. Use of beta-blocking agents in secondary prevention after myocardial infarction: a case for evidence-based medicine? GISSI experience, 1984-1993. The Gruppo Italiano di Studio sulla Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) Investigators. *Eur Heart J*. Sep 1997;18(9):1447-1456.
255. Zuanetti G, Mantini L, Hernandez-Bernal F, et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study. *Eur Heart J*. Jun 1998;19 Suppl F:F19-26.
256. St John Sutton M, Pfeffer MA, Moye L, et al. Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction: baseline predictors and impact of long-term use of captopril: information from the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *Circulation*. Nov 18 1997;96(10):3294-3299.
257. Lechat P. Beta-blocker treatment in heart failure. Role of heart rate reduction. *Basic Res Cardiol*. 1998;93 Suppl 1:148-155.
258. Peters KG, Kienzle MG. Severe cardiomyopathy due to chronic rapidly conducted atrial fibrillation: complete recovery after restoration of sinus rhythm. *Am J Med*. Aug 1988;85(2):242-244.
259. Nuttall SL, Langford NJ, Kendall MJ. Beta-blockers in heart failure. 2. Mode of action. *J Clin Pharm Ther*. Feb 2001;26(1):1-4.
260. Ferro G, Duilio C, Spinelli L, Spadafora M, Guarnaccia F, Condorelli M. Effects of beta blockade on the relation between heart rate and ventricular diastolic perfusion time during exercise in systemic hypertension. *Am J Cardiol*. Oct 15 1991;68(10):1101-1103.
261. Gundersen T, Grottum P, Pedersen T, Kjekshus JK. Effect of timolol on mortality and reinfarction after acute myocardial infarction: prognostic importance of heart rate at rest. *Am J Cardiol*. Jul 1 1986;58(1):20-24.
262. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol*. Apr 25 1986;57(12):43F-49F.
263. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. May 31 2001;344(22):1651-1658.
264. Copie X, Hnatkova K, Staunton A, Fei L, Camm AJ, Malik M. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. Feb 1996;27(2):270-276.
265. Tuininga YS, van Veldhuisen DJ, Brouwer J, et al. Heart rate variability in left ventricular dysfunction and heart failure: effects and implications of drug treatment. *Br Heart J*. Dec 1994;72(6):509-513.
266. Copie X, Pousset F, Lechat P, Jaillon P, Guize L, Le Heuzey JY. Effects of beta-blockade with bisoprolol on heart rate variability in advanced heart failure: analysis of scatterplots of R-R intervals at selected heart rates. *Am Heart J*. Aug 1996;132(2 Pt 1):369-375.
267. Pousset F, Copie X, Lechat P, et al. Effects of bisoprolol on heart rate variability in heart failure. *Am J Cardiol*. Mar 15 1996;77(8):612-617.

268. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation*. Sep 22 1998;98(12):1184-1191.
269. Podrid PJ, Fuchs T, Candinas R. Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation*. Aug 1990;82(2 Suppl):1103-1113.
270. Exner DV, Reiffel JA, Epstein AE, et al. Beta-blocker use and survival in patients with ventricular fibrillation or symptomatic ventricular tachycardia: the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *J Am Coll Cardiol*. Aug 1999;34(2):325-333.
271. Levine JH, Mellits ED, Baumgardner RA, et al. Predictors of first discharge and subsequent survival in patients with automatic implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation*. Aug 1991;84(2):558-566.
272. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Bmj*. Jun 26 1999;318(7200):1730-1737.
273. Sackner-Bernstein JD, Mancini DM. Rationale for treatment of patients with chronic heart failure with adrenergic blockade. *Jama*. Nov 8 1995;274(18):1462-1467.
274. Udelson JE. Ventricular remodeling in heart failure and the effect of beta-blockade. *Am J Cardiol*. May 6 2004;93(9A):43B-48B.
275. Remme WJ, Riegger G, Hildebrandt P, et al. The benefits of early combination treatment of carvedilol and an ACE-inhibitor in mild heart failure and left ventricular systolic dysfunction. The carvedilol and ACE-inhibitor remodelling mild heart failure evaluation trial (CARMEN). *Cardiovasc Drugs Ther*. Jan 2004;18(1):57-66.
276. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, Gamble GD, Lopez-Sendon J, Sharpe N. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy. *Circulation*. Jan 20 2004;109(2):201-206.
277. Waagstein F, Stromblad O, Andersson B, et al. Increased exercise ejection fraction and reversed remodeling after long-term treatment with metoprolol in congestive heart failure: a randomized, stratified, double-blind, placebo-controlled trial in mild to moderate heart failure due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. Oct 2003;5(5):679-691.
278. de Groote P, Delour P, Lamblin N, et al. Effects of bisoprolol in patients with stable congestive heart failure. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. Jul 2004;53(4):167-170.
279. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper Gt. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation*. Feb 1992;85(2):790-804.
280. Sen LY, O'Neill M, Marsh JD, Smith TW. Myocyte structure, function, and calcium kinetics in the cardiomyopathic hamster heart. *Am J Physiol*. Nov 1990;259(5 Pt 2):H1533-1543.
281. Sen LY, O'Neill M, Marsh JD, Smith TW. Inotropic and calcium kinetic effects of calcium channel agonist and antagonist in isolated cardiac myocytes from cardiomyopathic hamsters. *Circ Res*. Sep 1990;67(3):599-608.
282. Kolbeck-Ruhmkorff C, Zimmer HG. Proto-oncogene expression in the isolated working rat heart: combination of pressure and volume overload with norepinephrine. *J Mol Cell Cardiol*. Jan 1995;27(1):501-511.

283. Zimmer HG, Irlbeck M, Kolbeck-Ruhmkorff CK. Response of the rat heart to catecholamines and thyroid hormones. *Mol Cell Biochem.* Jun 7-21 1995;147(1-2):105-114.
284. Zimmer HG, Kolbeck-Ruhmkorff C, Zierhut W. Cardiac hypertrophy induced by alpha- and beta-adrenergic receptor stimulation. *Cardioscience.* Mar 1995;6(1):47-57.
285. Wei S, Chow LT, Sanderson JE. Effect of carvedilol in comparison with metoprolol on myocardial collagen postinfarction. *J Am Coll Cardiol.* Jul 2000;36(1):276-281.
286. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *Jama.* Mar 8 2000;283(10):1295-1302.
287. McMurray JJ. Major beta blocker mortality trials in chronic heart failure: a critical review. *Heart.* Dec 1999;82 Suppl 4:IV14-22.
288. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, Lechat P, Jaillon P. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study(CIBIS II). *Eur Heart J.* Mar 2003;24(6):552-559.
289. Funck-Brentano C, Lancar R, Hansen S, Hohnloser SH, Vanoli E. Predictors of medical events and of their competitive interactions in the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study 2 (CIBIS-2). *Am Heart J.* Dec 2001;142(6):989-997.
290. Maack C, Elter T, Nickenig G, et al. Prospective crossover comparison of carvedilol and metoprolol in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* Oct 2001;38(4):939-946.
291. Abraham WT. Switching between beta blockers in heart failure patients: rationale and practical considerations. *Congest Heart Fail.* Sep-Oct 2003;9(5):271-278.
292. Abraham WT, Iyengar S. Practical considerations for switching beta-blockers in heart failure patients. *Rev Cardiovasc Med.* 2004;5 Suppl 1:S36-44.
293. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J.* Mar 2003;24(5):442-463.
294. Komajda M, Follath F, Swedberg K, 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.* Mar 2003;24(5):464-474.
295. Cleland JG, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet.* Nov 23 2002;360(9346):1631-1639.
296. Eichhorn EJ, Bristow MR. Practical guidelines for initiation of beta-adrenergic blockade in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* Mar 15 1997;79(6):794-798.
297. Metra M, Dei Cas L, Cleland JG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of beta-blockers: when differences may matter. *J Card Fail.* Apr 2006;12(3):177-181.
298. Reiter MJ. Cardiovascular drug class specificity: beta-blockers. *Prog Cardiovasc Dis.* Jul-Aug 2004;47(1):11-33.

299. De Cree J, Cobo C, Geukens H, Verhaegen H. Comparison of the subacute hemodynamic effects of atenolol, propranolol, pindolol, and nebivolol. *Angiology*. Feb 1990;41(2):95-105.
300. De Cree J, Franken P, Vandevivere J, Geukens H, Verhaegen H. Hemodynamic effects of nebivolol in men: comparison of radionuclide angiocardiology with systolic time intervals. *Angiology*. Jun 1988;39(6):526-534.
301. De Cree J, Geukens H, Cobo C, Verhaegen H. Subacute hemodynamic effects of nebivolol in man at rest and during exercise. *Angiology*. Jun 1987;38(6):440-448.
302. De Cree J, Van Nueten L, Geukens H, Verhaegen H. Comparative cardiac haemodynamics of bisoprolol, celiprolol, carvedilol and nebivolol in normal volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1992;12(4):159-163.
303. Brune S, Schmidt T, Tebbe U, Kreuzer H. Hemodynamic effects of nebivolol at rest and on exertion in patients with heart failure. *Angiology*. Sep 1990;41(9 Pt 1):696-701.
304. Czuriga I, Rieckensky I, Bodnar J, et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther*. May 2003;17(3):257-263.
305. Dawes M, Brett SE, Chowienczyk PJ, Mant TG, Ritter JM. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. Sep 1999;48(3):460-463.
306. Grassi G, Trevano FQ, Facchini A, Toutouzas T, Chanu B, Mancia G. Efficacy and tolerability profile of nebivolol vs atenolol in mild-to-moderate essential hypertension: results of a double-blind randomized multicentre trial. *Blood Press Suppl*. Dec 2003;2:35-40.
307. Himmelmann A, Hedner T, Snoeck E, Lundgren B, Hedner J. Haemodynamic effects and pharmacokinetics of oral d- and l-nebivolol in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;51(3-4):259-264.
308. Kamp O, Sieswerda GT, Visser CA. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. *Am J Cardiol*. Aug 1 2003;92(3):344-348.
309. DeCree J, Van Rooy P, Geukens H, Haeverans K, Verhaegen H. The antihypertensive and cardiac hemodynamic effects of nebivolol. *Angiology*. May 1992;43(5):369-377.
310. Reale A, Nigri A, Gioffre PA, Motolese M. Acute influence of different beta-blocking agents upon left heart hemodynamics at rest and during exercise in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiol*. Feb 1979;9(2):101-109.
311. Hansson L. Hemodynamics of metoprolol and pindolol in systemic hypertension with particular reference to reversal of structural vascular changes. *Am J Cardiol*. Feb 12 1986;57(5):29C-32C.
312. Silke B, Verma SP, Fraiss MA, Reynolds G, Taylor SH. Comparative effects of metoprolol and celiprolol on cardiac hemodynamics and left ventricular volume at rest and during exercise-induced angina. *Clin Pharmacol Ther*. Jan 1986;39(1):5-14.
313. Kukin ML, Freudenberger RS, Mannino MM, et al. Short-term and long-term hemodynamic and clinical effects of metoprolol alone and combined with amlodipine in patients with chronic heart failure. *Am Heart J*. Aug 1999;138(2 Pt 1):261-268.

314. Melandri G, Branzi A, Tartagni F, et al. Haemodynamic effects of metoprolol and intravenous nitroglycerin versus metoprolol alone in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. Jun 1987;8(6):592-596.
315. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. Nov 5 2005;366(9497):1622-1632.
316. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press Suppl*. Oct 2004;1:17-32.
317. Kuroedov A, Cosentino F, Luscher TF. Pharmacological mechanisms of clinically favorable properties of a selective beta1-adrenoceptor antagonist, nebivolol. *Cardiovasc Drug Rev*. Fall 2004;22(3):155-168.
318. Cockcroft J. Nebivolol: a review. *Expert Opin Pharmacother*. Apr 2004;5(4):893-899.
319. Janssens WJ. Pharmacology of nebivolol. *J Pharm Belg*. Jul-Aug 1992;47(4):323-327.
320. Brixius K, Bundkirchen A, Bolck B, Mehlhorn U, Schwinger RH. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol*. Aug 2001;133(8):1330-1338.
321. Ignarro LJ. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation beta-blocker. *Blood Press Suppl*. Oct 2004;1:2-16.
322. Georgescu A, Pluteanu F, Flonta ML, Badila E, Dorobantu M, Popov D. The cellular mechanisms involved in the vasodilator effect of nebivolol on the renal artery. *Eur J Pharmacol*. Jan 31 2005;508(1-3):159-166.
323. Dessy C, Saliez J, Ghisdal P, et al. Endothelial beta3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. *Circulation*. Aug 23 2005;112(8):1198-1205.
324. Garban HJ, Buga GM, Ignarro LJ. Estrogen receptor-mediated vascular responsiveness to nebivolol: a novel endothelium-related mechanism of therapeutic vasorelaxation. *J Cardiovasc Pharmacol*. May 2004;43(5):638-644.
325. Gosgnach W, Boixel C, Nevo N, Poiraud T, Michel JB. Nebivolol induces calcium-independent signaling in endothelial cells by a possible beta-adrenergic pathway. *J Cardiovasc Pharmacol*. Aug 2001;38(2):191-199.
326. Culotta E, Koshland DE, Jr. NO news is good news. *Science*. Dec 18 1992;258(5090):1862-1865.
327. Koshland DE, Jr. The molecule of the year. *Science*. Dec 18 1992;258(5090):1861.
328. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet*. May 14 1994;343(8907):1199-1206.
329. Forstermann U, Gath I, Schwarz P, Closs EI, Kleinert H. Isoforms of nitric oxide synthase. Properties, cellular distribution and expressional control. *Biochem Pharmacol*. Oct 26 1995;50(9):1321-1332.
330. Forstermann U, Gorsky LD, Pollock JS, et al. Hormone-induced biosynthesis of endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide-like material in N1E-115 neuroblastoma cells requires calcium and calmodulin. *Mol Pharmacol*. Jul 1990;38(1):7-13.
331. Forstermann U, Kleinert H. Nitric oxide synthase: expression and expressional control of the three isoforms. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. Oct 1995;352(4):351-364.
332. Forstermann U, Nakane M, Tracey WR, Pollock JS. Isoforms of nitric oxide synthase: functions in the cardiovascular system. *Eur Heart J*. Nov 1993;14 Suppl I:10-15.



333. Forstermann U, Pollock JS, Schmidt HH, Heller M, Murad F. Calmodulin-dependent endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase activity is present in the particulate and cytosolic fractions of bovine aortic endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Mar 1 1991;88(5):1788-1792.
334. Forstermann U, Schmidt HH, Pollock JS, et al. Isoforms of nitric oxide synthase. Characterization and purification from different cell types. *Biochem Pharmacol*. Oct 24 1991;42(10):1849-1857.
335. Forstermann U. Biochemistry and molecular biology of nitric oxide synthases. *Arzneimittelforschung*. Mar 1994;44(3A):402-407.
336. Forstermann U, Boissel JP, Kleinert H. Expressional control of the 'constitutive' isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). *Faseb J*. Jul 1998;12(10):773-790.
337. Forstermann U, Closs EI, Pollock JS, et al. Nitric oxide synthase isozymes. Characterization, purification, molecular cloning, and functions. *Hypertension*. Jun 1994;23(6 Pt 2):1121-1131.
338. Forstermann U, Kleinert H, Gath I, Schwarz P, Closs EI, Dun NJ. Expression and expressional control of nitric oxide synthases in various cell types. *Adv Pharmacol*. 1995;34:171-186.
339. Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. Apr 4 2006;113(13):1708-1714.
340. Forstermann U, Schmidt HH, Kohlhaas KL, Murad F. Induced RAW 264.7 macrophages express soluble and particulate nitric oxide synthase: inhibition by transforming growth factor-beta. *Eur J Pharmacol*. Feb 13 1992;225(2):161-165.
341. Furchgott RF. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ Res*. Nov 1983;53(5):557-573.
342. Furchgott RF. The role of endothelium in the responses of vascular smooth muscle to drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1984;24:175-197.
343. Furchgott RF. An historical survey and prospects of research on EDRF. *Nippon Heikatsukin Gakkai Zasshi*. Dec 1987;23(6):435-440.
344. Furchgott RF. Introduction to EDRF research. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;22 Suppl 7:S1-2.
345. Furchgott RF. The 1996 Albert Lasker Medical Research Awards. The discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *Jama*. Oct 9 1996;276(14):1186-1188.
346. Furchgott RF. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosci Rep*. Aug 1999;19(4):235-251.
347. Furchgott RF, Carvalho MH, Khan MT, Matsunaga K. Evidence for endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels by acetylcholine. *Blood Vessels*. 1987;24(3):145-149.
348. Furchgott RF, Cherry PD, Zawadzki JV, Jothianandan D. Endothelial cells as mediators of vasodilation of arteries. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1984;6 Suppl 2:S336-343.
349. Furchgott RF, Jothianandan D. Endothelium-dependent and -independent vasodilation involving cyclic GMP: relaxation induced by nitric oxide, carbon monoxide and light. *Blood Vessels*. 1991;28(1-3):52-61.
350. Furchgott RF, Jothianandan D, Khan MT. Comparison of nitric oxide, S-nitrosocysteine and EDRF as relaxants of rabbit aorta. *Jpn J Pharmacol*. 1992;58 Suppl 2:185P-191P.
351. Furchgott RF, Martin W. Interactions of endothelial cells and smooth muscle cells of arteries. *Chest*. Oct 1985;88(4 Suppl):210S-213S.

352. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *Faseb J*. Jul 1989;3(9):2007-2018.
353. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. Nov 27 1980;288(5789):373-376.
354. Jia L, Furchgott RF. Inhibition by sulfhydryl compounds of vascular relaxation induced by nitric oxide and endothelium-derived relaxing factor. *J Pharmacol Exp Ther*. Oct 1993;267(1):371-378.
355. Khan MT, Jothianandan D, Matsunaga K, Furchgott RF. Vasodilation induced by acetylcholine and by glyceryl trinitrate in rat aortic and mesenteric vasculature. *J Vasc Res*. Jan-Feb 1992;29(1):20-28.
356. Matsunaga K, Furchgott RF. Responses of rabbit aorta to nitric oxide and superoxide generated by ultraviolet irradiation of solutions containing inorganic nitrite. *J Pharmacol Exp Ther*. Dec 1991;259(3):1140-1146.
357. Anderson TJ, Meredith IT, Ganz P, Selwyn AP, Yeung AC. Nitric oxide and nitrovasodilators: similarities, differences and potential interactions. *J Am Coll Cardiol*. Aug 1994;24(2):555-566.
358. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*. Jun 16 1988;333(6174):664-666.
359. Ziolo MT, Bers DM. The real estate of NOS signaling: location, location, location. *Circ Res*. Jun 27 2003;92(12):1279-1281.
360. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res*. Feb 1994;74(2):349-353.
361. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. Jul 1 2003;107(25):3152-3158.
362. Friebe A, Koesling D. Regulation of nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase. *Circ Res*. Jul 25 2003;93(2):96-105.
363. Rakhit RD, Mojet MH, Marber MS, Duchon MR. Mitochondria as targets for nitric oxide-induced protection during simulated ischemia and reoxygenation in isolated neonatal cardiomyocytes. *Circulation*. May 29 2001;103(21):2617-2623.
364. Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation*. Jun 24 2003;107(24):2998-3002.
365. Pinsky DJ, Patton S, Mesaros S, et al. Mechanical transduction of nitric oxide synthesis in the beating heart. *Circ Res*. Sep 1997;81(3):372-379.
366. Chowdhary S, Nuttall SL, Coote JH, Townend JN. L-arginine augments cardiac vagal control in healthy human subjects. *Hypertension*. Jan 2002;39(1):51-56.
367. Calver A. Enhanced basal nitric oxide production in heart failure. *Lancet*. Sep 24 1994;344(8926):887-888.
368. Habib F, Dutka D, Crossman D, Oakley CM, Cleland JG. Enhanced basal nitric oxide production in heart failure: another failed counter-regulatory vasodilator mechanism? *Lancet*. Aug 6 1994;344(8919):371-373.
369. Matsumoto A, Momomura S, Hirata Y, Aoyagi T, Sugiura S, Omata M. Inhaled nitric oxide and exercise capacity in congestive heart failure. *Lancet*. Apr 5 1997;349(9057):999-1000.

370. Webb DJ, McMurray JJ. Enhanced basal nitric oxide production in heart failure. *Lancet*. Sep 24 1994;344(8926):887; author reply 888.
371. Winlaw DS, Smythe GA, Keogh AM, Schyvens CG, Spratt PM, Macdonald PS. Nitric oxide production and heart failure. *Lancet*. Feb 11 1995;345(8946):390-391.
372. Forte P, Benjamin N. Nitric oxide synthesis and congestive heart failure. *Circulation*. Aug 8 2000;102(6):E37-38.
373. Zhang P, Xu X, Hu X, van Deel ED, Zhu G, Chen Y. Inducible nitric oxide synthase deficiency protects the heart from systolic overload-induced ventricular hypertrophy and congestive heart failure. *Circ Res*. Apr 13 2007;100(7):1089-1098.
374. Reddy MK, Schultz HD, Zheng H, Patel KP. Altered nitric oxide mechanism within the paraventricular nucleus contributes to the augmented carotid body chemoreflex in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Jan 2007;292(1):H149-157.
375. Lapu-Bula R, Ofili E. From hypertension to heart failure: role of nitric oxide-mediated endothelial dysfunction and emerging insights from myocardial contrast echocardiography. *Am J Cardiol*. Mar 26 2007;99(6B):7D-14D.
376. Saraiva RM, Hare JM. Nitric oxide signaling in the cardiovascular system: implications for heart failure. *Curr Opin Cardiol*. May 2006;21(3):221-228.
377. Zheng H, Li YF, Cornish KG, Zucker IH, Patel KP. Exercise training improves endogenous nitric oxide mechanisms within the paraventricular nucleus in rats with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. May 2005;288(5):H2332-2341.
378. Bowman AJ, Chen CP, Ford GA. Nitric oxide mediated venodilator effects of nebulolol. *Br J Clin Pharmacol*. Sep 1994;38(3):199-204.
379. Badorff C, Dimmeler S. NO balance: regulation of the cytoskeleton in congestive heart failure by nitric oxide. *Circulation*. Mar 18 2003;107(10):1348-1349.
380. Searles CD. The nitric oxide pathway and oxidative stress in heart failure. *Congest Heart Fail*. May-Jun 2002;8(3):142-147, 155.
381. Oyama J, Frantz S, Blais Jr C, Jr., Kelly RA, Bourcier T. Nitric oxide, cell death, and heart failure. *Heart Fail Rev*. Oct 2002;7(4):327-334.
382. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Brett SE, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther*. Sep 1995;274(3):1067-1071.
383. Ignarro LJ, Byrns RE, Trinh K, Sisodia M, Buga GM. Nebivolol: a selective beta(1)-adrenergic receptor antagonist that relaxes vascular smooth muscle by nitric oxide- and cyclic GMP-dependent mechanisms. *Nitric Oxide*. Sep 2002;7(2):75-82.
384. Ignarro LJ, Sisodia M, Trinh K, et al. Nebivolol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by mechanisms involving nitric oxide but not cyclic GMP. *Nitric Oxide*. Sep 2002;7(2):83-90.
385. Xiao RP, Avdonin P, Zhou YY, et al. Coupling of beta2-adrenoceptor to Gi proteins and its physiological relevance in murine cardiac myocytes. *Circ Res*. Jan 8-22 1999;84(1):43-52.
386. Xiao RP, Cheng H, Zhou YY, Kuschel M, Lakatta EG. Recent advances in cardiac beta(2)-adrenergic signal transduction. *Circ Res*. Nov 26 1999;85(11):1092-1100.

387. Newton GE, Azevedo ER, Parker JD. Inotropic and sympathetic responses to the intracoronary infusion of a beta2-receptor agonist: a human in vivo study. *Circulation*. May 11 1999;99(18):2402-2407.
388. Gauthier C, Langin D, Balligand JL. Beta3-adrenoceptors in the cardiovascular system. *Trends Pharmacol Sci*. Nov 2000;21(11):426-431.
389. Gauthier C, Leblais V, Moniotte S, Langin D, Balligand JL. The negative inotropic action of catecholamines: role of beta3-adrenoceptors. *Can J Physiol Pharmacol*. Sep 2000;78(9):681-690.
390. Varghese P, Harrison RW, Lofthouse RA, Georgakopoulos D, Berkowitz DE, Hare JM. beta(3)-adrenoceptor deficiency blocks nitric oxide-dependent inhibition of myocardial contractility. *J Clin Invest*. Sep 2000;106(5):697-703.
391. Moniotte S, Kobzik L, Feron O, Trochu JN, Gauthier C, Balligand JL. Upregulation of beta(3)-adrenoceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium. *Circulation*. Mar 27 2001;103(12):1649-1655.
392. Arnal JF, Schott C, Stoclet JC, Michel JB. Vascular relaxation and cyclic guanosine monophosphate in a rat model of high output heart failure. *Cardiovasc Res*. Sep 1993;27(9):1651-1656.
393. Di Mario C, Ruygrok PN, Serruys PW. Vascular remodeling in coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;24 Suppl 3:S5-15.
394. Dinerman JL, Lowenstein CJ, Snyder SH. Molecular mechanisms of nitric oxide regulation. Potential relevance to cardiovascular disease. *Circ Res*. Aug 1993;73(2):217-222.
395. Tsao PS, Theilmeier G, Singer AH, Leung LL, Cooke JP. L-arginine attenuates platelet reactivity in hypercholesterolemic rabbits. *Arterioscler Thromb*. Oct 1994;14(10):1529-1533.
396. Tsao PS, McEvoy LM, Drexler H, Butcher EC, Cooke JP. Enhanced endothelial adhesiveness in hypercholesterolemia is attenuated by L-arginine. *Circulation*. May 1994;89(5):2176-2182.
397. Wang BY, Singer AH, Tsao PS, Drexler H, Kosek J, Cooke JP. Dietary arginine prevents atherogenesis in the coronary artery of the hypercholesterolemic rabbit. *J Am Coll Cardiol*. Feb 1994;23(2):452-458.
398. Cooke JP, Tsao PS. Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? *Arterioscler Thromb*. May 1994;14(5):653-655.

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΟΡΩΝ ΚΑΙ ΑΚΡΟΝΥΜΙΑ

ΑΚ = Αριστερή Κοιλία

ΑΚΘ = Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος

Α-ΜΕΑ = Αναστολείς Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης

ΚΕΑΚ = Κλάσμα Εξωθήσεως Αριστεράς Κοιλίας

ΣΝΣ = Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα

ΣΚΑ = Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια

ΤΔΔΑΚ = Τελοδιαστολική Διάμετρος Αριστερής Κοιλίας

Ach = Ακετυλοχολίνη

AMP = Μονοφωσφορική αδενοσίνη

cAMP = Κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη

cGMP = Κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη

EDRF = Ενδοθήλιο-εξαρτώμενος παράγων χάλασης

eNOS = Συνθετάση του ενδοθηλιακού μονοξειδίου του αζώτου

GMP = Μονοφωσφορική γουανοσίνη

iNOS = Συνθετάση του επαγωγίμου μονοξειδίου του αζώτου

NO = Μονοξείδιο του αζώτου

nNOS = Συνθετάση του νευρωνικού μονοξειδίου του αζώτου

NYHA = New York Heart Association

PDEs = Φωσφοδιεστεράσες

PDE II = Φωσφοδιεστεράση II

SOD = Δεσμουτάση του υπεροξειδίου





## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### Προσωπικές πληροφορίες

Όνοματεπώνυμο: Γρηγόριος Δ. Γιαμούζης

Τρέχουσα Διεύθυνση: 1384 N. Decatur Rd NE, Atlanta, GA, 30306, USA

Μόνιμη Διεύθυνση: Φλέμιγκ 48 , Κτίριο ΣΤ1 Αγ. Ιωάννης Ρέντη, 18322, Αθήνα

Τηλ: 2104830879

Κιν: 0030-6936619091, 001-6786224463

E-mail: ggiamou@emory.edu

Οικογενειακή κατάσταση: Παντρεμένος με την Βαΐα Βαγγελοπούλου, νηπιαγωγό

Ημερομηνία γέννησης: 27 Οκτωβρίου 1973

Τόπος γέννησης: Λάρισα

Στρατιωτική θητεία: Ιανουάριος 2000 – Σεπτέμβριος 2001 Στρατεύσιμος Σμηνίας Υγειονομικού Ιατρός στην Πολεμική Αεροπορία.

### Πανεπιστημιακές Σπουδές

Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Βαθμός πτυχίου 7,97 / 10 (Λίαν Καλώς)

Υποψήφιος Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας από τις 20/07/2002. Θέμα Διδακτορικής Διατριβής: «Σύγκριση οξέων αιμοδυναμικών επιδράσεων μετοπρολόλης ή νεμιπολόλης σε ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια». Αναμενόμενη παρουσίαση διατριβής τον Ιούνιο του 2007

### Τρέχουσα Θέση

Από τις 15 Δεκεμβρίου 2003 άσκηση ιατρικής ειδικότητας (καρδιολογίας) στην Α΄ Καρδιολογική Κλινική του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου (Ω.Κ.Κ.). Διεκπεραίωση του τελευταίου εξαμήνου ειδίκευσης στο Πανεπιστημιακό νοσοκομείο Emory της Ατλάντα των Η.Π.Α. (από 28 Νοεμβρίου 2006 έως σήμερα), στην κλινική καρδιακής ανεπάρκειας και μεταμοσχεύσεων.

### Άλλες Έμμισθες Θέσεις

6 Σεπτεμβρίου 1998 – 5 Δεκεμβρίου 1998: Υποχρεωτική τρίμηνη εκπαίδευση στο Α.Γ.Ν.Ν. Βόλου.

6 Δεκεμβρίου 1998 – 5 Δεκεμβρίου 1999: Υπηρεσία υπαίθρου στο άγωνα Π.Ι. Ανάβρας Μαγνησίας.

29 Οκτωβρίου 2001 – 28 Ιουλίου 2003: Ειδικευόμενος στην Β΄ Παθολογική Κλινική του Α.Γ.Ν.Ν. Βόλου (από τον Ιανουάριο του 2002 εκλεγμένο μέλος της Επιστημονικής Επιτροπής του Νοσοκομείου με τριετή Θητεία) .

## Υποτροφίες- Διακρίσεις

- Βραβείο από την Ελληνική Μαθηματική Εταιρία για τη 2<sup>η</sup> θέση στον Πανελλήνιο Διαγωνισμό Μαθηματικών 1988-89 (15 Μαΐου 1989)
- Βραβείο από τη Διεύθυνση Δευτεροβάθμιας Εκπαίδευσης Μαγνησίας για την 1<sup>η</sup> θέση στο ελεύθερο σχέδιο στις Πολιτιστικές Εκδηλώσεις 1988-89 (Βόλος, 30 Ιουνίου 1989)
- Βραβείο από την Ένωση Ελλήνων Φυσικών για την 3<sup>η</sup> θέση στον 2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Διαγωνισμό Φυσικής (18 Σεπτεμβρίου 1991)
- Βραβείο «Παναγιώτη Κορομπίλη» καλύτερης εργασίας στο 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αεροπορικής και Διαστημικής Ιατρικής, 4-6 Οκτωβρίου 2001
- Βραβείο για το 2002 Young Investigators Award Competition στο 73rd AsMA Annual Scientific Meeting, Montreal για την εργασία “Acute effects of nicotine withdrawal syndrome in pilots during flight” (βραβεύτηκαν 14 εργασίες από τις 143 που παρουσιάστηκαν)
- Υποτροφία 6μηνης ειδίκευσης στο εξωτερικό (Η.Π.Α.) από το Ω.Κ.Κ. ( Δεκέμβριος 2006 – Ιούνιος 2007), προς συμπλήρωση της ειδικότητας στην καρδιολογία, με τη σύμφωνη γνώμη του ΚΕΣΥ
- Υποτροφία 18μηνης μετεκπαίδευσης στις Η.Π.Α. (Δεκέμβριος 2006 – Ιούνιος 2008) κοινωφελούς Ιδρύματος “Αλέξανδρος Ωνάσης”

## Δημοσιεύσεις σε επιστημονικά περιοδικά και έντυπα

- Σ. Σμιας (ΥΓ.ΙΑ.) Γιαμούζης Δ. Γρηγόριος, Σ. Σμιας (ΥΓ.ΙΑ.) Γιαννακούλας Α. Γεώργιος. «Ακοή και θόρυβος κατά την πτήση». Δημοσιεύτηκε στο περιοδικό «Η ΠΤΗΣΗ» το Δεκέμβριο 2001.
- Mavrogeni S., **Giamouzis G.**, Pavlides G., Kokkinos DV. Grossly dilated vein graft evaluated by X-ray coronary angiography and contrast-enhanced magnetic resonance angiography. *Hellenic Journal of Cardiology* 2006 Jan-Feb; 47(1): 44-5.
- Spargias K, Andrianides E, **Giamouzis G**, Karagiannis S, Gouziouta A, Manginas A, Voudris V, Pavlides G, Cokkinos DV. Iloprost for prevention of contrast-mediated nephropathy in high-risk patients undergoing a coronary procedure. Results of a randomized pilot study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2006 Aug; 62(8):589-95
- Triposkiadis F, **Giamouzis G**, Kelepeshis G, Sitafidis G, Skoularigis J, Demopoulos V. Acute hemodynamic effects of moderate doses of nebivolol versus metoprolol in patients with systolic heart failure. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2007 Feb;45(2):71-7
- **Giamouzis G**, Butler J. Relationship between heart failure and lipids: the paradigm continues to evolve. *Journal of Cardiac Failure*. 2007 May;13(4):254-8
- Mavrogeni S, **Giamouzis G**, Papadopoulou E, Thomopoulou S, Dritsas T, Limas K, Spargias K, Cokkinos D.V. A six-month follow-up of intermittent levosimendan administration effect on systolic function, specific activity questionnaire and arrhythmia in advanced heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2007 (Έγινε δεκτό για δημοσίευση)

- **Giamouzis G**, Butler J, Sui X, Love TE, Young JB, Ahmed A. A propensity-matched study of the association of cardiothoracic ratio and natural history endpoints in chronic heart failure. *American Journal of Cardiology*. 2007( Έγινε δεκτό για δημοσίευση)
- Agha SA, **Giamouzis G**, Sui X, Love TE, Gambassi G, Butler J, Ahmed A. A propensity-matched study of the association of race and natural history end points in chronic heart failure. *American Journal of Cardiology*. 2007( Έγινε δεκτό για δημοσίευση)
- S. Mavrogeni, V. Markussis, **G. Giamouzis**, J. Butler, T. Maounis, M. Douskou, K. Spargias, G. Papadopoulou, J. Papagiannis, D. Panagiotakos, D.V. Cokkinos. Correlation of ambulatory holter electrocardiogram with gadolinium cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic and apical cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 (Έγινε δεκτό για δημοσίευση)

### **Συγγραφή σε ξενόγλωσσα ιατρικά βιβλία**

- **Giamouzis G**, Butler J. Congestive Heart Failure. Για το Epocrates 2007, το ηλεκτρονικό ιατρικό εγχειρίδιο του *British Medical Journal (BMJ)*
- **Giamouzis G**, Smith AL. Renin-angiotensin-aldosterone antagonists: When, how much, and limiting factors. Για το manuscript τεύχος 2007 του *Journal of Heart and Lung Transplantation* με τίτλο: “Advanced Heart Failure”

### **Ανακοινώσεις σε Συνέδρια**

- Ν. Μελάς, Γ. Γιαννακούλας, **Γ. Γιαμούζης**, Ι. Μούντζιος. Επιπτώσεις του συνδρόμου στέρησης νικοτίνης σε ιπτάμενο προσωπικό. Προφορική Ανακοίνωση στο *1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αεροπορικής και Διαστημικής Ιατρικής, Αθήνα 4-6 Οκτωβρίου 2001*. Η περίληψη της εργασίας δημοσιεύτηκε στο έντυπο περιλήψεων, σελ 6
- G. Giannakoulas, N. Melas, **G. Giamouzis**, J. Mountzios, E. Chimonas. Acute effects of nicotine withdrawal syndrome in pilots during flight. *73<sup>rd</sup> AsMA Annual Scientific Meeting, Montreal, Canada, May 5-9, 2002* (Nominee for the AsMA 2002 Young Investigator Award Competition). Η περίληψη της εργασίας δημοσιεύτηκε στο *Aviat Space Environ Med 2002;73(3):265-6*
- Σ. Μαυρογένη, Π. Ιακωβής, Γ. Αθανασόπουλος, Μ. Ντούσκου, Γ. Παυλίδης, Β. Βούδρης, Α. Μαγγίνας, **Γ. Γιαμούζης**, Α. Ανυφαντάκης, Δ. Κόκκινος. Η έκταση της μυοκαρδιακής νέκρωσης κατά τη μαγνητική τομογραφία με γαδολίνιο σχετίζεται με παράγοντες κινδύνου για αιφνίδιο θάνατο σε ασθενείς με υπερτροφική και κορυφαία μυοκαρδιοπάθεια. *25<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 17-20 Νοεμβρίου 2004*. Η περίληψη της εργασίας δημοσιεύτηκε στο έντυπο περιλήψεων, σελ 45
- **Γ. Γιαμούζης**, Φ. Τρυποσκιάδης. Οξείες Αιμοδυναμικές Επιδράσεις κατά την αρχική χορήγηση μετοπρολόλης ή νεμπιβολόλης σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια. *6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Αθήνα 11-13 Φεβρουαρίου 2005*. Η περίληψη της εργασίας δημοσιεύτηκε στο έντυπο περιλήψεων, σελ 38

- S. Mavrogeni, **G. Giamouzis**, E. Papadopoulou, K. Limas, A. Dritsas, A. Manginas, G. Athanasopoulos, T. Maounis, K. Spargias, D.V. Cokkinos. Effects of Levosimendan on systolic function, ergospirometry and cardiac arrhythmia in patients with decompensated advanced heart failure: A six-month follow-up study. *European Congress in Heart Failure, Lisbon 11-14 June 2005*. Η περίληψη της εργασίας δημοσιεύτηκε στο έντυπο περιλήψεων *European Journal of Heart Failure Supplement 1* σελ 94
- I.V.Vassiliadis, S. Thomopoulou, S. Mavrogeni, E. Papadopoulou, **G. Giamouzis**, D.V. Cokkinos. Reduction of circulating levels of brain natriuretic peptide and C-reactive protein in patients with congestive heart failure after intermittent administration of levosimendan for three months. *Heart Failure 2006, Helsinki, Finland, 17-20 June 2006*. Η περίληψη της εργασίας δημοσιεύτηκε στο έντυπο περιλήψεων του *European Journal of Heart Failure Supplements, Volume 5, Issue 1, 2006, Page 123*
- Spargias K, Andreanides E, **Giamouzis G**, Gouziouta A, Manginas A, Voudris V, Pavlides G, Cokkinos DV. Iloprost for prevention of contrast-mediated nephropathy in high-risk patients undergoing a coronary procedure. Results of a randomized pilot study. *World Congress in Cardiology – European Society of Cardiology, Barcelona, Spain, 2-7 September 2006*. Η περίληψη της εργασίας δημοσιεύτηκε στο έντυπο περιλήψεων σελ 85
- A. Manginas, **G. Giamouzis**, A. Tsiavou, P. Sfirakis, L. Tsourelis, E. Leontiadis, D. Degiannis, P.A. Alivizatos, D.V. Cokkinos. Increased number of circulating progenitor cells following implantation of ventricular assist devices. *27<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society of Heart and Lung Transplantation. San Francisco, CA, USA 22-25 April 2007*. Η περίληψη της εργασίας δημοσιεύτηκε στο έντυπο περιλήψεων του *The Journal of Heart and Lung Transplantation Volume 26, Number 2S σελ. S93*

## **Ερευνητικές Δραστηριότητες**

- Από τον Σεπτέμβριο του 2003 μέλος της ερευνητικής ομάδας Καρδιακής Ανεπάρκειας του Ω.Κ.Κ.
- Οργάνωση του Registry της χρόνιας Κολπικής Μαρμαρυγής του Ω.Κ.Κ., για το Euro Heart Survey της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας το 2003
- Οργάνωση του Registry της χρόνιας Καρδιακής Ανεπάρκειας του Ω.Κ.Κ. για το Euro Heart Survey της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας το 2004
- Οργάνωση του Registry της Οξείας Καρδιακής Ανεπάρκειας του Ω.Κ.Κ., για το Euro Heart Survey της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας το 2004
- Από τον Ιούνιο του 2005 μέλος της συντακτικής επιτροπής της τετραμηνιαίας καρδιολογικής επιθεώρησης του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου «CARDIA»
- Από τον Οκτώβριο του 2005 μέλος της ομάδας έρευνας των προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων στην καρδιακή ανεπάρκεια, στη στεφανιαία νόσο και στην ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση του Ω.Κ.Κ.
- Από το Νοέμβριο του 2006 υπεύθυνος για την οργάνωση της γονιδιακής βάσης δεδομένων (gene database) ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και μεταμοσχευμένων ασθενών, του Emory University Hospital και Emory Crawford Long Hospital, Atlanta, Georgia, USA



## **Εκπαιδευτικά σεμινάρια**

- Κάτοχος του Certificate of a European Resuscitation Council BLS Provider Course, που διοργανώθηκε στην Ελληνική Καρδιολογική Εταιρία, Αθήνα, Ελλάδα, Νοέμβριος 2004
- Κάτοχος του Certificate of a European Resuscitation Council AED Provider Course, που διοργανώθηκε στην Ελληνική Καρδιολογική Εταιρία, Αθήνα, Ελλάδα, Νοέμβριος 2004
- Κάτοχος του Certificate of a European Resuscitation Council ALS Provider Course, που διοργανώθηκε στην Ελληνική Καρδιολογική Εταιρία, Αθήνα, Ελλάδα, Ιανουάριος 2005

## **Συμμετοχή σε Καρδιολογικές εταιρείες**

- Μέλος του Πανελληνίου Ιατρικού Συλλόγου από το 1998
- Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών από το 2003
- Δόκιμο μέλος της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας από το 2003
- Μέλος της Αμερικανικής Εταιρίας Καρδιακής Ανεπάρκειας από το 2007

## **Καρδιολογικά Συνέδρια, Σεμινάρια (συμμετοχή)**

- 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Θεσ/νίκη 23–25 Οκτωβρίου 1997
- 19<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα 22–24 Οκτωβρίου 1998
- 1<sup>ο</sup> Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδας. Λάρισα 4–5 Δεκεμβρίου 1998
- 14<sup>th</sup> International Meeting on Clinical Cardiology. Αθήνα 15-17 Απριλίου 1999
- 4<sup>ο</sup> Σεμινάριο Κλινικής Καρδιολογίας, Θεσ/νίκη 21–22 Μαΐου 1999
- 2<sup>ο</sup> Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδας, Λάρισα 3–5 Δεκεμβρίου 1999
- 1<sup>η</sup> Πανθεσσαλική Καρδιολογική Διημερίδα, Πορταριά 10–11 Ιουνίου 2000
- Conference: Cardiology in the New Millennium Thessaloniki 2000. Θεσσαλονίκη 16–17 Ιουνίου 2000
- 5<sup>ο</sup> Σεμινάριο Κλινικής Καρδιολογίας. Θεσσαλονίκη 17–19 Μαΐου 2001
- Σεμινάριο Περιφερειακού Τομέα Θεσσαλίας Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας. Καλαμπάκα Τρικάλων 9–10 Ιουνίου 2001
- New Trends in Cardiology Thessaloniki 2001. Θεσσαλονίκη 15–16 Ιουνίου 2001
- 22<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο. Θεσσαλονίκη 22–24 Νοεμβρίου 2001
- 4<sup>ο</sup> Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος. Λάρισα 14-16 Δεκεμβρίου 2001
- New Trends in Cardiology Thessaloniki 2002. Θεσσαλονίκη 1–2 Μαρτίου 2002
- 3<sup>ο</sup> Βορειοελλαδικό Καρδιολογικό Συνέδριο. Θεσσαλονίκη 16-18 Μαΐου 2002
- 1<sup>ο</sup> Ετήσιο Διεθνές Συνέδριο Καρδιολογίας και Καρδιοχειρουργικής. Αθήνα 20-22 Ιουνίου 2002
- 14<sup>th</sup> Annual Meeting of Mediterranean Association of Cardiology and Cardiosurgery (MACCS). Ρόδος 9-12 Οκτωβρίου 2002
- Star Treatment Beyond  $\beta$ -blockade in Cardiovascular Disease. Monte Carlo, France February 28-March 2, 2003
- Επιστημονική Διημερίδα της Ομάδας Εργασίας Καρδιακής Ανεπάρκειας της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας. Αλεξανδρούπολη 4-5 Απριλίου 2003

- 3<sup>rd</sup> International Meeting/ 10<sup>th</sup> Anniversary of the Onassis Cardiac Surgery Center. 10-13 April 2003, Athens, Greece
- Επιστημονική Διημερίδα με θέμα «Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου». Πορταριά Πηλίου 17-18 Μαΐου 2003
- 2<sup>ο</sup> Ετήσιο Διεθνές Συνέδριο Καρδιολογίας και Καρδιοχειρουργικής. Αθήνα 29-31 Μαΐου 2003
- Heart Failure 2003 by European Society of Cardiology. Strasbourg, France 21-24 Ιουνίου 2003
- Φροντιστηριακά Μαθήματα Καρδιολογίας Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου. Αθήνα 11-14 Σεπτεμβρίου 2003
- 3<sup>rd</sup> Cardiovascular MRI Workshop and 5<sup>th</sup> International Symposium on Echocardiology. Athens, Greece 25-27 September 2003
- Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Πρόγραμμα Καρδιολογίας Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής ΑΠΘ 2002-2003. Θεσσαλονίκη Νοέμβριος 2003
- 18<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό Σεμινάριο με θέμα « Λιπίδια στην Κλινική Πράξη ». Αθήνα 14 Φεβρουαρίου 2004
- Φροντιστηριακά Μαθήματα Καρδιολογίας Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου. Αθήνα 26-28 Φεβρουαρίου 2004
- 19<sup>th</sup> International Meeting of Clinical Cardiology. Athens 15-17 April 2004
- Heart Failure Update 2004 by European Society of Cardiology. Wroclaw, Poland 12-15 June 2004
- Φροντιστηριακά Μαθήματα Καρδιολογίας Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου. Αθήνα 9-12 Σεπτεμβρίου 2004
- 25<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα 17 - 20 Νοεμβρίου 2004
- Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Πρόγραμμα Καρδιολογίας Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής ΑΠΘ 2003-2004. Θεσσαλονίκη Νοέμβριος 2004
- EUROECHO 8. Athens, Greece 1-4 December 2004
- 6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας. Αθήνα 11-13 Φεβρουαρίου 2005
- New Trends in Cardiology 2005. Thessaloniki 8-10 April 2005
- 7<sup>ο</sup> Σεμινάριο Κλινικής Καρδιολογίας. Θεσσαλονίκη 19-21 Μαΐου 2005
- Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας: Heart Failure 2005. Λισαβόνα, Πορτογαλλία 11-14 Ιουνίου 2005
- European Society of Cardiology Congress 2005. Stockholm, Sweden 3-7 September 2005
- Φροντιστηριακά Μαθήματα Καρδιολογίας Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου. Αθήνα 15-18 Σεπτεμβρίου 2005
- 19<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό Σεμινάριο με θέμα « Λιπίδια στην Κλινική Πράξη ». Αθήνα 1 Οκτωβρίου 2005
- 5<sup>th</sup> Cardiovascular MRI Workshop and 7<sup>th</sup> International Symposium on Echocardiography. Athens 6-8 October 2005
- 26<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας. Αθήνα 3 - 5 Νοεμβρίου 2005
- 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας. Αθήνα 3-5 Φεβρουαρίου 2006
- 5<sup>ο</sup> Επιμορφωτικό σεμινάριο για τους ειδικευόμενους στην καρδιολογία. Αθήνα 4-5 Φεβρουαρίου 2006

- Joint Interventional Meeting 2006. Παγκόσμιο Συνέδριο Επεμβατικής Καρδιολογίας. Ρώμη, Ιταλία 14-18 Φεβρουαρίου 2006
- PCR. Παγκόσμιο Συνέδριο Επεμβατικής Καρδιολογίας. Παρίσι, Γαλλία 19-22 Μαΐου 2006
- Παγκόσμιο Συνέδριο Καρδιολογίας και συνέδριο Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας. Βαρκελώνη, Ισπανία 2-7 Σεπτεμβρίου 2006
- Φροντιστηριακά Μαθήματα Καρδιολογίας Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου. Αθήνα 15-18 Σεπτεμβρίου 2006
- American College of Cardiology (ACC) congress. New Orleans, LA, USA 22-26 Μαρτίου 2007
- Emory University School of Medicine: Arrhythmia Management. Atlanta, Georgia, USA 20 Απριλίου 2007

### **Ξένες Γλώσσες**

- *Αγγλικά*: First Certificate in English (Ιούνιος 1987)  
Certificate of Proficiency in English, University of Michigan (Φεβρουάριος 1989),  
Άδεια επάρκειας προσόντων (Δεκέμβριος 1991), άδεια διδασκαλίας Αγγλικής (Φεβρουάριος 1992)
- *Γαλλικά*: Μέτριο επίπεδο χωρίς κατοχή πτυχίου.
- *Ιταλικά*: Μέτριο επίπεδο χωρίς κατοχή πτυχίου.

### **Άλλες Δραστηριότητες**

- Γνώσεις Η/Υ (παρακολούθηση σεμιναρίων Ιατρικού Συλλόγου «Εφαρμογές Γραφείου-Word, PowerPoint» και «Εκμάθηση Excel και Access», εξοικείωση με το Internet)
- Κλασικό και Σύγχρονο Πιάνο ( γνώσεις Ανωτέρας τάξης)