

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ  
ΜΕ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΓΛΥΚΟΖΗ – ΚΑΛΙΟ  
ΣΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ  
ΣΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΙΝΟΤΡΟΠΑ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΔΑΛΑΜΠΥΡΑ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗ**  
**Ειδικού Καρδιολόγου**

**ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**  
**ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ ΦΙΛΙΠΠΟΣ**  
**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΛΑΡΙΣΑ 2008**

*... Στη σύζυγό μου Αγγελική για  
την υπομονή της σε όλο το  
χρονικό διάστημα της εκπόνησης  
αυτής της διατριβής και στους  
γονείς μου: Καίτη και Στέφανο.*

*Ευχαριστώ τον καθηγητή καρδιολογίας κ. Τρυποσκιάδη  
για την ευκαιρία που μου έδωσε να εκπονήσω  
αυτήν την ερευνητική εργασία.  
Τον ευχαριστώ επίσης για τις συνεχείς διευκολύνσεις  
που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια  
εκπόνησης της έρευνας αλλά και  
τη συνεχή του καθοδήγηση που  
ήταν καθοριστική για τη διεκπεραίωση και  
δημοσίευση της εργασίας αυτής.*

*Ευχαριστώ τους Καθηγητές Συμβούλους  
της τριμελούς Επιτροπής  
κα Ασπροδίνη Ευτυχία και  
Σκουλαρίγκη Ιωάννη*

*Ευχαριστώ όλο το προσωπικό της καρδιολογικής κλινικής  
του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου και της Μονάδας,  
Ιατρούς και Νοσηλευτές, που, σε όλο το χρονικό διάστημα  
της μελέτης και παρά το φόρτο εργασίας τους,  
αγόγγυστα βοήθησαν σ' ό,τι χρειαζόμουν  
για την πραγματοποίηση της έρευνας.*

*Ευχαριστώ τον Φιλόλογο Γεώργιο Καραγεωργόπουλο  
για την επιμέλεια του κειμένου.*

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Τρυποσκιάδης Φίλιππος	Καθηγητής Καρδιολογίας
Ασπροδίνη Ευτυχία	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φαρμακολογίας
Σκουλαρίγκης Ιωάννης	Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας

### **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Τρυποσκιάδης Φίλιππος	Καθηγητής Καρδιολογίας
Ασπροδίνη Ευτυχία	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φαρμακολογίας
Σκουλαρίγκης Ιωάννης	Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας
Χατζούλης Δημήτριος	Καθηγητής Οφθαλμολογίας
Σταθάκης Νικόλαος	Καθηγητής Παθολογίας
Γερμένης Αναστάσιος	Καθηγητής Ανοσολογίας
Στεφανίδης Ιωάννης	Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

- Γεννήθηκα στη Λάρισα τον Μάιο του 1966. Τελείωσα το Λύκειο το 1984.
- Την ίδια χρονιά πέρασα με Υποτροφία στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.
- Στρατιωτική θητεία ως Έφεδρος Αξιωματικός ΙΙ Μ/ΚΜΠ στην Έδεσσα και στην Παθολογική Κλινική του 404 ΓΣΝΕ.
- Υπηρεσία υπαίθρου στο Περιφερικό Ιατρείο Μάνδρας Λάρισας (Οκτώβριο 1993 έως Σεπτέμβριο 1995).
- Ειδικευόμενος Παθολογικής Κλινικής ΓΝΝ Βέρροιας (Σεπτέμβριος 1995 έως Απρίλιο 1996).
- Ειδικευόμενος Καρδιολογικής Κλινικής ΓΝΝ Βέρροιας Μάιο 1996 έως Απρίλιο 1997.
- Ειδικευόμενος στην Καρδιολογική κλινική του Τζανείου Νοσοκομείου Πειραιά από τον Απρίλιο 1997 έως Ιούνιο 1999.
- Απόκτηση τίτλου Ειδικότητας Καρδιολογίας Ιανουάριο 2000.
- Από τον Ιανουάριο 2000 έως Μάιο 2000 επιστημονικός συνεργάτης Καρδιολογικής Κλινικής Τζανείου Νοσοκομείου.
- Από Ιούνιο 2000 έως Απρίλιο 2001 Research Registrar του Hammersmith Hospital LONDON UK στο υπερηχογραφικό εργαστήριο.
- Από το Μάιο του 2001 εξασκώ το επάγγελμα του Ιδιώτη Καρδιολόγου.
- Από το Φεβρουάριο του 2003 είμαι Καρδιολόγος στο κεντρικό υποκατάστημα του ΙΚΑ ΛΑΡΙΣΑΣ.

## **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ**

Συμμετείχα μέχρι σήμερα:

- Σε πάνω από 10 ελεύθερες ανακοινώσεις σε ελληνικά συνέδρια.
- Σε πάνω από 10 ελεύθερες ανακοινώσεις σε ξένα συνέδρια.
- Στη συγγραφή 2 επιστημονικών άρθρων σε ξενόγλωσσα περιοδικά.
- Έχουν γίνει δύο ετεροαναφορές (references) σε εργασίες μου.
- Ως προσκεκλημένος ομιλητής σε ένα Πανελλήνιο συνέδριο.

- Ως συνεργάτης ερευνητής (co-investigator) σε πολυκεντρική Πανευρωπαϊκή μελέτη
- Το 2001 απέκτησα το Βρετανικό δίπλωμα Ηχοκαρδιογραφία (BSE).
- Από το 2002 είμαι έκτακτος καθηγητής στο T.E.I. Λάρισας στο τμήμα της Νοσηλευτικής.
- Ολοκλήρωσα το μεταπτυχιακό μου στο Ανοικτό Πανεπιστήμιο στη Διοίκηση Μονάδων Υγείας και εκπονώ την Διπλωματική μου εργασία.

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

### **ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

### **ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ**

1. Επιπολασμός και επίπτωση
2. Εισαγωγές στο νοσοκομείο
3. Οικονομικές επιπτώσεις

### **ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ**

1. Συμπτώματα
2. Σημεία

### **ΟΡΙΣΜΟΣ - ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ**

### **ΑΙΤΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ**

### **ΜΟΡΦΕΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ**

1. Προς τα οπίσω / προς τα εμπρός
2. Δεξιά / αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια
3. Καρδιακή ανεπάρκεια χαμηλής και υψηλής παροχής
4. Οξεία / Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια
5. Καρδιακή ανεπάρκεια νεογνών / βρεφών

### **ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ**

1. Συστολική ανεπάρκεια
2. Διαστολική ανεπάρκεια

### **ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

1. Γενικά Στοιχεία
2. Ρύθμιση του συμπαθητικού συστήματος στην καρδιακή ανεπάρκεια

3. Επηρεασμένη λειτουργικότητα των μηχανοϋποδοχέων
4. Περιφερική απελευθέρωση νοραδρεναλίνης
5. Νευρονικές αποθήκες νοραδρεναλίνης
6. Μετασυναπτική ρύθμιση της αδρενεργικής αντίδρασης
7. Βιολογία επταελικών υποδοχέων
8. Διαμερισμός υποδοχέα
9. Οι β αδρενεργικοί υποδοχείς και η οδός του σήματος στη φυσιολογική καρδιά και στην καρδιακή ανεπάρκεια
10. Αρνητικές δράσεις από την αδρενεργική διέγερση
11. Μυοκαρδιακή υπερτροφία και εμβρυϊκός φαινότυπος
12. Μυοκυτταρική απόπτωση
13. Διάμεσος ιστός

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ

### Φαρμακευτική αγωγή

Διουρητικά φάρμακα

Έναρξη συνδυασμένης θεραπείας με νευροορμονικούς ανταγωνιστές

Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης

Ανταγωνιστές της αλδοστερόνης

Υδραλαζίνη και δινιτρικός ισοσορβίτης

Ανταγωνιστές του υποδοχέα I της αγγειοτασίνης II

## ΟΙ Β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

1. Η φαρμακολογία των β-αποκλειστών

Βισοπρολόλη

Καρβεδιλόλη

Μετοπρολόλη

Νεμπιβολόλη

Άλλοι β-αποκλειστές

2. Επίδραση στη θνητότητα και χρόνια νοσηλεία

Μελέτες καρβεδιλόλης

Μελέτες Βισοπρολόλης



### Μετοπρολόλη

### Μελέτες νεμπιβολόλης

### Μελέτες βουσινδολόλης

3. Μηχανισμός ευεργετικής δράσης των β-αναστολέων (β-α) στην ΚΑ
4. Η επιλογή του β- αναστολέα στην καρδιακή ανεπάρκεια
5. Έναρξη θεραπείας και τιτλοποίηση δόσης

## **ΙΝΟΤΡΟΠΙΑ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

1. Αδρενεργικοί Αγωνιστές
2. Δοβουταμίνη
3. Ντοπαμίνη
4. Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης
5. Δακτυλίτιδα
6. Νεώτεροι ινóτροποι παράγοντες
7. Συμπεράσματα

## **ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ**

### **ΓΛΥΚΟΖΗ – ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ – ΚΑΛΙΟ**

### **ΣΚΟΠΟΣ**

### **ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΘΟΛΟΣ**

1. Κριτήρια ένταξης
2. Πρωτόκολο χορήγησης θεραπείας
3. Υπερηχογραφικός έλεγχος
4. Αναίμακτος ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος
5. Βιοχημικές εξετάσεις

## **ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

### **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

1. Βιοχημικοί δείκτες
2. Αριθμολογικοί δείκτες

### **3. Ηχογραφικοί Δείκτες – Αποτελέσματα**

**ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ΣΚΑ:	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
GIK:	Γλυκόζη – Ινσουλίνη – Κάλιο
ΣΝΣ:	Συμπαθητικό νευρικό σύστημα
ΣΡΑΑ:	Σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης
ΚΑ:	Καρδιακή ανεπάρκεια
ΝΟ:	Μονοξείδιο του Αζώτου
ΜΕΑ:	Μετατρεπτικό ένζυμο της Αγγειοτενσίνης
β-α:	β-αναστολείς
α-ΜΕΑ:	Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της Αγγειοτενσίνης
ΤΣΔΑΚ:	Τελοσυστολική διάμετρος αριστεράς κοιλίας
ΤΔΔΑΚ:	Τελοδιαστολική διάμετρος αριστεράς κοιλίας
BNP:	Εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο
ΚΕ:	Κλάσμα εξώθησης
SDNN:	Σταθερή απόκλιση μέσης τιμής όλων των καρδιακών κύκλων 24ώρου
LF:	Απόλυτη τιμή σημάτων χαμηλής συχνότητας
HF:	Απόλυτη τιμή σημάτων υψηλής συχνότητας
PNN50:	Εκατοστιαία αναλογία καρδιακών κύκλων που ξεπερνούν τα 50 ms
QRSD:	Διασπορά του διαστήματος QT

## **ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Οι καρδιοπάθειες υπήρξαν η πρώτη αιτία θανάτου σε κάθε χρόνο του αιώνα που πέρασε με εξαίρεση την επιδημία πανώλης το 1917. Ενώ υπήρξε μια μείωση των θανάτων από στεφανιαία και εγκεφαλικά επεισόδια κατά τις τελευταίες δεκαετίες<sup>1,2</sup>, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στη συχνότητα και τη νοσηρότητα της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας<sup>3,4,5</sup>. Αντικρουόμενα είναι τα ευρήματα όσον αφορά τη θνητότητα με κάποιες νεώτερες κλινικές μελέτες να δείχνουν μείωση της θνησιμότητας<sup>6,7</sup>, ενώ επιδημιολογικές μελέτες<sup>3,4,5</sup>, όπως και η συνεχιζόμενη μελέτη Framingham, δεν έχουν δείξει κάποια σημαντική διαφορά στην ολική θνητότητα. Οι θάνατοι, όμως, φαίνεται να συμβαίνουν καθυστερημένα και αρκετό καιρό αργότερα του αρχικού συμβάματος, όπως π.χ. του μυοκαρδιακού εμφράγματος. Η αύξηση της συχνότητας της νόσου, η δυσμενής πρόγνωση και οι μεγάλες οικονομικές δαπάνες που απαιτούνται για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας την εμφανίζουν ως ένα μεγάλο κοινωνικό πρόβλημα.

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

### 1. Επιπολασμός και επίπτωση

Εκτιμάται ότι με βάση τα διεθνή επιδημιολογικά δεδομένα στην Ελλάδα περίπου 160.000 άνθρωποι πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια γεγονός το οποίο σημαίνει αύξηση μεγαλύτερη από 150% κατά τα τελευταία είκοσι χρόνια<sup>2</sup>. Σύμφωνα με τη διεθνή βάση δεδομένων, αναλογικά<sup>8</sup> διαγιγνώσκονται περίπου 15.000 νέες περιπτώσεις ΣΚΑ κάθε χρόνο. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός της ΣΚΑ κυμαίνεται από 2% έως 6% με συνολικό μέσο όρο 2,6%<sup>2</sup>. Σε μικρότερες περιοχές ο επιπολασμός φθάνει και το 6% του πληθυσμού. Ο ίδιος επιπολασμός, 6% έως 7%, παρατηρήθηκε σε αστικούς πληθυσμούς.

Υπάρχουν τρεις κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν τον επιπολασμό της ΣΚΑ και την έκβαση των ασθενών με ΣΚΑ: (1) η ηλικία, (2) η φυλή και (3) το φύλο. Ο σημαντικότερος παράγοντας απ' αυτούς είναι η ηλικία. Ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας από 20-60/1000 άτομα στο γενικό πληθυσμό, ανέρχεται σε ασθενείς άνω των 65 σε 30-130/1000 άτομα, οπότε αναλογικά αυξάνεται και η επίπτωση, ενώ έχουμε 32-44 νέες περιπτώσεις / 1000 άτομα άνω των 75 ετησίως<sup>10</sup>. Προβλέπεται ότι θα υπάρξει διπλασιασμός των ασθενών σε ηλικίες άνω του 65<sup>ου</sup> έτους μέχρι το 2030.

Δεύτερος κύριος παράγοντας που επηρεάζει τα δημογραφικά δεδομένα της Κ.Α. είναι η φυλή. Έχει παρατηρηθεί υψηλότερος επιπολασμός στα άτομα της μαύρης φυλής σε σύγκριση με τους λευκούς ή τους λατίνους<sup>2</sup>. Για το 2001 σημειώθηκε επιπολασμός 2,3% και 1,5% για τους λευκούς άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα σε σύγκριση με το 3,5% και 3,1% για τους μαύρους άνδρες και γυναίκες. Η καρδιακή ανεπάρκεια προσβάλλει άνω του 3% του μαύρου πληθυσμού των ΗΠΑ.

Ο τρίτος κύριος παράγοντας που επηρεάζει τα δημογραφικά δεδομένα είναι το φύλο. Η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας είναι υψηλότερη στους άνδρες σε όλες τις ηλικιακές ομάδες σε σύγκριση με τις γυναίκες<sup>11</sup> και είναι, περίπου, κατά το ένα τρίτο χαμηλότερη στις γυναίκες, μετά από διόρθωση ως προς την ηλικία. Ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας για άνδρες ηλικίας 70 ετών και κάτω είναι αυξημένος, ενώ οι γυναίκες 70 ετών και πάνω έχουν αυξημένο επιπολασμό. Η διαφορά αυτή μπορεί εν μέρει να οφείλεται στο μεγαλύτερο μέσο προσδόκιμο των

γυναικών.<sup>12</sup> Ο συνολικός, όμως επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας ανεξαρτήτου ηλικίας είναι παρόμοιος (59% και 49% αντίστοιχα)<sup>13,14</sup>.

Η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 3.8-5/1000 άτομα / έτος σύμφωνα με τη μελέτη των Gibson και συν.<sup>15</sup>. Βάση αυτού υπολογίστηκε ότι στην Ελλάδα, για τις ηλικίες 45 ετών και άνω, περίπου 70.000 άτομα πάσχουν, τα δε νέα περιστατικά από 70.000 το 1960 αυξήθηκαν σε 100.000 το 1980<sup>11</sup>.

Ο υπολογισμός της επίπτωσης της καρδιακής ανεπάρκειας βασίζεται, σχεδόν αποκλειστικά, στη μελέτη Framingham και τη Σουηδική των γεννηθέντων το 1913. Στην πρώτη, η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας ετίθετο με βάση ένα κλινικό σύστημα βαθμολόγησης και με μόνη εργαστηριακή εξέταση την α/α θώρακος<sup>17</sup>. Η επίπτωση, όμως, της καρδιακής ανεπάρκειας βάσει των κριτηρίων της Framingham πιθανόν να έχει υποεκτιμηθεί, επειδή δεν περιελήφθησαν ήπιες μορφές καρδιακής ανεπάρκειας<sup>17</sup>. Στη Σουηδική μελέτη αναφέρεται επίπτωση 1.5, 4.3 και 10,2 / 1000 άτομα/έτος για τις ηλικίες 50-54, 55-60, 61-67 αντίστοιχα, ενώ, αν συνυπολογισθούν οι ασυμπτωματικές μορφές, η συχνότητα σχεδόν διπλασιάζεται<sup>18</sup>.

## **2. Εισαγωγές στο νοσοκομείο**

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί αναλογικά με τα διεθνή δεδομένα στην χώρα μας την αιτία 400-500 χιλιάδων επισκέψεων στα εξωτερικά ιατρεία και 210.000 ημερών νοσηλείας κάθε χρόνο<sup>20</sup>. Από το 1990 έως το 1997 ο ετήσιος αριθμός εισαγωγών αυξήθηκε από τις 27.000 στις 33.000, όταν σαν πρώτη αιτία του εξιτηρίου αναγραφόταν η καρδιακή ανεπάρκεια ενώ, αν αυτή ήταν μια από τις δύο πρώτες διαγνώσεις, ο αριθμός αυτός κυμαινόταν από 85 έως 115 χιλιάδες<sup>19</sup>. Ο αριθμός των εισαγωγών αυξάνεται εντυπωσιακά με την ηλικία έτσι, στην Κ.Α. οφείλεται το 38% όλων των εισαγωγών και το 48% των ημερών νοσηλείας στο νοσοκομείο ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών. Οι γυναίκες νοσηλεύονται στο νοσοκομείο σημαντικά πιο συχνά από τους άνδρες<sup>21,22</sup>.

Ανάλογα είναι και τα ευρήματα από την υπόλοιπη Ευρώπη. Στη Σουηδία το 20% όλων των εξιτηρίων και περισσότερο του 30% των ημερών νοσηλείας (επί του συνόλου των καρδιοπαθειών) αφορούσαν καρδιακή ανεπάρκεια, με το 35% και πλέον να αφορά άτομα άνω των 65. Στην Μεγάλη Βρετανία υπολογίζεται ότι 100.000 –

120.000 περιπτώσεις εισάγονται ετησίως στα νοσοκομεία, ενώ η καρδιακή ανεπάρκεια είναι υπεύθυνη για το 5% των εισαγωγών στα νοσοκομεία του Λονδίνου.

Ο χρόνος νοσηλείας κυμαίνεται. Καναδική μελέτη αναφέρει μέσο όρο 6,2 ημέρες<sup>24</sup>. Στη Σουηδία η μέση διάρκεια νοσηλείας και για τα δύο φύλα είναι 8,1 ημέρες, ενώ οι M. Juergay και συν. στη Σκωτία αναφέρουν ότι η μέση διάρκεια νοσηλείας είναι 8 ημέρες για τους άνδρες και 10 για τις γυναίκες<sup>23</sup>. Η διάρκεια νοσηλείας σε γενικά τμήματα ήταν 10,7 ημέρες για τους άνδρες και 11,9 ημέρες για τις γυναίκες. Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι πολλοί ασθενείς νοσηλεύονται και σε γηριατρικά τμήματα, γεγονός που αλλοιώνει την εικόνα. Οι ηλικιωμένοι νοσηλεύονται κατά μέσο όρο περισσότερο, με τον μέσο όρο να αυξάνει από 11,5 ημέρες στις ηλικίες 45-64 σε 26,5 για τις ηλικίες από των 75 ετών· γενικότερα δε οι γυναίκες απαιτούν περισσότερες ημέρες νοσηλείας απ' ότι οι άνδρες (23,7 και 16 ημέρες αντίστοιχα) με την αντιστοιχία να είναι 23,7 ημέρες για τους πρώτους και 16 ημέρες για τις δεύτερες.

### **3. Οικονομικές επιπτώσεις**

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι η πιο συχνή διάγνωση-εξιτήριου, των ασθενών του Medicare και τα έξοδα που δαπανούνται για την διάγνωση και θεραπεία των ασθενών του είναι τα πιο πολλά από οποιαδήποτε άλλη νόσο<sup>25</sup>. Υπολογίζεται ότι το 2005 το συνολικό κόστος για άμεσα και έμμεσα έξοδα που δαπανήθηκαν για την Κ.Α. στις ΗΠΑ είναι περίπου 27,9 εκατομμύρια δολάρια<sup>26</sup>. Στις ΗΠΑ τα έξοδα για τη φαρμακευτική μόνο αγωγή υπολογίζονται στο 2,9 εκατομμύρια δολάρια ετησίως<sup>26</sup>.

Στη Μ. Βρετανία το συνολικό κόστος αντιμετώπισης της καρδιακής ανεπάρκειας ανέρχεται σε 360 εκατ. λίρες εκ των οποίων 23,5 εκατομ. (6,5%) δαπανώνται για ιατρικές επισκέψεις, 295,5 εκατομ. (83,2%) είναι το κόστος νοσηλείας και 37 εκατομ. (10,3%) αποτελούν το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής<sup>27</sup>.

Στις ανεπτυγμένες χώρες, για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας διατίθεται ένα σημαντικό ποσοστό, σε ετήσια βάση, και υπολογίζεται ότι κυμαίνεται μεταξύ 1% και 2% των συνολικών εξόδων υγείας<sup>27,28,29</sup>.

Το μέλλον διαγράφεται μάλλον δυσοίωνο. Ανάλυση Δημογραφικών δεδομένων στην Ολλανδία προβλέπει ότι το 2010 ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας, εξαιτίας της στεφανιαίας νόσου, θα αυξηθεί κατά 70%, βάσει των

στοιχείων του 1985<sup>30</sup>. Παρόμοια πρόβλεψη υπάρχει και για την Αυστραλία, όπου, μεταξύ 1996 και 2016, αναμένεται αύξηση κατά 56% για τις ηλικίες 65-75 έτη και κατά 32% για τις ηλικίες 75 και άνω<sup>31</sup>. Η πλέον επιθετική και επιτυχής αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, η σύγχρονη αντιμετώπιση άλλων καρδιοπαθειών, το παράδοξο της καρδιακής ανεπάρκειας (δηλ. η καλύτερη αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας δημιουργεί περισσότερους αρρώστους με καρδιακή ανεπάρκεια) και η αύξηση του πληθυσμού μεγάλης ηλικίας αποτελούν τα αίτια αύξησης του αριθμού των πασχόντων από καρδιακή ανεπάρκεια.

## ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

### 1. Συμπτώματα

Η δύσπνοια (αναπνευστική δυσχέρεια) είναι ένα κύριο χαρακτηριστικό της κάμψης της αριστεράς κοιλίας και μπορεί να εμφανισθεί με προϊούσα αύξηση της βαρύτητας ως δύσπνοια στην κόπωση, ορθόπνοια, παροξυντική νυκτερινή δύσπνοια, δύσπνοια ηρεμίας και οξύ πνευμονικό οίδημα.

**ΔΥΣΠΝΟΙΑ ΣΤΗΝ ΚΟΠΩΣΗ:** Η κύρια διαφορά μεταξύ της δύσπνοιας στην κόπωση στα φυσιολογικά άτομα και στα άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια είναι ο βαθμός δραστηριότητας που απαιτείται για την πρόκληση του συμπτώματος. Κατά την εγκατάσταση της καρδιακής ανεπάρκειας η δύσπνοια στην κόπωση μπορεί να εμφανισθεί ως πρωτοεμφανισθείσα δύσπνοια ή ως επιδείνωση της προϋπάρχουσας φυσιολογικής δύσπνοιας στην κόπωση. Καθώς επιδεινώνεται η καρδιακή ανεπάρκεια, η ένταση της δύσπνοιας προοδευτικά αυξάνεται.

**ΟΡΘΟΠΝΟΙΑ:** Είναι η δύσπνοια που εκδηλώνεται κατά τη λήψη της ύπτιας θέσης και ανακουφίζεται από την ανύψωση της θέσεως της κεφαλής. Η ορθόπνοια εκδηλώνεται ταχέως ενός ή δύο λεπτών από τη λήψη της ύπτιας θέσης και εξαφανίζεται, όταν ο ασθενής είναι όρθιος. Η παροξυντική νυκτερινή δύσπνοια οφείλεται σε διάμεσο πνευμονικό οίδημα και είναι η πιο ειδική εκδήλωση της αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας. Το οξύ πνευμονικό οίδημα είναι η σοβαρότερη μορφή δύσπνοιας και οφείλεται στην διΐδρωση υγρού στις πνευμονικές κυψελίδες. Ο ασθενής εμφανίζει έντονη δύσπνοια συνοδευόμενη από παραγωγή αφρωδών οροαιματηρών πτυέλων καθώς και σημεία διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος.



Εκτός της αναπνευστικής δυσχέρειας άλλα συμπτώματα είναι το αίσθημα της κόπωσης και η αδυναμία λόγω της πτωχής αιμάτωσης των σκελετικών μυών, της έντονης χρήσης διουρητικών, της χρήσης β-αποκλειστών, αλλά και η νυχτουρία.

## **2. Σημεία**

Από τα πρώτα κλινικά σημεία σε έναν ασθενή με ήπιου και μέτριου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια μικρή αύξηση της καρδιακής συχνότητας.

Ο 3<sup>ος</sup> τόνος έχει υψηλή ειδικότητα (95%), θετική προγνωστική αξία (61%) και μικρή ευαισθησία (31%)<sup>32</sup>. Η συμφόρηση εκφράζεται από τη διάταση των σφαγίτιδων στους υγρούς ρόγχους και το οίδημα. Η διάταση των σφαγίτιδων έχει υψηλή ειδικότητα (97%) και μικρή ευαισθησία (10%), ενώ οι υγροί ρόγχοι έχουν υψηλή ειδικότητα, μικρή ευαισθησία και μικρή θετική προγνωστική αξία. Μικρή θετική προγνωστική αξία και υψηλή ειδικότητα έχει και η ταχυκαρδία με σφύξεις άνω των 100/λεπτό.

Το οίδημα δεν είναι ευαίσθητο σημείο, έχει μικρή θετική προγνωστική αξία (3%) και υψηλή ειδικότητα 93%.

Η διαπίστωση της καρδιομεγαλίας, που ελέγχεται από τη μετατόπιση της καρδιακής ώσης, δεν είναι ιδιαίτερα χρήσιμη, διότι η ώση δεν ανιχνεύεται στο 40-50% των περιπτώσεων.

## **ΟΡΙΣΜΟΣ - ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ**

Ο όρος καρδιακή ανεπάρκεια ακούγεται εύκολος και κατανοητός. Εν τούτοις, σαφής ορισμός, που να ικανοποιεί τους φυσιολόγους και τους κλινικούς ιατρούς, δεν έχει ακόμα δοθεί. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα πολύπλοκο κλινικό σύνδρομο, οφειλόμενο σε πολλά αίτια, που επιδεινώνεται από πολλούς παράγοντες. Γι' αυτό, πολλοί ορισμοί, που κατά καιρούς έχουν δοθεί, καθορίζουν μόνο ένα μέρος του συνδρόμου. Παλαιότεροι ορισμοί δίνουν έμφαση σε παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς μάλλον παρά στην περιγραφή του κλινικού συνδρόμου.

Πρώτη γραπτή περιγραφή της κλινικής εικόνας της καρδιακής ανεπάρκειας έχουμε το 160 π.Χ. (Elers Papyrus)<sup>31</sup>. «Όταν υπάρχει κατακλυσμός της καρδιάς, ο σίελος (πτύελα;) είναι άφθονος, έτσι το σώμα είναι αδύνατο».

Νεώτερο ορισμό έχουμε από τον Wood (1950), ο οποίος περιγράφει μια κατάσταση «κατά την οποία η καρδιά αδυνατεί να διατηρήσει ικανοποιητική κυκλοφορία για την ανάγκη του σώματος, παρά την ικανοποιητική πίεση πλήρωσης»<sup>34</sup>.

Αργότερα, οι Braunwald και Colucci όρισαν την καρδιακή ανεπάρκεια σαν την «Παθοφυσιολογική κατάσταση κατά την οποία η καρδιά αδυνατεί να εξωθήσει αίμα σε ποσότητα ανάλογη με τις απαιτήσεις των μεταβολίζοντων ιστών ή το κατορθώνει μόνο με αυξημένη πίεση πλήρωσης»<sup>35</sup>.

Μια επιτροπή του National Heart Lung and Blood Institute περιγράφει το σύνδρομο ως εξής: «Καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζεται, όταν μια ανωμαλία της καρδιακής λειτουργίας υποχρεώνει την καρδιά να αδυνατεί να εξωθήσει στην ποσότητα που απαιτείται από τους μεταβολίζοντες ιστούς ή όταν η καρδιά το κατορθώνει αλλά από αυξημένη πίεση πλήρωσης. Η αδυναμία της καρδιάς να εξωθήσει ικανοποιητική ποσότητα αίματος, ώστε να ικανοποιούνται οι ανάγκες των ιστών του σώματος, μπορεί να οφείλεται σε ανεπαρκή ή ελαττωματική πλήρωση ή μειωμένη σύσπαση και κένωση. Αντιρροπιστικοί μηχανισμοί αυξάνουν τον όγκο αίματος, την πίεση πλήρωσης, την καρδιακή συχνότητα και τη μυοκαρδιακή μάζα, ώστε να διατηρηθεί η εξωθητική λειτουργία της καρδιάς και προκαλούν ανακατανομή της αιματικής ροής. Τελικά, παρά τους όποιους αντιρροπιστικούς μηχανισμούς, η ικανότητα σύσπασης και χάλασης της καρδιάς μειώνεται προοδευτικά και η ανεπάρκεια επιδεινώνεται»<sup>36</sup>.

Στην κλινική πράξη, ο ορισμός που έχει προταθεί από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία φαίνεται περισσότερο πρακτικός. Σύμφωνα με αυτόν, καρδιακή ανεπάρκεια υπάρχει, όταν εμφανισθούν συμπτώματα που μπορεί να αποδοθούν σε καρδιακή ανεπάρκεια (υποκειμενικό κριτήριο), όταν διαπιστώνεται ανωμαλία της λειτουργικότητας (αντικειμενικό κριτήριο) και όταν διαπιστώνεται βελτίωση με την κατάλληλη θεραπεία (αναδρομικό κριτήριο)<sup>272</sup>.

Υπάρχουν μελέτες που έχουν εκτιμήσει τη σημασία των κλινικών σημείων για τον προσδιορισμό της αιμοδυναμικής βαρύτητας της καρδιακής ανεπάρκειας (σοβαρή χαρακτηρίζεται η καρδιακή ανεπάρκεια, όταν η πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών είναι > 18 mmHg). Η παρουσία τρίτου καρδιακού τόνου έχει υψηλή ευαισθησία, ειδικότητα και θετική προγνωστική ακρίβεια για την ύπαρξη αυξημένης πίεσης στον αριστερό κόλπο. Εν τούτοις, η απουσία τρίτου καρδιακού τόνου δεν είναι δηλωτική για την ύπαρξη φυσιολογικών πιέσεων στον αριστερό κόλπο. Παρόμοια

αποτελέσματα έδειξαν και η διάταση των σφαγιτίδων, οι υγροί ρόγχοι στους πνεύμονες και το οίδημα.

Το αναλογικό εύρος πίεσης (Proportional pulse pressure) έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται με τον καρδιακό δείκτη των ασθενών με σοβαρού βαθμού χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Σε μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών που είχαν ήπια μέχρι μέτρια χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και αντιμετωπίζονταν με φαρμακευτική αγωγή, μόνο πέντε κλινικοί / δημογραφικοί παράγοντες κινδύνου έδειξαν να είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες της εξέλιξης της καρδιακής ανεπάρκειας. Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι κανένας απ' αυτούς τους παράγοντες δεν περιλαμβάνεται στα τυπικά σημεία ή συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας. Συγκεκριμένα, η ηλικία > 60 ετών (λόγος πιθανοτήτων 2,52), η κατάταξη στην κατηγορία II κατά NYHA (5,38), η λήψη διουρητικών (2,44), ο καρδιοθωρακικός δείκτης > 50% (5,42) και η τελοσυστολική διάμετρος  $\geq 5.1$  cm (3,95) είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες για την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας σε κατηγορία IV κατά NYHA. Πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι η διάταση της σφαγιτίδας και η ύπαρξη 3<sup>ου</sup> τόνου στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν προγνωστική σημασία, γιατί συνδυάζονται ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο για νοσηλεία στο νοσοκομείο και για θάνατο από ανεπάρκεια αντλίας.

Η εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της αξιολόγησης του ασθενούς με καρδιακή ανεπάρκεια. Με βάση τα υποκειμενικά συμπτώματα του ασθενούς, η λειτουργική ικανότητά του έχει ταξινομηθεί σε τέσσερις κατηγορίες σύμφωνα με τη New York Heart Association (NYHA). Στην ταξινόμηση αυτή υπάρχει καρδιακή νόσος και τα υποκειμενικά συμπτώματα του ασθενούς (κόπωση, δύσπνοια) προέρχονται από τη σωματική του δραστηριότητα (Πίνακας 1). Παρά το γεγονός ότι η ταξινόμηση κατά NYHA είναι αδρή και υποκειμενική, διατηρεί την επικαιρότητά της και μπορεί να είναι χρήσιμη στην πρόβλεψη τόσο της εξέλιξης της καρδιακής ανεπάρκειας όσο και της επιβίωσης των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, που βρίσκονται σε διαφορετικό λειτουργικό στάδιο. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με χειρότερο λειτουργικό στάδιο έχουν μικρότερη επιβίωση.

**Πίνακας 1: Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης (1964) NYHA (New York Heart Association)**

- ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ I:** Η συνήθης σωματική δραστηριότητα δεν προκαλεί δύσπνοια ή κόπωση. Όχι περιορισμός σωματικής δραστηριότητας.
- ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ II:** Η συνήθης σωματική δραστηριότητα προκαλεί δύσπνοια ή κόπωση. Μικρός περιορισμός σωματικής δραστηριότητας.
- ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ III:** Μικρότερη του κανονικού σωματική δραστηριότητα προκαλεί δύσπνοια ή κόπωση. Σημαντικός περιορισμός της σωματικής δραστηριότητας.
- ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ IV:** Αδυναμία εκτέλεσης οποιασδήποτε σωματικής δραστηριότητας χωρίς δυσφορία. Συμπτώματα και σε ηρεμία.

Οι αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες από το Αμερικάνικο κολέγιο καρδιολογίας και την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία αναγνωρίζουν την καρδιακή ανεπάρκεια ως ένα πολύπλοκο κλινικό σύνδρομο που μπορεί να δημιουργηθεί από κάθε δομική ή λειτουργική δυσλειτουργία της καρδιάς και επηρεάζει την ικανότητα της αρ. κοιλίας να πληρωθεί ή να εξωθήσει το αίμα. Τα κυρίαρχα συμπεράσματα είναι η δύσπνοια και η κόπωση, που μπορεί να περιορίζουν την ικανότητα για άσκηση, και η κατακράτηση υγρών, που μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονική συμφόρηση και περιφερικά οιδήματα<sup>38</sup>. Σύμφωνα μ' αυτές τις οδηγίες, η καρδιακή ανεπάρκεια ταξινομήθηκε με βάση την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου και αντικειμενικών κριτηρίων. Επιχειρείται μια διαφορετική προσέγγιση στην ταξινόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας, η οποία δίνει έμφαση στην ανάπτυξη και στην εξέλιξη της νόσου. Συγκεκριμένα, υπάρχουν 4 στάδια (Α, Β, Γ, Δ). Το στάδιο Α περιλαμβάνει ασθενείς που αντιμετωπίζουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας και δεν υπάρχει δομική καρδιακή ανωμαλία. Οι ασθενείς αυτοί έχουν συστηματική υπέρταση, ανεπάρκεια των στεφανιαίων αρτηριών, σακχαρώδη διαβήτη, ιστορικό θεραπείας με καρδιοτοξικά φάρμακα ή κατάχρηση οινόπνευματος, ατομικό ιστορικό ρευματικού πυρετού και οικογενειακό ιστορικό μυοκαρδιοπάθειας. Στο στάδιο Β υπάρχει δομική καρδιακή ανωμαλία, η οποία συχνά συνδυάζεται με την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά δεν υπάρχουν συμπτώματα και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας. Στο στάδιο αυτό περιλαμβάνονται ασθενείς με παλαιό έμφραγμα του μυοκαρδίου, συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας,

συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας και ασυμπτωματική βαλβιδοπάθεια. Στο στάδιο Γ και Δ υπάρχει νόσος και συμπτώματα, τα οποία ανάλογα με το στάδιο είναι πιο έντονα (Πίνακας 2). Στο στάδιο Γ περιλαμβάνονται ασθενείς με συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, είτε πρόσφατα είτε στο παρελθόν, και υποβάλλονται σε θεραπεία. Στο στάδιο Δ περιλαμβάνονται οι ασθενείς με προχωρημένη δομική καρδιακή νόσο και σημαντικά συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας σε ηρεμία, τα οποία είναι ανθεκτικά, παρά τη μέγιστη θεραπευτική αγωγή, και χρειάζονται εξειδικευμένες παρεμβάσεις. Οι δύο αναφερόμενες ταξινομήσεις της καρδιακής ανεπάρκειας είναι αλληλοσυμπληρούμενες.

**Πίνακας 2: Η νέα ταξινόμηση των σταδίων της καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ)**

ΣΤΑΔΙΟ Α		ΣΤΑΔΙΟ Β		ΣΤΑΔΙΟ Γ		ΣΤΑΔΙΟ Δ
Ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΚΑ χωρίς, όμως, δομική καρδιακή νόσο ή συμπτώματα ΚΑ	Δομική καρδιακή νόσος →	Ασθενείς με δομική καρδιακή νόσο χωρίς, όμως, συμπτώματα ΚΑ	Ανάπτυξη συμπτωμάτων ΚΑ →	Δομική καρδιακή νόσος με προηγούμενα ή παρόντα συμπτώματα ΚΑ	Ανθεκτικά συμπτώματα ΚΑ σε ηρεμία →	Ανθεκτική ΚΑ χρήζουσα εξειδικευμένων παρεμβάσεων

Ασθενείς με:

Αρτηριακή υπέρταση

Στεφανιαία νόσο

Σακχαρώδη διαβήτη

Καρδιοτοξικά φάρμακα

Κατάχρηση οινόπνευματος

Ιστορικό ρευματικού πυρετού

Οικογενειακό ιστορικό

μυοκαρδιοπάθειας

Ασθενείς με:

Προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου

Συστολική δυσλειτουργία αριστερής  
κοιλίας

Ασυμπτωματική βαλβιδοπάθεια

Ασθενείς με:

Γνωστή δομική καρδιακή νόσο

Δύσπνοια και κόπωση

Ελαττωμένη αντοχή στην κόπωση

Ασθενείς με:

Εκσεσημασμένα

Συμπτώματα,

παρά τη μέγιστη

θεραπευτική

αγωγή

Hunt SA, et al. JACC 2001; 38: 2101-2113

## ΑΙΤΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Το κλινικό, λοιπόν, αυτό σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να οφείλεται σε διαμαρτίες του περικαρδίου του μυοκαρδίου ή του ενδοκαρδίου, αλλά η πλειονότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια έχει συμπτώματα που οφείλονται στον επηρεασμό της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου. Η στεφανιαία νόσος, η υπέρταση και η διατακτική μυοκαρδιοπάθεια είναι οι κύριες αιτίες καρδιακής ανεπάρκειας στο δυτικό κόσμο. Περίπου στο 30% των περιπτώσεων η καρδιακή ανεπάρκεια έχει γενετική αιτία. Οι νόσοι των βαλβίδων αποτελούν ακόμη σύνηθες αίτιο καρδιακής ανεπάρκειας. (Πίνακας 3).

### **Πίνακας 3:** Σύνηθέστερα Αίτια Καρδιακής Ανεπάρκειας

- Ισχαιμική νόσος
- Αρτ. Υπέρταση
- Μυοκαρδιοπάθεια (οποιασδήποτε αιτιολογίας)
- Βαλβιδοπάθεια
- Αμυλοείδωση
- Θυρεοειδοπάθειες
- Μετά την κύηση
- Άλλες αιτίες
- Αλκοολισμός
- Αιμοχρωμάτωση
- Χημειοθεραπεία
- Νόσος Chagas

## ΜΟΡΦΕΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

### 1. Προς τα οπίσω / προς τα εμπρός

Έχουν κατά καιρούς προταθεί πολλοί διαχωρισμοί του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας. Το 1832, ο Janes Hope διατυπώνει την υπόθεση της προς τα πίσω καρδιακής ανεπάρκειας (συσσώρευση αίματος και αύξηση της πίεσης στον κόλπο και φλεβικό σύστημα). Υπάρχουν σημαντικές παθοφυσιολογικές ενδείξεις υπέρ της θεωρίας αυτής. Η αδυναμία του καρδιακού μυός να βραχυνθεί επαρκώς, ως απάντηση σε κάποιο φορτίο, μεταβάλλει τη σχέση μεταξύ της τελοσυστολικής πίεσεως και του όγκου της κοιλίας και έτσι αυξάνεται ο τελοσυστολικός (υπολειμματικός) όγκος. Στη συνέχεια, ακολουθείται η παρακάτω σειρά γεγονότων, η οποία στην αρχή διατηρεί την καρδιακή παροχή: 1) Αυξάνεται ο τελοδιαστολικός όγκος και η τελοδιαστολική πίεση, 2) αυξάνεται ο όγκος και η πίεση του κόλπου που βρίσκεται πίσω από την, σε κάμψη, κοιλία, 3) ο κόλπος συστέλλεται εντονότερα, σύμφωνα με τον νόμο του Starling εφαρμοζόμενο στον κόλπο, 4) αυξάνεται η πίεση στο φλεβικό και τριχοειδικό δίκτυο, 5) αυξάνει η διαπίδυση υγρού από το τριχοειδικό δίκτυο στο διάμεσο χώρο. Σημαντική επέκταση της θεωρίας της οπίσθιας ΚΑ είναι η ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας ως συνέπεια κάμψεως της αριστερής.

Ογδόντα χρόνια μετά τη δημοσίευση της θεωρίας του Hope<sup>40</sup>, ο Mackenzie<sup>41</sup> προτείνει την υπόθεση της πρόσθιας καρδιακής ανεπάρκειας, η οποία συσχετίζει τις κλινικές εκδηλώσεις με ανεπαρκή προώθηση του αίματος στο αρτηριακό σύστημα. Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, οι κύριες εκδηλώσεις οφείλονται στη μείωση της καρδιακής παροχής, η οποία συνεπάγεται μειωμένη άρδευση οργάνων, μεταξύ των οποίων του εγκεφάλου και των νεφρών, με αποτέλεσμα κατακράτηση νατρίου και ύδατος, που οδηγούν τελικά στην πρόκληση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας.

### 2. Δεξιά / αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια

Η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από κατακράτηση νατρίου και ύδατος κ.λ.π. Η αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από πνευμονική



συμφόρηση ή οξύ πνευμονικό οίδημα και οφείλεται σε βλάβη της αριστερής κοιλίας. Η ισχαιμική νόσος, η στένωση και ανεπάρκεια της αορτής, η ανεπάρκεια της μιτροειδούς και η αρτηριακή υπέρταση είναι συνήθη αίτια αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ η πνευμονική υπέρταση είναι συνήθης αίτιο ανεπάρκειας δεξιάς κοιλίας. Οι μυοκαρδιοπάθειες, η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, η αμυλοείδωση, η συμπίεστική περικαρδίτιδα και η κολπική μαρμαρυγή είναι αίτια που μπορεί να προκαλέσουν αμφοτερόπλευρη καρδιακή ανεπάρκεια. Ο όρος, πάντως, δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια δεν είναι απόλυτα ακριβής, επειδή συνήθως είναι δευτεροπαθής από βλάβες της αριστερής.

### **3. Καρδιακή ανεπάρκεια χαμηλής και υψηλής παροχής**

Ποικίλες καταστάσεις υψηλής παροχής που περιλαμβάνουν τη θυρεοτοξίκωση, τα αρτηριοφλεβικά συρίγγια, τη νόσο Beri-Beri, τη νόσο Pajet, την αναιμία και την κύηση μπορούν να καταλήξουν σε καρδιακή ανεπάρκεια. Η καρδιακή ανεπάρκεια χαμηλής καρδιακής παροχής συμβαίνει στις περισσότερες των περιπτώσεων (συγγενή, βαλβιδική, ρευματική, υπερτασική, στεφανιαία καρδιοπάθεια και μυοκαρδιοπάθεια). Η ΚΑ χαμηλής παροχής χαρακτηρίζεται από κλινικές ενδείξεις διαταραχής της περιφερικής κυκλοφορίας με αγγειοσύσπαση, ψυχρά ωχρά και μερικές φορές κυανωτικά άκρα. Σε προχωρημένες περιπτώσεις, καθώς μειώνεται ο όγκος παλμού η διαφορική πίεση μικραίνει<sup>42</sup>. Αντιθέτως, στην καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής παροχής τα άκρα είναι συνήθως ζεστά, υπεραιμικά και η διαφορική αρτηριακή πίεση αυξημένη ή τουλάχιστο φυσιολογική.

### **4. Οξεία / Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια**

Χαρακτηρίζεται από την ταχύτητα εγκατάστασης του συνδρόμου και ειδικότερα από το εάν έχει παρέλθει αρκετός ή μη χρόνος, ώστε να εμφανισθούν και να ενεργοποιηθούν οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί. Ωστόσο, πολλές φορές δεν υπάρχει σαφής διαφορά μεταξύ χρόνιας και οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, όπως π.χ. επί αρτηριακής υπέρτασης ή βαλβιδοπαθειών, όπου δίδεται ο χρόνος ανάπτυξης μηχανισμών και η θεραπευτική αντιμετώπιση των παθήσεων εμποδίζει την εμφάνιση

συμπτωμάτων. Η εμφάνιση, όμως, μιας αιφνίδιας διαταραχής, π.χ. αρρυθμία ή λοίμωξη είναι δυνατό να ευοδώσει την εμφάνιση οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.

## **5. Καρδιακή ανεπάρκεια νεογνών / βρεφών**

Οι εκδηλώσεις της διαφέρουν από τις γνωστές εκείνες των παιδιών και ενηλίκων. Χαρακτηρίζεται από ταχύπνοια, δυσκολίες στη σίτιση, αποτυχία αύξησης βάρους κ.λ.π.

## **ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ**

### **1. Συστολική ανεπάρκεια**

Είναι η συχνότερη μορφή χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας παρατηρούμενη στα 2/3 των ασθενών. Προεξάρχει η ελάττωση της συσταλτικότητας (κλάσμα εξώθησης συνήθως < 45%) και η αύξηση των διαστάσεων της αριστερής κοιλίας. Διαστολική δυσλειτουργία συνυπάρχει στην πλειονότητα των ασθενών.

Η αιτιοπαθογένεια της συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Η επικρατούσα αντίληψη είναι ότι πρόκειται για κλινική συνδρομή εμφανιζόμενη μετά από μυοκαρδιακή προσβολή (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου, μυοκαρδιακή βλάβη από ιούς ή τοξίνες, παρατεταμένη φόρτιση πίεσης ή όγκου κ.λ.π.), η οποία έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας και την ενεργοποίηση μηχανισμών, που αρχικά υποστηρίζουν και στη συνέχεια επιδεινώνουν την καρδιακή λειτουργία<sup>44</sup>.

1. Αιμοδυναμικές διαταραχές. Η ελάττωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας μετατοπίζει προς τα κάτω και δεξιά την καμπύλη Frank-Starling, η οποία απεικονίζει τη σχέση του όγκου παλμού με το προφορτίο (τελοδιαστολική τάση), όταν το μεταφόρτιο διατηρείται σταθερό<sup>45</sup>. Ως εκ τούτου, στη συστολική καρδιακή ανεπάρκεια η ικανότητα της καρδιάς να αυξάνει τον όγκο παλμού, όταν αυξάνεται το προφορτίο, είναι ελαττωμένη, με αποτέλεσμα την αδυναμία αύξησης της καρδιακής παροχής σε καταστάσεις με αύξηση της φλεβικής

επιστροφής, όπως η κατάκλιση ή η άσκηση. Η αδυναμία αυτή έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης στον αριστερό κόλπο, λόγω της επικοινωνίας μεταξύ κόλπου και κοιλίας κατά τη διάρκεια της διαστολής. Η αυξημένη πίεση του αριστερού κόλπου μεταβιβάζεται στις πνευμονικές φλέβες και στα πνευμονικά τριχοειδή. Όταν η υδροστατική πίεση στα πνευμονικά τριχοειδή υπερβεί την κολλοειδοσμητική πίεση, προκαλείται διήδρωση υγρού στον ενδιάμεσο ιστό. Όταν ο ρυθμός διήδρωσης του υγρού υπερβεί το ρυθμό απομάκρυνσής του από το λεμφικό σύστημα, εμφανίζεται διάμεσο οίδημα. Περαιτέρω αύξηση του ρυθμού διήδρωσης συνοδεύεται από έξοδο υγρού στις πνευμονικές κυψελίδες και πνευμονικό οίδημα.

2. Αντιρροπιστικοί μηχανισμοί. Οι μηχανισμοί που επεμβαίνουν για τον περιορισμό των προαναφερθεισών αιμοδυναμικών διαταραχών είναι κατά σειρά ενεργοποίησης οι εξής: α) Αύξηση της καρδιακής συχνότητας, β) Αύξηση της συσταλτικότητας, γ) Αύξηση του προφορτίου και του μεταφορτίου και δ) Αύξηση των συσταλτών στοιχείων. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4, τα κύρια σηματοδοτικά συστήματα, που ενέχονται στην ενεργοποίηση των προαναφερθέντων μηχανισμών, είναι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και το σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης.

**Πίνακας 4: Αντιρροπιστικοί μηχανισμοί και τα αντίστοιχα σηματοδοτικά συστήματα στη χρόνια συστολική καρδιακή ανεπάρκεια**

Αντιρροπιστικός μηχανισμός	Σηματοδοτικό σύστημα
Αύξηση καρδιακής συχνότητας	ΣΝΣ
Αύξηση συσταλτικότητας	ΣΝΣ
Αύξηση προφορτίου και μεταφορτίου	ΣΡΑΑ, ΣΝΣ,
Αύξηση συσταλτών στοιχείων	ΣΡΑΑ, ΣΝΣ, ενδοθηλίνη, κυτοκίνες

ΣΝΣ: Συμπαθητικό νευρικό σύστημα,

ΣΡΑΑ: Σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης

Για λόγους εποπτικών μπορεί να θεωρηθεί ότι η συστολική καρδιακή ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας διαδράμει στα εξής στάδια:

α) Αρχικό στάδιο

Χαρακτηρίζεται από τοπική αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) στην καρδιά, η ένταση της οποίας κάτω από φυσιολογικές συνθήκες ρυθμίζεται από τους καρωτιδικούς και καρδιοπνευμονικούς τασεϋποδοχείς και από το νατριοπεπτιδίο. Το τελευταίο, το οποίο εκκρίνεται από το κολπικό μυοκάρδιο, όταν αυξάνεται η τοιχωματική τάση, έχει αντιαδρενεργική, αγγειοδιασταλτική, διουρητική και νατριουρητική δράση<sup>46</sup>. Στο στάδιο αυτό, οι προκαλούμενες από το ΣΝΣ αύξηση της καρδιακής συχνότητας και ενίσχυση της λειτουργίας των άθικτων τμημάτων της καρδιάς αντιρροπούν για τη μυοκαρδιακή βλάβη και ο ασθενής παραμένει ασυμπτωματικός ή ολιγοσυμπτωματικός (αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια).

β) Ρήξη αντιρρόπησης

Η δράση του ΣΝΣ γενικεύεται λόγω της απευαισθητοποίησης των τασεϋποδοχέων του καρωτιδικού κόλπου και των καρδιοπνευμονικών τασεϋποδοχέων και της εξασθένησης της δράσης του νατριοπεπτιδίου. Επιπρόσθετα, δραστηριοποιείται το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)<sup>47</sup> και εμφανίζεται ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, χαρακτηριζόμενη από ελάττωση της σύνθεσης οξειδίου του αζώτου (NO) και αύξηση της σύνθεσης ενδοθηλίνης<sup>48</sup>. Τα προαναφερθέντα έχουν ως αποτέλεσμα την κατακράτηση νερού και νατρίου και την εμφάνιση αγγειοσύσπασης.

Η κατακράτηση νερού και νατρίου οφείλεται κυρίως στην αυξημένη δραστηριότητα του ΣΡΑΑ, απότοκο: α) πτώσης της πίεσης στο προσαγωγό αρτηριόλιο του νεφρού, β) αύξησης της δραστηριότητας των συμπαθητικών νέρων του νεφρού και γ) ελάττωσης της ποσότητας του Na<sup>+</sup> της διερχόμενης από την πυκνή θηλή του ουροφόρου σωληναρίου. Τα παραπάνω προκαλούν την απελευθέρωση ρενίνης από την παρασπειραματική συσκευή του νεφρού, η οποία δρα στη συνέχεια σε μια α<sub>2</sub>-σφαιρίνη του πλάσματος, ονομαζόμενη αγγειοτενσινογόνο, και προκαλεί το σχηματισμό ενός δεκαπεπτιδίου της αγγειοτενσίνης I. Η τελευταία μετατρέπεται από ένα ένζυμο ανευρισκόμενο

στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων (μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης, MEA) στο ενεργό οκταπεπτίδιο αγγειοτενσίνη II, το οποίο:

- Διεγείρει την έκκριση αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια, με αποτέλεσμα την κατακράτηση νερού και νατρίου και την αποβολή καλίου.
- Προκαλεί έντονη αγγειοσύσπαση.
- Διέρχεται τον αιμοεγκεφαλικό φραγμό και διεγείρει τα συμπαθητικά κέντρα.
- Αυξάνει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, ενισχύοντας το ρεύμα αβεστίου κατά τη διάρκεια της βραδείας αναπόλωσης (οροπέδιο) του δυναμικού ενέργειας και εμμέσως διεγείροντας το συμπαθητικό.
- Έχει μιτογόνο δράση.

Η αγγειοσύσπαση οφείλεται στη διέγερση των  $\alpha_1$ -αδρενεργικών υποδοχέων των αγγείων, στη δράση της αγγειοτενσίνης II και της ενδοθηλίνης, στην ελάττωση της σύνθεσης NO από το ενδοθήλιο και στον επαγόμενο από την αυξημένη δραστηριότητα του MEA αυξημένο καταβολισμό της βραδυκινίνης, ουσίας που προκαλεί αγγειοδιαστολή.

Η κατακράτηση νερού και νατρίου προκαλεί αύξηση του προφορτίου, ενώ η αγγειοσύσπαση προκαλεί αύξηση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας. Η αύξηση του προφορτίου έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της έντασης της συστολής στα άθικτα τμήματα του μυοκαρδίου σύμφωνα με το νόμο Frank-Starling, ενώ η αύξηση του μεταφορτίου συμβάλλει στη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης. Όμως, εκτός από τις προαναφερθείσες ευμενείς επιδράσεις, η παρατεταμένη αύξηση του προφορτίου και η αγγειοσύσπαση έχουν σημαντικές βλαπτικές επιδράσεις, όπως την υπέρμετρη αύξηση της διαστολικής τάσης του μυοκαρδιακού τοιχώματος, η οποία προκαλεί: α) μεταβολή του σχήματος και της γεωμετρίας της καρδιάς (δυσανάλογη διάταση, μεταβολή σχήματος σε σφαιρικό), β) υπενδοκάρδια ισχαιμία και γ) επιβάρυνση του καρδιακού μεταβολικού ισοζυγίου. Οι μεταβολικές διαταραχές οφείλονται τόσο σε αύξηση της μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου, η οποία είναι ανάλογη της μυοκαρδιακής τάσης, όσο και σε ελάττωση της στεφανιαίας ροής και της στεφανιαίας εφεδρείας. Τέλος, τόσο η αγγειοτενσίνη II, όσο και οι παραγόμενες

από τη διέγερση του συμπαθητικού κατεχολαμίνες, έχουν καρδιοτοξική δράση<sup>49</sup>.

Για να περιοριστεί η υπέρμετρη αύξηση της μυοκαρδιακής τάσης, το κοιλιακό τοίχωμα υπερτρέφεται λόγω ενεργοποίησης (πιθανώς από το ΣΝΣ, το ΣΡΑΑ και την ενδοθηλίνη) ειδικών ογκογονιδίων (c-fos, c-myc, c-jun κ.λ.π.), που διεγείρουν τη σύνθεση μυονηματίων και αυξάνουν το πάχος του μυοκαρδιακού τοιχώματος. Αποτέλεσμα της εν λόγω διαδικασίας είναι η ελάττωση της τάσης του μυοκαρδιακού τοιχώματος, σύμφωνα με το νόμο του Laplace (η μυοκαρδιακή τάση είναι αντίστροφα ανάλογη του πάχους), και ως εκ τούτου η ελάττωση της μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου. Αξίζει να σημειωθεί, όμως, ότι τα υπερτροφικά μυοκαρδιακά κύτταρα εμφανίζουν χαρακτηριστικά εμβρυϊκών κυττάρων, όπως αύξηση της έκφρασης του νατριοπεπτιδίου και ελάττωση της έκφρασης της ασβεστιοΑΤΡάσης του σαρκοπλασματικού δικτύου και της α-μυοσίνης των βαριών αλυσίδων. Πιθανολογείται ότι η εμφάνιση των παραπάνω χαρακτηριστικών εξυπηρετεί στην «οικονομικότερη» λειτουργία της καρδιάς.

Οι παρατηρούμενες στο στάδιο αυτό μεταβολές στις διαστάσεις, το σχήμα, το πάχος των τοιχωμάτων και της γονιδιακής έκφρασης της καρδιάς συνιστούν τη λεγόμενη αναδιαμόρφωση (remodeling), η οποία αποσκοπεί στη διατήρηση του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής. Όμως, η υπερτροφία και η συνδυασμένη διέγερση του ΣΝΣ και του ΣΡΑΑ προκαλούν απόπτωση (προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο) και ισχαιμική νέκρωση των μυοκαρδιακών κυττάρων, των οποίων οι αυξημένες ανάγκες σε οξυγόνο δεν ικανοποιούνται από ανάλογη αύξηση του αριθμού των τριχοειδών. Έτσι, ο αριθμός των μυοκαρδιακών κυττάρων προοδευτικά ελαττώνεται, η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας προοδευτικά επιδεινούνται, οι μεταβολικές ανάγκες των ιστών δεν ικανοποιούνται, η φλεβική πίεση πλήρωσης αυξάνεται και ο ασθενής γίνεται συμπτωματικός.

γ. Τελικό στάδιο

Χαρακτηρίζεται από την αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα του TNF-α (Tumor Necrosis Factor Alpha), μίας πρωτεΐνης που ανήκει στην κατηγορία των κυτοκινών, παράγεται κυρίως από ενεργοποιημένα μακροφάγα και είναι από

τους κύριους μεσολαβητές της ανοσο-αντίδρασης σε φλεγμονή. Ο TNF-α παράγεται και από μυοκαρδιακά κύτταρα μετά από την επίδραση εξωκυτταρίων ερεθισμάτων, όπως οι ενδοτοξίνες, η υποξία και η αύξηση της μηχανικής τάσης<sup>50</sup>. Η βιολογική δράση του TNF-α τροποποιείται από διαλυτούς υποδοχείς, οι οποίοι αντιστοιχούν στα κυκλοφορούντα στο πλάσμα εξωκυττάρια τμήματα των μεμβρανικών υποδοχέων του TNF-α. Ο TNF-α έχει ενοχοποιηθεί για την εμφανιζόμενη στο τελικό στάδιο της καρδιακής ανεπάρκειας καρδιακή καχεξία, ένα σύνδρομο χαρακτηριζόμενο από μεγάλη ελάττωση της άλιπης μάζας σώματος, ανορεξία και βιοχημικές διαταραχές ενδεικτικές κακής θρέψης (αναιμία, υπολευκωματιναιμία, λευκοπενία και υποχοληστερολαιμία). Προκαλεί, επίσης, απόπτωση και έχει αρνητική ινóτροπη δράση τόσο άμεση, όσο και έμμεση. Η τελευταία οφείλεται στην επαγόμενη από τον TNF-α σύνθεση στα μυοκαρδιακά κύτταρα μεγάλων ποσοτήτων NO, η οποία προκαλεί σημαντική οξειδωτική βλάβη.

Η σκοπιμότητα της αύξησης του TNF-α στα τελικά στάδια της καρδιακής ανεπάρκειας δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί. Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι γίνεται στα πλαίσια ενός προγράμματος αυτοκαταστροφής της καρδιάς, η περαιτέρω λειτουργία της οποίας είναι ενεργειακά ανέφικτη.

#### δ. Θάνατος

Οφείλεται σε επιδείνωση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε επίπεδα μη συμβατά με τη ζωή ή είναι αιφνίδιος. Ο αιφνίδιος θάνατος ενοχοποιείται για το 30% - 70% των θανάτων στην καρδιακή ανεπάρκεια και οφείλεται σε ταχυαρρυθμία (συνήθως κοιλιακή ταχυκαρδία ή μαρμαρυγή) ή βραδυαρρυθμία (συνήθως βραδυκαρδία με ηλεκτρομηχανικό διαχωρισμό).

## 2. Διαστολική ανεπάρκεια

Ανευρίσκεται στο 30% - 40% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Οφείλεται σε διαταραχές στην πλήρωση της αριστερής κοιλίας, προκαλούμενες από παθήσεις με διαστολική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας, στένωση της μιτροειδούς ή παθήσεις του περικαρδίου. Η συστολική λειτουργία της αριστερής

κοιλίας διατηρείται σε φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα και η διέγερση του ΣΝΣ, καθώς επίσης του συστήματος ΣΡΑΑ, είναι περιορισμένη<sup>43</sup>.

- Αιμοδυναμικές διαταραχές. Στη στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας η διαστολική σχέση πίεσης – όγκου της αριστερής κοιλίας είναι φυσιολογική. Αντίθετα, στους ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας (π.χ. υπερτροφία), η καμπύλη που περιγράφει τη διαστολική σχέση πίεσης – όγκου μετατοπίζεται προς τα άνω και αριστερά λόγω της ελαττωμένης μυοκαρδιακής ενδοτικότητας και, συνεπώς, μια μικρή αύξηση του όγκου ( $\Delta V$ ) συνοδεύεται από δυσανάλογη αύξηση της πίεσης ( $\Delta P$ ). Αυτό δε συμβαίνει σε περιπτώσεις διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας οφειλόμενης σε εξωτερικό περιορισμό (π.χ. περικαρδιακή συμπίεση), όπου παρατηρείται παράλληλη μετατόπιση της διαστολικής καμπύλης πίεσης – όγκου προς τα πάνω, με αποτέλεσμα μια αύξηση του όγκου ( $\Delta V$ ) να συνοδεύεται από ανάλογη αύξηση της πίεσης ( $\Delta P$ )<sup>43</sup>.

Οι προκαλούμενες στη διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια διαταραχές στην πνευμονική κυκλοφορία οφείλονται στην αύξηση της διαστολικής πίεσης στην αριστερή κοιλία και είναι παρόμοιες με εκείνες της συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας.

## **ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

### **1. Γενικά Στοιχεία**

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα παίζει ένα κεντρικό ρόλο στη φυσιολογία του καρδιαγγειακού συστήματος εκκρίνοντας ενδογενείς ορμόνες που πρωτογενώς δρουν σε μια οικογένεια κυτταρικών υποδοχέων γνωστών ως 7-διαμεμβρανικών ή επταελικών υποδοχέων. Ενεργοποίηση αυτών των επταελικών υποδοχέων μεταφέρει εξωκυτταρικά ερεθίσματα διαμέσου της επιφανείας του κυττάρου σε διαμεσολαβητές που οδηγούν σε κυτταρικές διαδικασίες. Σε ένα γεγονός, όπως η αιφνίδια μείωση της μυοκαρδιακής συσταλτικότητας, αυξάνεται η δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος, ως ο πιο σημαντικός αντισταθμιστικός μηχανισμός υποστήριξης του καρδιαγγειακού συστήματος. Η δραστηριότητα αυτή του συμπαθητικού οδηγεί σε μια ποικιλία αλλαγών, όπως η αύξηση της καρδιακής συχνότητας, της καρδιακής συσταλτικότητας



και της φλεβικής επαναφοράς που αποσκοπούν στην αποκατάσταση και διατήρηση της καρδιακής παροχής.

Στην προσπάθεια διατήρησης της αρτηριακής πίεσης, ώστε να εξασφαλισθεί η αιμάτωση των ζωτικών οργάνων σε ικανοποιητικό βαθμό, γίνεται περιφερική αγγειοσύσπαση, ενώ ο ενδοαγγειακός όγκος αυξάνεται λόγω και της αυξημένης νεφρικής κατακράτησης νατρίου και νερού. Αν και αναγκαίες σε πρώτη φάση αυτές οι προσαρμοστικές αλλαγές, είναι σε χρόνια φάση επιβλαβείς για το καρδιαγγειακό σύστημα. Η αγγειοσύσπαση, η κατακράτηση άλατος και ύδατος, η αύξηση της καρδιακής συχνότητας και συσταλτικότητας οδηγεί σε αύξηση της τοιχωματικής τάσης (wall stress), της κατανάλωσης οξυγόνου και των ενεργειακών απαιτήσεων. Η χρονίως αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα μπορεί, επίσης, να προκαλέσει αρρυθμίες, απευαισθητοποίηση της οδού των προσυναπτικών β-υποδοχέων και ενεργοποίηση άλλων νευροορμονικών συστημάτων (π.χ. του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης), τα οποία μπορεί να ασκούν και τα ίδια αρνητικές δράσεις. Η παρατεταμένη έκθεση στη νορεπινεφρίνη μπορεί να συμμετέχει στην πρόοδο της νόσου δρώντας απευθείας στο μυοκάρδιο, τροποποιώντας τον κυτταρικό φαινότυπο και προκαλώντας θάνατο του κυττάρου<sup>51</sup>.

Η ισορροπία μεταξύ των προσαρμοστικών μηχανισμών και των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων από τη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος είναι το κεντρικό σημείο στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας.

## **2. Ρύθμιση του συμπαθητικού συστήματος στην καρδιακή ανεπάρκεια**

Η δραστηριότητα του συμπαθητικού, όπως μετριέται με αύξηση της κυκλοφορούσας νοραδρεναλίνης πλάσματος, είναι αυξημένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και συνδέεται με τη βαρύτητα της νόσου και την πρόγνωση<sup>52</sup>. Εκτός από την αύξηση της νοραδρεναλίνης πλάσματος, η δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος εκφράζεται και με την αύξηση και έκκριση κατεχολαμινών στα ούρα και την ηλεκτρική δραστηριότητα των σκελετικών μυών<sup>52,53,54</sup>. Σημειώνεται ότι η νοραδρεναλίνη πλάσματος είναι αυξημένη σε ασθενείς μικρής ή ασυμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας, στην οποία υπάρχει μικρή ή καθόλου αύξηση των επιπέδων της ρενίνης<sup>55</sup>. Τα επίπεδα της κυκλοφορούσας νοραδρεναλίνης, ενώ αντανακλούν στη

συνολική συστηματική δραστηριότητα, δεν αντιστοιχούν στο επίπεδο της δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος στην καρδιά. Απευθείας μέτρηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος στην καρδιά δεν είναι δυνατή σε ασθενείς. Ωστόσο, η κλίση της νοραδρεναλίνης πλάσματος μεταξύ αορτής – στεφανιαίου κόλπου αυξάνεται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια<sup>56</sup>, υποδηλώνοντας μια αύξηση της κάθαρσης νοραδρεναλίνης από την καρδιά.

Μελέτες που χρησιμοποιούν ως ιχνηθέτες <sup>3</sup>H-Nοραδρεναλίνη, για να μετρήσουν την κάθαρση νοραδρεναλίνης, προσέθεσαν σημαντικές πληροφορίες για τη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος στην καρδιά. Αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι η κάθαρση νοραδρεναλίνης αυξάνεται στην καρδιά ασθενών με πιο σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια<sup>57,58</sup>. Η κάθαρση νοραδρεναλίνης στην καρδιά αυξάνεται ακόμα και σε ασθενείς με ελάχιστα συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ δεν υπάρχει αύξηση της ολικής κάθαρσης νοραδρεναλίνης<sup>59</sup> σ' αυτούς τους ασθενείς, πράγμα που σημαίνει ότι ενδεχομένως από νωρίς στην καρδιακή ανεπάρκεια υπάρχει εκλεκτική δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Μια αύξηση της καρδιακής κάθαρσης μπορεί να αντανακλά μια αύξηση της απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης, μια μείωση της επαναπρόσληψης ή και τα δύο<sup>58</sup>. Σε μια μελέτη<sup>60</sup> ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, η καρδιακή κάθαρση νοραδρεναλίνης και η παραγόμενη Διυδροφυφαινυλαλανίνη (DOPA) ήταν οκτώ και δύο φορές αντίστοιχα, αυξημένη και ενώ η παραγωγή νοραδρεναλίνης παρέμεινε αναλλοίωτη. Η εξωγενής ροή διυδροξυφενυλογλυκόλης (DHPG), η οποία αντανακλά την επαναπρόσληψη της Νοραδρεναλίνης από το νευρώνα και το διαμεμβρανικό μεταβολισμό της νοραδρεναλίνης, ήταν παρόμοια σε φυσιολογικούς και σε ασθενείς και ήταν μειωμένη κατά συγκρίσιμο βαθμό με την δεσιπραμίνη που αναστέλει την επαναπρόσληψη ΝΑ από το νευρώνα, πράγμα που υποδηλώνει ότι η επαναπρόσληψη νοραδρεναλίνης δεν επηρεάζεται. Μια άλλη μελέτη, που έδειξε μείωση στην επαναπρόσληψη νοραδρεναλίνης<sup>61</sup>, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι, αν και η αυξημένη παραγωγή είναι ο κύριος μηχανισμός της αύξησης νοραδρεναλίνης, η μειωμένη επαναπρόσληψη ενδεχομένως συμμετέχει ειδικά σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια<sup>58</sup>. Ο μηχανισμός που είναι υπεύθυνος για την αύξηση της νευρικής απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος και μπορεί να

περιλαμβάνει αντανακλαστικούς μηχανισμούς ή/και τη προσυναπτική διευκόλυνση έκκρισης νοραδρεναλίνης.

### 3. Επηρεασμένη λειτουργικότητα των μηχανοϋποδοχέων

Η λειτουργία των μηχανοϋποδοχέων είναι μη φυσιολογική και σε πειραματικά μοντέλα, αλλά και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια<sup>62</sup>. Αυξήσεις στην μέση αρτηριακή πίεση, στην πίεση παλμού ή αύξηση στην πίεση των κόλπων και στην πίεση πλήρωσης ή στην τελοδιαστολική πίεση φυσιολογικά προκαλούν ενεργοποίηση των καρδιοπνευμονικών και αρτηριακών μηχανοϋποδοχέων που αναστέλλουν την εξωγενή ροή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και αυξάνουν τη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού. Η ευαισθησία των μηχανοϋποδοχέων αμβλύνεται σε πειραματικά μοντέλα και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια<sup>62-65</sup>. Αντίθετα, η απόσυρση του συμπαθητικού τόνου, που συνήθως ακολουθεί την έγχυση ενός αγγειοσυσπαστικού (π.χ. φαινοεπινεφρίνη), εξασθενεί.

Η ευαισθησία των μηχανοϋποδοχέων μπορεί να ποσοτικοποιηθεί, μετρώντας τις σχετικές αλλαγές του καρδιακού ρυθμού (R-R διάστημα) και της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια έγχυσης φαινοεπινεφρίνης, που σε φυσιολογικά άτομα προκαλεί περίπου 10 ms αύξηση στο R-R διάστημα για κάθε αύξηση 1 mmHg στην αρτηριακή πίεση. Σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, αυτή η αύξηση μειώνεται δραστικά στο επίπεδο των 2 ms/mmHg. Η καρδιακή μεταμόσχευση προκαλεί φυσιολογικοποίηση της λειτουργίας των υποδοχέων<sup>66</sup>. Αυτό δείχνει ότι η δυσλειτουργία των υποδοχέων είναι δευτερογενής λόγω της καρδιακής λειτουργίας και όχι βλάβη αυτών των ιδίων των υποδοχέων. Σημαντικό επακόλουθο της μειωμένης ευαισθησίας των υποδοχέων είναι η αυξημένη εξωγενής «απρόσφορη» δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος, σε σχέση με το επίπεδο της καρδιακής λειτουργικότητας.

Η κυτταρική βάση της δυσλειτουργίας των μηχανοϋποδοχέων δεν είναι γνωστή, αλλά είναι πιθανόν να περιλαμβάνει ένα μεγάλο αριθμό παραγόντων, όπως οι μηχανικές εναλλαγές του περιβάλλοντος των υποδοχέων (όπως π.χ. το τοίχωμα των αγγείων, μυοκάρδιο), κάποιες αλλαγές των αντανακλαστικών οδών των μηχανοϋποδοχέων σε εγκεφαλικό επίπεδο ή αλλαγή της βιοχημικής λειτουργίας των μηχανοϋποδοχέων, όπως στη δραστηριότητα της  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ATPάσης<sup>63</sup>. Πειραματικά η

χορήγηση δακτυλίτιδας και χαμηλού διαλύματος  $K^+$  σε μεμονωμένους μηχανοϋποδοχείς βελτιώνει περιοδικά την ευαισθησία τους<sup>64</sup>, υποθέτοντας ότι η αυξημένη δραστηριότητα της  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $K^+ATPάσης$  μπορεί να οδηγεί σε μειωμένη ευαισθησία των μηχανοϋποδοχέων. Ομοίως, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η ενδοφλέβια χορήγηση δακτυλίτιδος βελτιώνει τη δραστηριότητα των μηχανοϋποδοχέων και τη συμπαθητική δραστηριότητα των σκελετικών μυών<sup>67</sup>.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η κάθαρση νοραδρεναλίνης αυξάνεται αναλογικά σε ασθενείς με δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια<sup>68</sup>, ενώ πιθανολογείται ότι η αύξηση της πίεσης ενσφήνωσης διεγείρει την αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Σε αντίθεση με τους αρτηριακούς μηχανοϋποδοχείς, η αποτελεσματικότητα της χαμηλής πίεσης καρδιακών υποδοχέων φαίνεται να διατηρείται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και θα μπορούσε, αντισταθμιστικά, να μειώσει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού, παρά να οδηγήσει σε αύξηση της δραστηριότητάς του ως αποτέλεσμα των υψηλών πιέσεων πλήρωσης<sup>69</sup>.

#### **4. Περιφερική απελευθέρωση νοραδρεναλίνης**

Η νοραδρεναλίνη αποθηκεύεται σε κοκκία στις απολήξεις, ενώ η εξωκυττάρωση διεγείρεται από την αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου που ακολουθεί την εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης. Η ποσότητα της απελευθέρωσης της νοραδρεναλίνης, ως αποτέλεσμα της διέγερσης του κυττάρου, μπορεί να επηρεασθεί από μια ποικιλία ορμονών και ουσιών που δρουν σε ειδικούς υποδοχείς που βρίσκονται στην απόληξη του νευρικού κυττάρου<sup>70</sup>. Με τον μηχανισμό αυτό, η διέγερση των προσυναπτικών  $\alpha_2$  αδρενεργικών υποδοχέων μειώνει την αύξηση της απελευθέρωσης της νοραδρεναλίνης. Σε ανθρώπους, η χορήγηση ενός μη εκλεκτικού αδρενεργικού ανταγωνιστή, της φαιντολαμίνης, που αναστέλλει τους προσυναπτικούς  $\alpha_2$  υποδοχείς, αυξάνει την έκκριση νοραδρεναλίνης στο βραχίονα<sup>72</sup> και την καρδιά<sup>73</sup>. Αντιθέτως, η διέγερση των  $\beta_2$  αδρενεργικών υποδοχέων αυξάνει την κάθαρση νοραδρεναλίνης από την καρδιά<sup>7,74</sup>.

Η χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου και των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης μπορεί να μειώσει την απελευθέρωση της αδρεναλίνης, μειώνοντας την διαθεσιμότητα της νοραδρεναλίνης στο συνοπτικό χάσμα. Αντίθετα, αύξηση της

διαθεσιμότητας νοραδρεναλίνης στο προσυναπτικό τμήμα του νευρώνα μπορεί να διεγείρει επιπρόσθετη αύξηση της απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης. Στην καρδιά ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια η νοραδρεναλίνη μπορεί να απελευθερώνεται και από εξωνευρικές πηγές<sup>75</sup>.

## **5. Νευρωνικές αποθήκες νοραδρεναλίνης**

Τα νευρικά κύτταρα (νευρώνες) του αδρενεργικού συστήματος προσλαμβάνουν τυροσίνη που μεταβολίζεται από μια σειρά ενζύμων (Τυροσίνη υδροξυλάση, αμινοξυδεκαρβοξυλάση και ντοπαμίνη – β – υδροξυλάση), ώστε να σχηματιστεί η νοραδρεναλίνη<sup>76</sup>. Η περισσότερη από την νοραδρεναλίνη που απελευθερώνεται από τη νευρική σύναψη συνδέεται από στον μετασυναπτικό νευρώνα και σε ένα μικρότερο βαθμό σε εξωνευρικούς ιστούς (π.χ. ενδοθήλια κύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα). Η νοραδρεναλίνη που επαναρροφάται μπορεί να αποθηκευθεί σε κυστίδια για μια μελλοντική απελευθέρωση ή μετατρέπεται σε μεταβολίτες που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία.

Όπως προαναφέρθηκε, η μείωση στην πρόσληψη νοραδρεναλίνης από τους νευρώνες του συμπαθητικού μπορεί να συμμετέχει στην αυξημένη κάθαρση νοραδρεναλίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια<sup>58</sup>. Είναι γνωστό, από παλαιές μελέτες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σε μελέτες με ζώα, ότι η συγκέντρωση νοραδρεναλίνης μειώνεται στο μυοκάρδιο<sup>51,76</sup>. Η έκπλυση της νοραδρεναλίνης στην καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να αντιστοιχεί σε μειονεκτήματα στη σύνθεση νοραδρεναλίνης<sup>76</sup> ή μείωση επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης<sup>61</sup>.

## **6. Μετασυναπτική ρύθμιση της αδρενεργικής αντίδρασης**

Η β-αδρενεργική ανταπόκριση μειώνεται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ένα φαινόμενο που ονομάζεται απευαισθητοποίηση. Οι in vitro μελέτες μυοκαρδίου, που πάρθηκε από ασθενείς με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια την ώρα της μεταμόσχευσης, έδειξαν φυσιολογική συσταλτική ανταπόκριση στο ενδοκυττάριο ασβέστιο αλλά σημαντικά εξασθενημένη αντίδραση στους β-αγωνιστές<sup>77</sup>. Η θετική ινοτρόπη ανταπόκριση σε ενδοστεφανιαία χορήγηση δοβουταμίνης μειώθηκε σημαντικά<sup>78</sup>. Ομοίως, μειώθηκε η χρονοτρόπη ανταπόκριση στον β αδρενεργικό

αγωνιστή (ισοπροτερενολόνης) ή στην άσκηση<sup>79</sup>. Η καρδιακή συχνότητα είναι κυρίως καθοριστική της αύξησης της καρδιακής παροχής που συμβαίνει στην άσκηση και αυτό μπορεί να είναι ο κυρίαρχος τρόπος με τον οποίο η δυσλειτουργία των β αδρενεργικών υποδοχέων επηρεάζει τη φυσιολογία των ασθενών με ΚΑ.

Ο βαθμός εξασθένησης της ινοτρόπης και χρονοτρόπης ανταπόκρισης της β-αδρενεργικής διέγερσης σχετίζεται αντιστρόφως με την συγκέντρωση της νοραδρεναλίνης πλάσματος<sup>78,79</sup>. Αντίθετα, η ανταπόκριση της ισοογκοτικής χάλασης στη διέγερση των β-αδρενεργικών υποδοχέων διατηρείται ακόμα και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου<sup>79</sup>. Πολλοί μηχανισμοί μπορεί να συμμετέχουν στην μείωση της β αδρενεργικής ανταπόκρισης στην καρδιακή ανεπάρκεια (πίνακας 5).

**Πίνακας 5: Δυναμικοί μηχανισμοί μείωσης της β-αδρενεργικής ανταπόκρισης στην καρδιακή ανεπάρκεια**

1. Κατιούσα ρύθμιση των β1-αδρενεργικών υποδοχέων
2. Αποσύζευξη των β1-αδρενεργικών υποδοχέων
3. Αποσύζευξη των β2-αδρενεργικών υποδοχέων
4. Αύξηση της δραστηριότητας της β-αδρενεργικής κινάσης
5. Αύξηση της δραστηριότητας της Gi
6. Μείωση της δραστηριότητας της αδενοκυκλάσης
7. Αύξηση του νιτρικού οξειδίου

Bristow MR et al Circ 1990, 82 (Suppl 2): 112-125

**7. Βιολογία επταελικών υποδοχέων**

Οι αδρενεργικοί υποδοχείς ανήκουν σε μια μεγάλη υπεροικογένεια υποδοχέων γνωστών ως 7 διαμεμβρανικοί ή επταελικοί υποδοχείς. Δύο κατηγορίες αδρενεργικών υποδοχέων α και β έχουν περιγραφεί και, αν και οι δύο διεγείρονται από την νορεπινεφρίνη και την επινεφρίνη. Η κυτταρική ανταπόκριση διαμεσολαβείται από διαφορετικές κυτταρικούς οδούς. Υπάρχουν τρεις γνωστοί υπότυποι β υποδοχέων (β1, β2 και β3), όλοι από τους οποίους εκφράζονται στην καρδιά<sup>81</sup>, υπάρχουν όμως διαφορές κατανομής στα διαφορετικά είδη<sup>82</sup>. Οι β1 είναι οι πιο πολλοί.

Η διέγερση όλων των τύπων αδρενεργικών υποδοχέων οδηγεί στη ενεργοποίηση των δεύτερων αγγελιοφόρων μέσω των G πρωτεϊνών και/ή της ενεργοποίησης των ιοντικών διαύλων. Γι' αυτό, αυτοί αναφέρονται ως οι συνδεδεμένοι με τις G-πρωτεΐνες υποδοχείς (GPCRs). Η διέγερση του υποδοχέα διαμορφώνει αλλαγή του μορίου με αλληλεπίδραση των αλύσεων του υποδοχέα, με αποτέλεσμα το διαχωρισμό της τριμερούς G πρωτεΐνης σε  $G_\alpha$  και  $G_\beta\gamma$  υπομονάδες και την ενεργοποίηση της. Η  $G_\alpha$  υπομονάδα και το  $G_\beta\gamma$  διμερές διευρύνουν και επιταχύνουν ενδοκυττάρια σήματα. Όλοι οι γνωστοί  $\beta$  υπότυποι συνδέονται με την  $G_s$  πρωτεΐνη και διεγείρουν την αδενοκυκλάση προκαλώντας την αύξηση της κυκλικής μονοφοσφορικής αδενοσίνης (cAMP) και ακολούθως τη διέγερση της πρωτεϊνικής κινάσης PKA<sup>83</sup>. Η διέγερση της PKA είναι ένα κρίσιμο βήμα στη διαμεσολάβηση της συστολής διαμέσου της φωσφορυλίωσης του L-τύπου των διαύλων ασβεστίου και της ρύθμιση του εσωτρόπου ρεύματος ασβεστίου. Δημιουργεί ένα εσώτροπο ρεύμα ασβεστίου και διευκολύνει στη συνέχεια την επαναπρόσληψη του<sup>82</sup> από το σαρκοπλασματικό δίκτυο. Επιπροσθέτως, εκτός από την  $G_s$ , οι  $\beta_2$  αδρενεργικοί υποδοχείς μπορούν να συνδεθούν με την  $G_i$  και *in vitro*<sup>84</sup> και *in vivo*<sup>82,85,86</sup>.

Η βιολογική συμπεριφορά αυτών των υποδοχέων, όπως περιγράφηκε, εξηγεί γιατί αναπτύχθηκε ένας υψηλά ρυθμιζόμενος μηχανισμός για τον τερματισμό του σήματος<sup>87</sup>. Η γρήγορη απενεργοποίηση των υποδοχέων στη συμπαθητική διέγερση (μέσα σε δευτερόλεπτα ή λεπτά) εξαρτάται από τη φωσφορολίωση των υποδοχέων και οφείλεται στην αποσύζευξη των υποδοχέων από την υπεύθυνη G-πρωτεΐνη. Ένας μηχανισμός βραδείας απευαισθητοποίησης (ώρες ή μέρες) είναι η κατιούσα ρύθμιση (down regulation)<sup>87</sup>. Σ' αυτήν την περίπτωση υπάρχει μια μείωση στη σύνθεση των υποδοχέων, μια αποσταθεροποίηση του m-RNA αγγελιοφόρου του υποδοχέα ή μια αύξηση στη διάσπαση του υποδοχέα, με τελικό αποτέλεσμα την απώλεια των κυτταρικών υποδοχέων επιφάνειας<sup>88,89</sup>.

Η διαδικασία της απευαισθητοποίησης κατιούσας ρύθμισης (down regulation) ξεκινά από μια φωσφορυλίωση που προκαλεί την αποσύνδεση του υποδοχέα από το αντίστοιχο σύστημα μετάδοσης ενδοκυτταρικών σημάτων των G-πρωτεϊνών και μ' αυτόν τον τρόπο αυξάνεται η διαθεσιμότητα του υποδοχέα για τις πρωτεΐνες της κυτοσόλης, γνωστές ως β-αρρεστίνες<sup>87</sup>. Εάν η β-αρρεστίνη συνδεθεί με τον υποδοχέα, όχι μόνο απαγορεύει τη σύζευξη των G πρωτεϊνών αλλά οδηγεί τον  $\beta$  υποδοχέα σε

ενδοκύττωση<sup>90</sup> και δρα σαν ανάχωμα για επιπλέον συναρμολόγηση του πολύπλοκου καταρράκτη σηματοδότησης, όπως η οδός της διέγερσης – της μιτωτικής ενεργού – πρωτεϊνικής κινάσης<sup>91</sup>. Μόλις ο υποδοχέας εσωτερικευτεί, γίνεται στόχος σε ενδοκυττάρια διαμερίσματα, όπου μπορεί να αποφωσφορυλιποιηθεί, και να ανακυκλωθεί στην πλασματική μεμβράνη (πρώιμη ενσωμάτωση) ή να οδηγηθεί στη διαδικασία αποδόμησης (καθυστερημένη ενσωμάτωση). Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέροντα τα υπάρχοντα δεδομένα που στοιχειοθετούν την υπόθεση ότι η διαδικασία εσωτερίκευσης των β αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί να είναι παθολογική, γιατί διεγείρονται σήματα αρχίζοντας από τους εσωτερικευμένους υποδοχείς που απευθείας διεγείρουν αποπροσαρμοστικούς μηχανισμούς<sup>93,94</sup>. Έτσι, οι στρατηγικές επαναδιανομής μπορεί να έχουν ευεργετικές δράσεις στα ανεπαρκούντα μυοκύτταρα<sup>92,94</sup>.

Η φωσφορυλίωση των β αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί να επιτυγχάνεται είτε με την κινάση του δεύτερου αγγελιοφόρου (για παράδειγμα πρωτεϊνική κινάση A ή πρωτεϊνική κινάση C) σε μια διαδικασία γνωστή ως ετερόλογη απευαισθητοποίηση ή μη αγωνιστική – ειδική απευαισθητοποίηση, είτε με τη συνδεδεμένη με την G πρωτεϊνική κινάση του υποδοχέα (GRKs)<sup>87</sup>. Η β αδρενεργική κινάση του υποδοχέα (B-ARK1), που είναι γνωστή τώρα σαν GRK2, έχει την πιο ευρεία κατανομή στην καρδιά. Μια σημαντική συνέταιρος για σύζευξη είναι η πολυλειτουργική ενζυμική φωσφοϊνοσιτιδική κινάση (PI3K). Η PI3K βρίσκεται συνδεδεμένη με το κυτοσολικό άκρο της GRK2 για να ελευθερώσει την Gβγ υπομονάδα από την ετερομετρική G πρωτεΐνη, διευκολύνοντας τον εντόπισμό της στην πλασματική μεμβράνη, όπου φωσφορυλιώνει τον β αγωνιστικό συνδεδεμένο υποδοχέα<sup>95</sup>. Ακολουθώντας τη διέγερση απελευθέρωσης της Gβγ υπομονάδας, η PIK3 χρησιμοποιείται στη διέγερση των β αδρενεργικών υποδοχέων μέσω της GRK2, όπου καταλύει την γένεση της D-3 φωσφοϊνοσιτιδίου που είναι απαραίτητη στην ενδοκύττωση του υποδοχέα.

Οι διεγερμένοι β αδρενεργικοί υποδοχείς επανανεώνουν την ικανότητά τους να ανταποκρίνονται μέσω μιας διαδικασίας επανευαισθητοποίησης, που φαίνεται ότι περιλαμβάνει εσωτερικοποίηση σε ενδοκυττάρια τμήματα όπου το αυτό περιβάλλον επιτρέπει την αποφωσφορυλίωση του υποδοχέα<sup>95,96</sup>. Πράγματι, όπως πρόσφατα αποδείχθηκε, συνεχή σταθερότητα μεταξύ εσωτερικοποίησης και επανακύκλωσης των β αδρενεργικών υποδοχέων στο σαρκεύημα υπάρχει in vivo κάτω από φυσιολογικές συνθήκες και μπορεί αυτή η διαδικασία να είναι υπεύθυνη για την



επανευαισθητοποίηση του υποδοχέα μετά από παρατεταμένη κατεχολαμινική έκθεση<sup>97</sup>. Παρέμβαση σε κυτταρικό επίπεδο που προκαλεί μια επιτάχυνση του κύκλου της αποφωσφορυλίωσης και ανακύκλωσης του υποδοχέα στην κυτταρική μεμβράνη μπορεί να αντιπροσωπεύει, πιθανώς, ιδανική θεραπευτική στρατηγική για φυσιολογικοποίηση της δραστηριότητας του β αδρενεργικού υποδοχέα.

## **8. Αλληλεπιδράσεις υποδοχέων**

Πολλές μελέτες σχεδιάστηκαν, για να διαλευκάνουν το ρόλο της πιθανής αλληλεπίδρασης πρωτεϊνών μεταξύ των υποδοχέων<sup>98,99</sup>. Υπάρχουν αποδείξεις ότι οι συνδεδεμένοι με τις G πρωτεΐνες αδρενεργικοί υποδοχείς υπάρχουν ως ομοιομερή και ετερομερή<sup>100,101</sup>. Ετερομερείς υποδοχείς παρουσιάζουν συχνά ιδιότητες που διαφέρουν από τους ανάλογους ομοιογενείς πληθυσμούς υποδοχέων και οδηγούν σε διπλή δράση. Αλληλεπιδράσεις μεταξύ μελών της ίδιας οικογένειας υποδοχέων μπορεί να συμβούν<sup>99,102</sup>. Αλληλεπιδράσεις μεταξύ μελών διαφορετικών οικογενειών υποδοχέων και μεταξύ ενδογενών β αδρενεργικών υποδοχέων και υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II έχουν περιγραφεί πρόσφατα<sup>99</sup> ότι συμβαίνουν στα μυοκαρδιακά κύτταρα. Ένα σημαντικό επακόλουθο αυτής της αλληλεπίδρασης ήταν ότι ο αποκλεισμός του συμπλέγματος ενός απ' τους δύο υποδοχείς ήταν ικανός να αναστείλει τη σημειοδότηση και την κυκλοφορία και των δύο υποδοχέων<sup>99</sup>. Έτσι, θεραπεία μυοκυττάρων με β-αναστολείς αναστέλλει πλήρως τη σύζευξη αγγειοτενσίνης / G πρωτεϊνών και τη συσταλτικότητα. Θεραπεία ποντικών με εκλεκτικό αποκλειστή του υποδοχέα αγγειοτενσίνης μειώνει την ανταπόκριση της καρδιακής συχνότητας στη β αδρενεργική διέγερση<sup>99,102</sup>.

## **9. Οι Β αδρενεργικοί υποδοχείς και η οδός του σήματος στη φυσιολογική καρδιά και στην καρδιακή ανεπάρκεια**

Γενετικές μελέτες με κατάλυση των υπόπτων γονιδίων και υπερέκφραση κάποιων άλλων σε ποντίκια αποσαφήνισε το ρόλο των ειδικών υποτόπων των β αδρενεργικών υποδοχέων στο καρδιακό σύστημα. Μελέτες για τον β1 αδρενεργικό υποδοχέα έδειξαν ότι είναι σημαντικός για την αναγκαία ενδομήτριο ανάπτυξη, αφού το

70% των ποντικών με έλλειψη του γονιδίου κωδικοποίησης του συγκεκριμένου υποδοχέα πέθαναν μέχρι το τελευταίο στάδιο της εμβρυϊκής ζωής<sup>103</sup>. Αν και οι β αδρενεργικοί υποδοχείς δε ρυθμίζουν την καρδιακή συχνότητα ηρεμίας, την αρτηριακή πίεση ή τον μεταβολικό ρυθμό<sup>103,104</sup>, παίζουν κυρίαρχο ρόλο μεσολαβώντας στην καρδιακή απάντηση της διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος. Η θετική χρονότροπη και ινότροπη απάντηση της καρδιάς στη διέγερση των κατεχολαμινών πραγματοποιείται, σχεδόν αποκλειστικά, μέσω των β1 αδρενεργικών υποδοχέων<sup>103,105</sup>. Η συμμετοχή της διέγερσης των β2 αδρενεργικών υποδοχέων στη συσταλτικότητα είναι λιγότερο ξεκάθαρη και εν πολλοίς διαφορετική στα διάφορα ήδη του ζωικού βασιλείου. Στον άνθρωπο φαίνεται να υπάρχει θετική ινότροπη δράση,<sup>106</sup> ενώ στα ποντίκια η συσταλτικότητα παραμένει αναλλοίωτη<sup>103,104</sup>. Οι β2 αδρενεργικοί υποδοχείς με την διέγερσή τους έχουν κυρίως αγγειοσυσπαστική δράση, ενώ δεν επηρεάζουν καθόλου την ανάπτυξη των εμβρύων και τη χρονόχρονη απάντηση<sup>107</sup>.

Η χρόνια αύξηση των κατεχολαμινών είναι υπεύθυνη για εκτεταμένες δυσλειτουργίες σημαντικότερες από τις οποίες είναι ο επηρεασμός της ικανότητας σύζευξης που έχουν οι β1 και β2 υποδοχείς με τις G πρωτεΐνες και η εκλεκτική κατιούσα ρύθμιση των β1 υποδοχέων.

Εκτεταμένη β1 διέγερση είναι γνωστό ότι έχει καταστροφικά αποτελέσματα στα μυοκύτταρα<sup>108</sup>. Πράγματι, υπερέκκριση των β1 αδρενεργικών υποδοχέων σε γενετικά μεταλλαγμένα ποντίκια έδειξε ότι προκαλούν υπερτροφία και διάμεση ίνωση στα νέα ζώα, ενώ με την πάροδο του χρόνου καρδιακή δυσλειτουργία<sup>109,110</sup>. Αιμοδυναμικές μελέτες σ' αυτά τα ποντίκια έδειξαν ότι, αν και η μέγιστη συσταλτικότητα και ο ρυθμός της ισοογκωτικής χάλασης κατ' αρχήν αυξήθηκε σε νεαρά ζώα, προοδευτικά και σταθερά επιδεινώθηκε η συστολή και η χάλαση της αριστερής κοιλίας<sup>111,112</sup>. Μελέτες σε γενετικά μεταλλαγμένα ζώα με υπερέκφραση της Gs πρωτεΐνης επιβεβαίωσαν ότι η αύξηση της οδού σήματος με β αδρενεργικούς υποδοχείς – Gs – αδενυκοκλάση αρχικά οδηγεί σε αύξηση της καρδιακής λειτουργίας αλλά είναι επιβλαβής σε βάθος χρόνου<sup>113</sup>. Έτσι, ενώ η συνεχής διέγερση των β1 υποδοχέων σε υγιές μυοκάρδιο είναι ξεκάθαρα καταστροφική. Παραμένει υπό διερεύνηση εάν η αποκατάσταση της σύζευξης των β1 υποδοχέων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι ευεργητική ή επιβλαβής.

Η απευαισθητοποίηση των β1 αδρενεργικών υποδοχέων σε μυοκύτταρα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια<sup>114</sup> αποδίδεται τουλάχιστον εν μέρει στη σημαντική

αύξηση του επιπέδου της β αδρενεργικής κινάσης. Έτσι, ενώ η αρχική υπόθεση ήταν ότι η κατιούσα ρύθμιση (down regulation) των β αδρενεργικών υποδοχέων είναι ωφέλιμη, γιατί προστατεύει τα μυοκύτταρα από την καταστροφική δράση των κατεχολαμινών, πολλά δεδομένα τελευταία συνηγορούν στο ότι η παθολογική ανταπόκριση της οδού του σήματος ξεκινά από την εσωτερικήευση των υποδοχέων<sup>87,93</sup>. Πράγματι, προλαμβάνοντας την εσωτερικήευση και τη χρόνια κατιούσα ρύθμιση (down regulation) των β αδρενεργικών υποδοχέων από τα υψηλά επίπεδα των κατεχολαμινών ή τη χρόνια αυξημένη αιμοδυναμική τάση, η αποκατάσταση φυσιολογικής β αδρενεργικής σύζευξης, όπως πρόσφατα είχε δημοσιευθεί, βελτιώνει την μακροπρόθεσμη καρδιακή λειτουργία και την επιβίωση σε μεγάλη ποικιλία ειδών και ζωικών μοντέλων<sup>87,92</sup>. Αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν ότι ανωμαλίες στην οδό σήματος των β-αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί πράγματι να συμβάλλουν στην καρδιακή δυσλειτουργία.

Αντιθέτως, με την αξιοσημείωτη μείωση των β1 υποδοχέων δεν υπάρχει σημαντική αλλαγή στα επίπεδα των β2 υποδοχέων στην καρδιακή ανεπάρκεια. Το αποτέλεσμα είναι μια αλλαγή στο πηλίκο β1/β2 αδρενεργικών υποδοχέων με μια πιθανή ανάληψη επιπλέον ρόλων από τους β2 υποδοχείς κάτω από καταστάσεις που η οδός των β1 υποδοχέων καταστέλλεται. Πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με το αν ο ρόλος των β2 αδρενεργικών υποδοχέων είναι ευεργετικός ή καταστροφικός κατά την καρδιακή υπερτροφία ή ανεπάρκεια<sup>108,115,116</sup>. Η σύζευξη των β2 αδρενεργικών υποδοχέων με την Gi (ανασταλτική) είναι πιθανό να παίζει ένα σημαντικό ρόλο στα ανεπαρκούντα μυοκύτταρα, ενώ το σύμπλεγμα β1/Gi μπορεί να δρα ενεργοποιώντας έναν αντιαποπτωτικό δρόμο κατά τη διάρκεια της υπερδιέγερσης των β1 υποδοχέων από κατεχολαμίνες<sup>117</sup>.

## **10. Αρνητικές δράσεις από την αδρενεργική διέγερση**

Η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μπορεί να προκαλέσει αρνητικά αποτελέσματα στη δομή και λειτουργία του μυοκαρδίου έμμεσα και άμεσα. Ο αυξημένος αρτηριακός και φλεβικός τόνος και η κατακράτηση ύδατος από τους νεφρούς οδηγούν σε αύξηση της τοιχωματικής τάσης στο μυοκάρδιο. Η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος μπορεί να ενεργοποιήσει και

άλλα συστήματα από το σύστημα της ρενίνης αγγειοτενσίνης, τα οποία από μόνα τους επιδεινώνουν τον αγγειακό τόνο, την κατακράτηση νερού και άλατος. Επιπρόσθετα, σ' αυτή την έμμεση δράση η νοραδρεναλίνη μπορεί απευθείας να επηρεάσει τη βιολογία του μυοκαρδίου μεσολαβώντας σε μια διαδικασία που ονομάζεται αναδιαμόρφωση.

Αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου λέγεται μια προοδευτική διαδικασία που οδηγεί σε αλλαγή στη δομή και τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας και τελικά στην καρδιακή ανεπάρκεια ως αποτέλεσμα ενός αρχικού ερεθίσματος, όπως π.χ. ένα έμφραγμα<sup>118</sup>. Η αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου περιλαμβάνει την υπερτροφία, την απόπτωση των μυοκυττάρων, την παλινδρόμηση των κυττάρων με έκφραση εμβρυϊκών φαινοτύπων και αλλαγές στη φύση του διάμεσου ιστού.

Η νοραδρεναλίνη μπορεί να συμμετέχει σε πολλές από αυτές τις αλλαγές με έμμεσο τρόπο διεγείροντας τους αδρενεργικούς υποδοχείς στα μυοκύτταρα και τους ινοβλάστες. Επιπλέον, πολλοί άλλοι παράγοντες, όπως η ενδοθηλίνη, οι κυτοκίνες της φλεγμονής, τα πεπτίδια των αυξημένων παραγόντων και το νιτρικό οξύ, παράγονται στο μυοκάρδιο και μπορεί να συμμετέχουν στην καρδιακή αναδιαμόρφωση<sup>49</sup>.

## **11. Μυοκαρδιακή υπερτροφία και εμβρυϊκός φαινότυπος**

Ένα κεντρικό χαρακτηριστικό στην καρδιακή αναδιαμόρφωση είναι μια αύξηση της μυοκαρδιακής μάζας διαμέσου υπερτροφίας απομεμονωμένων μυοκυττάρων. Πειραματικά κύτταρα *in vitro* απομεμονωμένων μυοκυττάρων από νεογνά ποντίκια έδειξαν ότι η νοραδρεναλίνη διεγείρει την ανάπτυξη μέσω αυξημένης σύνθεσης πρωτεϊνών<sup>119</sup>. Αυτή η παθολογική υπερτροφία προκαλείται πρωτογενώς με τη διέγερση των G πρωτεϊνών που συνδέονται με τους επταελικούς υποδοχείς<sup>98,120</sup>. Αυτή η δράση της νοραδρεναλίνης συνοδεύεται με επανέκφραση εμβρυϊκών γονιδίων, όπως του κολπικού νατριουριτικού πεπτιδίου και του γονιδίου της σκελετικής μυοσίνης, των βαρέων αλύσων, αλλά και αντισταθμιστικά με μείωση πολλών ενήλικων γονιδίων που είναι σημαντικά στο μηχανισμό της σύζευξης, όπως η  $\text{Ca}^{++}$ -ATPase (SERCA) του σαρκοπλασματικού δικτύου.

## 12. Μυοκυτταρική απόπτωση

Ο θάνατος των καρδιακών μυοκυττάρων με απόπτωση, ο προγραμματισμένος δηλαδή κυτταρικός θάνατος, φαίνεται να συμμετέχει στην παθολογική αναδιαμόρφωση<sup>121</sup>. Απόπτωση είναι μια υψηλής ρύθμισης ακολουθία γεγονότων, ενεργειακά και βιοχημικά εξαρτώμενων, που καθοδηγούνται από ένα γενετικό πρόγραμμα. Αν και θεωρείται ότι η απόπτωση δεν συμβαίνει σε τελικώς διαφοροποιημένα καρδιακά μυοκύτταρα, είναι τώρα εμφανές ότι η απόπτωση είναι παρούσα στο μυοκάρδιο ασθενών με τελικού σταδίου διατακτική μυοκαρδιοπάθεια<sup>122,123</sup>. Αν και δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο το αποτέλεσμα αυτών των παρατηρήσεων, είναι αποδεκτό ότι συνεχιζόμενη απώλεια ζώντων μυοκυττάρων συμβάλλει σε προοδευτική μυοκαρδιακή ανεπάρκεια.

Τα υψηλά επίπεδα νοραδρεναλίνης είναι τοξικά για τα καρδιακά μυοκύτταρα<sup>124</sup>. Πολλοί μηχανισμοί έχουν πιθανολογηθεί, περιλαμβανομένων της υποξίας, της αυξημένης σαρκοπλασματικής διαπερατότητας, της υπερφόρτωσης ασβεστίου, της αυξημένης διέγερσης του cAMP, της διέγερσης των β αδρενεργικών υποδοχέων και της παραγωγής οξειδωμένων μεταβολιτών των κατεχολαμινών<sup>125,126</sup>. Μια απευθείας τοξική δράση μέσω διέγερσης των υποδοχέων έχει προταθεί από το Mann et al<sup>127</sup> που δημοσίευσε ότι έκθεση σε νοραδρεναλίνη ήταν τοξική για τα ενήλικα καρδιακά μυοκύτταρα in vitro και ότι το τοξικό αποτέλεσμα σχεδόν εξολοκλήρου εξαφανίστηκε με τη χορήγηση του β-αναστολέως. Πολλές μελέτες τους έδειξαν ότι τα τοξικά αποτελέσματα της διέγερσης των β αδρενεργικών υποδοχέων προκαλούνται τουλάχιστον εν μέρει από την απόπτωση. Καλλιέργειες ενήλικων καρδιακών μυοκυττάρων από ποντίκια έδειξαν ότι έκθεση σε νοραδρεναλίνη για 24 ώρες διεγείρουν το ρυθμό απόπτωσης<sup>128</sup>. Σε αυτά τα κύτταρα η απόπτωση, που διεγείρεται από τη νοραδρεναλίνη, αναστέλλεται από το β – ανταγωνιστή προπανόλη, προκαλείται από την ισοπροτερενολόνη και εξαφανίζεται από τον αναστολέα H -89 της πρωτεϊνικής κινάσης PKA. Σε συμφωνία με αυτά τα in vitro πειράματα φάνηκε ότι σε γενετικά μεταλλαγμένους επίμυες με υπερέκκριση της Gsa υπομονάδας στο μυοκάρδιο αναπτύχθηκε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια σε συνδυασμό με απόπτωση<sup>129</sup>.

### 13. Διάμεσος ιστός

Σχετικά λίγα είναι γνωστά για τη δράση της νοραδρεναλίνης στο διάμεσο ιστό. Στα καρδιακά μυοκύτταρα από νεογνική καρδιά ποντικού, ωστόσο, η νοραδρεναλίνη διεγείρει την έκφραση του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα (TGF-β), ένα σημαντικό ρυθμιστή των εξωκυτταρικών διαμέσων πρωτεϊνών<sup>130</sup>.

Σε νεανικούς, επίσης, καρδιακούς ινοβλάστες, η νοραδρεναλίνη διεγείρει τον πολλαπλασιασμό, όπως αποδεικνύεται από την αυξημένη σύνθεση DNA και την αυξημένη σύνθεση πρωτεϊνών<sup>131</sup>. Ομοίως, η χρόνια έγχυση ισοπροτερενόλης σε ποντίκια προκαλεί διάμεση ίνωση και αυξημένα επίπεδα κονεκτινών και του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα (TGF-β)<sup>132</sup>.

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ

Η θεραπευτική προσέγγιση της καρδιακής ανεπάρκειας, τόσο η φαρμακευτική όσο και η μη φαρμακευτική, έχει παρουσιάσει κατά την τελευταία κυρίως δεκαετία ουσιαστικές μεταβολές, γεγονός που αποδεικνύεται και από τη δημοσίευση διαδοχικών οδηγιών από τις μείζονες καρδιολογικές εταιρείες. Χαρακτηριστικά, η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (AHA) και το Αμερικανικό Κολέγιο Καρδιολογίας (ACC), μετά την πρώτη έκδοση κατευθυντήριων οδηγιών για την εκτίμηση και αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας το 1995<sup>133</sup>, προχώρησαν στην αναθεώρησή τους, το 2001 και 2005, αναγνωρίζοντας ότι η θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου είναι διαδικασία έντονα εξελισσόμενη<sup>134</sup>.

Το 2001 και η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC) έδωσε και αυτή κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας<sup>135</sup>.

Οι πρόσφατες οδηγίες της ESC<sup>272</sup> και της AHA/ACC\*<sup>136</sup>, παρότι σε γενικές γραμμές ακολουθούν τις ίδιες κατευθύνσεις, έχουν και αρκετές διαφορές. Οι Αμερικανικές οδηγίες δίνουν μεγάλη σημασία στην πρόληψη του συνδρόμου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, ενώ οι Ευρωπαϊκές περιέχουν αναλυτικές οδηγίες για τη

σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας και πρακτικές οδηγίες για τον κλινικό καρδιολόγο.

Έτσι, σήμερα, βασικοί μας στόχοι είναι η πρόληψη της δημιουργίας και της επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας, η παρεμπόδιση της μετάπτωσης της ασυμπτωματικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας σε συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, η ελάττωση της θνησιμότητας που συνεπάγεται το σύνδρομο και, οπωσδήποτε, η εξάλειψη ή έστω η βελτίωση της συμπτωματολογίας του ασθενούς.

Προκειμένου να πετύχουμε τους στόχους που αναφέρθηκαν, θα πρέπει να συνειδητοποιηθεί απόλυτα ότι η καρδιακή ανεπάρκεια αφορά όχι μόνο τον καρδιακό μυ αλλά τον οργανισμό στο σύνολό του, ο οποίος απαντά στην επηρεασμένη λειτουργία της καρδιάς. Έτσι, εκτός από τη συστολική ή και διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, έχουμε να αντιμετωπίσουμε και μία πλειάδα αντιδράσεων, όπως είναι η περιφερική αγγειοσυστολή, η ενεργοποίηση του νευροορμονικού συστήματος (συμπαθητικού και ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης) και των κυτταροκινών, οι ανατομικές και λειτουργικές μεταβολές των σκελετικών μυών, οι μεταβολές στην πνευμονική λειτουργία και οπωσδήποτε οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές και η κατακράτηση ύδατος. Είναι, επομένως, ευνόητο ότι οι θεραπευτικές μας παρεμβάσεις οφείλουν να είναι σύνθετες και να περιλαμβάνουν γενικά μέτρα, χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής και σε ειδικές περιπτώσεις τη χρησιμοποίηση συστημάτων μηχανικής υποστήριξης, καρδιακής βηματοδότησης και αυτόματης απινίδωσης, όπως και χειρουργικής επέμβασης<sup>136</sup>.

## **Φαρμακευτική αγωγή**

Στη φαρμακευτική αγωγή, κατά τα τελευταία χρόνια, έχουν γίνει επαναστατικές πρόοδοι και διαφοροποιήσεις που αφορούν αφενός τη φιλοσοφία και τον τρόπο χορήγησης παλαιών φαρμάκων και αφετέρου τη χρησιμοποίηση νέων δραστικών ουσιών.

Σχηματικά, μπορούμε να διακρίνουμε τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην καρδιακή ανεπάρκεια σε αυτά που έχουν τη συγκεκριμένη ένδειξη χορήγησης από το FDA και σε αυτά που μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε ειδικές περιπτώσεις ασθενών.

Στην πρώτη κατηγορία υπάγονται τα διουρητικά, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, οι βήτα αδρενεργικοί αναστολείς και η δακτυλίτιδα (διγοξίνη). Στη δεύτερη κατηγορία κατατάσσονται τα αγγειοδιασταλτικά (υδραλαζίνη, δινιτρικός ισοσορβίτης), οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και της αλδοστερόνης, οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, τα αντιαρρυθμικά, τα αντιπηκτικά και τα ενδοφλεβίως χορηγούμενα θετικά ινότροπα.

### **Διουρητικά φάρμακα**

Τα διουρητικά παραμένουν μια από τις αρχικές μορφές θεραπείας της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας τα τελευταία πενήντα χρόνια. Ο στόχος της θεραπείας με διουρητικά είναι η ταχεία ανακούφιση των συμπτωμάτων της οξείας πνευμονικής συμφόρησης και του περιφερικού οιδήματος με τη μείωση της σφαγιτιδικής φλεβικής πίεσης και της πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών και με την αύξηση της χωρητικότητας του φλεβικού συστήματος. Η λειτουργία της ΑΚ μπορεί να διαταραχθεί παροδικά, να μείνει αμετάβλητη ή να βελτιωθεί με τη χρησιμοποίηση των διουρητικών. Αν και ποτέ δεν έχει γίνει μελέτη, τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς τους, τα διουρητικά έχουν χρησιμεύσει ως θεμέλιο για όλες σχεδόν τις θεραπείες που εκ παραλλήλου χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Στους ασθενείς που είναι συμφορημένοι, δυσπνοϊκοί και έχουν προοδευτικά επιδεινούμενα συμπτώματα κυκλοφορικής συμφόρησης, τα διουρητικά μπορούν να προσφέρουν γρήγορη ανακούφιση από την πνευμονική συμφόρηση, ενώ άλλα φάρμακα, όπως η δακτυλίτιδα, οι α-MEA ή οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές, ενδέχεται να χρειαστούν εβδομάδες ή και μήνες για να φέρουν αποτέλεσμα. Η προσπάθεια υποκατάστασης των διουρητικών με α-MEA μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονικό οίδημα. Οι ασθενείς με σοβαρές παροξύνσεις της καρδιακής ανεπάρκειας και με έκδηλη κατακράτηση υγρών, συνήθως, χρειάζονται εισαγωγή στο νοσοκομείο για να υποβληθούν σε θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση διουρητικών της αγκύλης, δηλαδή περιοδικών ενέσεων (bolus, βόλων) ή συνεχών εγχύσεων διουρητικών της αγκύλης (φουροσεμίδα 5-20 mg/hr), μερικές φορές σε συνδυασμό με μετολαζόνη ή ενδοφλέβια χλωροθειαζίδα.



### **Έναρξη συνδυασμένης θεραπείας με νευροορμονικούς ανταγωνιστές**

Η θεραπεία με φάρμακα τα οποία τροποποιούν την πορεία της νόσου, όπως οι α-MEA, οι β-αποκλειστές και η σπειρονολακτόνη, έχει πλήρως αλλάξει την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Πολλοί ειδικοί πιστεύουν ότι η αποτελεσματικότητα αυτών των νευροορμονικών ανταγωνιστών οφείλεται πρωτίτως στην ικανότητά τους να μειώνουν την εξελικτική φύση του συνδρόμου. Οι α-MEA και οι β-αναστολείς έχει αποδειχθεί, κατ' επανάληψη, ότι μειώνουν τη μακροπρόθεσμη αύξηση του όγκου της καρδιάς<sup>137</sup> με μια διαδικασία γνωστή ως καρδιακή αναδιαμόρφωση (remodeling)<sup>138</sup>.

Αυτή η αντι-αναδιαμορφωτική επίδραση είναι κεφαλαιώδους σημασίας στην αναστολή της φυσικής εξέλιξης του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας. Η μείωση της μάζας της ΑΚ συχνά συνοδεύεται από βελτίωση της λειτουργίας της ΑΚ<sup>137,139</sup>. Ο συνδυασμός β-αναστολέων με α-MEA και διουρητικών (τριπλή θεραπεία) αποτελεί συνήθη πρακτική, με δυνητική προσθήκη δακτυλίτιδος (και ενδεχομένως σπειρονολακτόνης σε ασθενείς με περισσότερο προχωρημένη νόσο). Σύνοψη μερικών από τις κυριότερες κλινικές μελέτες που αφορούν τη χρησιμοποίηση αυτών των φαρμάκων παρέχεται στον Πίνακα 6.

### **Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης**

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-MEA) έχουν καταστεί ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας, δεδομένου ότι μειώνουν τόσο τη νοσηρότητα, όσο και τη θνητότητα<sup>140</sup>. Οι α-MEA μειώνουν τη μετατροπή της αγγειοτασίνης ΑΤ Ι προς ΑΤ ΙΙ από το ΜΕΑ. Πιστεύεται γενικά ότι το ευεργετικό αποτέλεσμα των α-MEA είναι αποτέλεσμα σχετιζόμενο με την κατηγορία αυτή των φαρμάκων (class-effect), αν και υπάρχουν πολύ λίγα συγκριτικά δεδομένα μεταξύ φαρμάκων της εν λόγω κατηγορίας, για να υποστηριχθεί η άποψη αυτή<sup>141</sup>. Γενικά, είναι εύλογη η προτίμηση εκείνων από τους α-MEA για τους οποίους έχει αποδειχθεί με κλινικές μελέτες ότι μειώνουν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα, όπως της καπτοπρίλης<sup>142</sup>, εναλαπρίλης<sup>143</sup>, της λισινοπρίλης<sup>144</sup> και της ραμιπρίλης<sup>145</sup>. Η συλλογική εμπειρία με τους α-MEA κατά την τελευταία 20ετία έδειξε ότι οι α-MEA

προκαλούν ύφεση των συμπτωμάτων και βελτίωση της επιβίωσης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Εκτός από την αξιοσημείωτη ικανότητά τους να επιβραδύνουν τη συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, οι α-MEA έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την εκδήλωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ελάχιστα συμπτωματική ή ασυμπτωματική δυσλειτουργία της ΑΚ. Οι α-MEA έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνουν τα οξέα μυοκαρδιακά σύνδρομα, τα εγκεφαλικά επεισόδια καθώς και την εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας και διαβήτη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, χωρίς υποκείμενη συστολική δυσλειτουργία<sup>146</sup>. Μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χρησιμοποίηση των α-MEA, μετά την ανάσπαση του διαστήματος ST στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, συνοδεύεται από βελτίωση της επιβίωσης<sup>142,145</sup>. Είναι πιθανό οι α-MEA να μην έχουν χρησιμοποιηθεί σε πλήρη έκταση, λόγω της τάσης τους να μειώνουν περισσότερο την αρτηριακή πίεση σε υποτασικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και λόγω της τάσης τους να αυξάνουν τα επίπεδα κρεατινίνης του ορού, εν τούτοις, όμως, η μακροχρόνια εμπειρία έχει διδάξει τους κλινικούς ότι τα φάρμακα αυτά είναι καλώς ανεκτά από τους πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια και ότι η μικρή περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι συνήθως ασυμπτωματική, ενώ η αύξηση της κρεατινίνης (περί το 20%) σπανίως οδηγεί σε δομικές μεταβολές των νεφρών. Οι α-MEA είναι αποτελεσματικοί σε όλα τα στάδια του φάσματος της καρδιακής ανεπάρκειας, περιλαμβανομένων και των περιπτώσεων σε ασυμπτωματική δυσλειτουργία της ΑΚ, και πρέπει να θεωρούνται ως πρώτης γραμμής θεραπεία για κάθε ασθενή με το σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας, εκτός αν αντενδείκνυνται ή εάν είναι κακώς ανεκτοί.

**Πίνακας 6. ΚΥΡΙΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΠΟΥ ΥΠΟΣΤΗΡΙΖΟΥΝ ΤΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΟΡΜΟΝΙΚΩΝ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

Κατηγορία φαρμάκου	Είδος Θεραπείας	N	Κλάση ΝΥΗΑ	Παρακολούθηση (μ)	MRA (%)
<b>Αναστολείς ΜΕΑ</b>					
CONSENSUS	ΕΝΑ έναντι PCB	253	IV	12	36 έναντι 52
SOLVD-T	ΕΝΑ έναντι PCB	2569	II-III	41.4	10 έναντι 11
SOLVD-p	ΕΝΑ έναντι PCB	4228	I-II	37.4	4.8 έναντι 5.1
SAVE	CAP έναντι PCB	2231	Post MI	42	5.7 έναντι 7.1
AIRE	RAM έναντι PCB	1986	Post MI	15	13.6 έναντι 18.4
<b>β-αποκλειστές</b>					
US Carvedilol	CAR έναντι PCB	1094	II-III	6.5	6.4 έναντι 11.1
ANZ Trial	CAR έναντι PCB	415	I-II	19	6.5 έναντι 8.3
CIBIS-II	BIS έναντι PCB	2647	II-IV	16	8.8 έναντι 13.2
MERTI-HF	TXL έναντι PCB	3991	II-III	12	7.2 έναντι 11.0
BEST	BUC έναντι PCB	2523	II-IV	24	6.8 έναντι 16.6
COPERNICUS	CAR έναντι PCB	2289	III-IV	24	11.4 έναντι 18.5
<b>Σπειρονολακτόνη</b>					
RALES	SPI έναντι PCB	1663	III-IV	24	17.5 έναντι 23
<b>Διγοξίνη</b>					
DIG Trial	BIG έναντι PCB	6800	II-III	37	11.3 έναντι 11.4
<b>Αγγειοδιασταλτικά</b>					
V-HeFT-I	H + I έναντι PRA	642	II-III	27.6	16.8 έναντι 19.1
V-HeFT-II	H + I έναντι PRA	804	II-III	30	13 έναντι 15
PRAISE-II	AML έναντι PCB	1652	III-IV	48	8.4 έναντι 7.9
ELITE-II	LOS έναντι CAP	3152	II-III	18	11.6 έναντι 10.5
Val-HeFT	VAL έναντι PCB	5010	II-III	24	9.9 έναντι 9.7

ΕΝΑ = εναλαπρίλη. PCB = placebo, εικονικό φάρμακο. CAP = καπτοπρίλη. RAM = παμπρίλη. CAR = καρβεδιλόλη. BIS = βισοπρολόλη. TXL = Toprol XL (metoprolol succinate). BUC = βουσινδολόλη. SPI = σπειρονολακτόνη. DIG = διγοξίνη. H+I = υδραλαζίνη + δινιτρικός ισοσορβίτης. PRA = πραζοσίνη. AML = αμλοδιπίνη. LOS = λοσαρτάνη. VAL = βαλσαρτάνη. ΝΥΗΑ = Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης Post MI = μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

\*MRA=Θνητότητα ανά έτος–βασισμένη στη συχνότητα θανάτων στο τέλος του έτους στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (υπολογισμένη ως ολική θνητότητα/διάρκεια).

### Ανταγωνιστές της αλδοστερόνης

Η σπειρονολακτόνη, σήμερα, αποτελεί σύνηθες φάρμακο στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας και η αλδοστερόνη είναι ένας, ακόμη, στόχος για την αναστολή του υπερενεργοποιημένου συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η προσθήκη μικρών δόσεων σπειρονολακτόνης (12.5 – 25 mg ημερησίως) σε ασθενείς με προχωρημένη συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (κλάδη NYHA III-IV), οι οποίοι ήδη τελούν υπό τη βασική θεραπεία με α-MEA από διουρητικά (ενδεχομένως και με β-αποκλειστές), έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει σημαντικά τα συμπτώματα και την επιβίωση<sup>147</sup>. Πιο έκδηλο ήταν το πλεονέκτημα σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν, συγχρόνως, δακτυλίτιδα και β-αποκλειστές. Η χρησιμοποίηση του φαρμάκου αυτού σε πιο ήπιες μορφές καρδιακής ανεπάρκειας δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη.

Πρόσφατα η μελέτη RALES έδειξε ότι η χορήγηση μικρών δόσεων σπειρονολακτόνης, σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας IV ή πρώην κατηγορίας IV και με διατηρημένη νεφρική λειτουργία, είχε ευεργετικά αποτελέσματα τόσο στη νοσηρότητα όσο και τη θνησιμότητα των ασθενών αυτών. Είναι σαφές ότι η δράση της σπειρονολακτόνης σε άτομα με ήπια ή μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια είναι άγνωστη και, κατά συνέπεια, δεν είναι δόκιμη η προσθήκη του φαρμάκου αυτού στις συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών<sup>147</sup>.

Ένας νέος ανταγωνιστής της αλδοστερόνης, η Επλερενόνη, έδειξε μείωση της συνολικής θνητότητας σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια στη μελέτη EPHESUS<sup>148</sup>.

### Υδραλαζίνη και δινιτρικός ισοσορβίτης

Η υδραλαζίνη και ο δινιτρικός ισοσορβίτης συνδυάστηκαν, αρχικά, για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, λόγω της περιφερικής αγγειοδιασταλτικής τους δράσης στα αρτηρίδια αντίστασης και στα φλεβικά αγγεία χωρητικότητας (capacitance vessels)<sup>149</sup>. Η πρώτη μελέτη V-HeFT έδειξε ότι ο συνδυασμός αυτός ήταν καλύτερος από το εικονικό φάρμακο, όταν χορηγούνταν, επιπρόσθετα στο βασικό σχήμα θεραπείας με δακτυλίτιδα και διουρητικά, σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια<sup>150</sup>. Μεταγενέστερες μελέτες, εν τούτοις, έδειξαν ότι ο συνδυασμός αυτός ήταν λιγότερο αποτελεσματικός από την εναλαπρίλη, ως προς τη

μείωση της θνητότητας<sup>151</sup>. Κατά συνέπεια, ο συνδυασμός υδραλαζίνης – ισοσορβίτη έχει, μάλλον, υποβιβαστεί σε υποστηρικτική ή εναλλακτική θεραπεία για τις περιπτώσεις δυσανεξίας ή αντένδειξης στη χρησιμοποίηση α-MEA. Υπάρχουν δεδομένα υπέρ της άποψης ότι η υδραλαζίνη ενδέχεται να αντισταθμίζει την ανοχή (tolerance) στα νιτρώδη και κατά συνέπεια, εξασφαλίζει τη δραστηριότητα του δινιτρικού ισοσορβίτη σε μακροχρόνια βάση<sup>152</sup>. Ο θεραπευτικός αυτός συνδυασμός δεν είναι πολύ καλά αποδεκτός, λόγω πρόκλησης κεφαλαλγίας και γαστρεντερικών ενοχλημάτων περίπου στο 25% των ασθενών. Οι δόσεις – στόχοι των κλινικών μελετών ήσαν 100 mg υδραλαζίνης τρεις φορές την ημέρα και 40 mg δινιτρικού ισοσορβίτη τέσσερις φορές την ημέρα. Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που υποστηρίζουν τη χρησιμοποίηση των νιτρωδών μόνων ή της υδραλαζίνης μόνης στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας.

### **Ανταγωνιστές του υποδοχέα I της αγγειοτασίνης II**

Η χορήγησή τους ενδείκνυται σε άτομα που παρουσίασαν σοβαρή δυσανεξία στη θεραπεία με α-MEA και συγκεκριμένα επίμονο βασανιστικό βήχα ή αγγειοοίδημα. Όσον αφορά τις υπόλοιπες παρενέργειες των α-MEA (υπόταση, επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας, υπερκαλιαιμία), δε φαίνεται ότι οι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II υπερέχουν ουσιωδών από αυτούς. Δοθέντος ότι από τις μέχρι τώρα μελέτες δεν έχει αποδειχθεί υπεροχή των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II, δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που δεν έχουν χρησιμοποιηθεί οι α-MEA<sup>134</sup>.

## **ΟΙ Β-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

Οι β αναστολείς είναι πλέον υποχρεωτικοί στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, εκτός εάν υπάρχει δυσανεξία ή κάποια σαφής αντένδειξη. Η χρήση των β αναστολέων, κυριολεκτικά, αποτέλεσε μια επανάσταση στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτή η κατηγορία φαρμάκων, για πολλά χρόνια, αντενδεικνύονταν στη θεραπεία ασθενών με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια, αν και οι πρώτες αναφορές για ευεργετική δράση υπήρξαν από τα τέλη της δεκαετίας του 1970 και τις αρχές του '80. Δεκαετίες αργότερα τώρα, έχουμε εκτεταμένες κλινικές

μελέτες που να αποδεικνύουν οφέλη από αυτά τα σκευάσματα στη βελτίωση της πρόγνωσης, μείωση των εισαγωγών και βελτίωση των συστημάτων.

## **1. Η φαρμακολογία των β-αναστολέων**

Οι β-αναστολείς αποτελούν μια ομάδα φαρμάκων με αρκετή ετερογένεια ως προς τον μηχανισμό δράσης. Η δράση των β-αποκλειστών αναστέλλεται ανταγωνιστικά από τη νοραδρεναλίνη, γεγονός που επιβάλλει την επιστράτευση έντονης αδρενεργικής υποστήριξης σε επείγουσα ανάγκη. Αντίθετα, η πλήρης αναστολή της κλονιδίνης (διέγερση των κεντρικών  $\alpha_2$  υποδοχέων) ή της μοξονιδίλης (διέγερση των ιμιδαζολινικών-1 υποδοχέων του εγκεφαλικού στελέχους) συνοδεύεται από αυξημένη θνητότητα, όπως αποδείχθηκε στην μελέτη MOXCON. Έντονη συμπαθητικολυτική δράση έχει παρατηρηθεί μόνο στη βουκινδολόλη και δεν χαρακτηρίζει την καρβεδιλόλη ή τους εκλεκτικούς  $\beta_1$  αποκλειστές δευτέρης γενεάς.

Μια άλλη φαρμακευτική ιδιότητα, που μπορεί να επηρεάσει το κλινικό αποτέλεσμα, είναι η ενδογενής συμπαθητικομιμική δράση (ISA), η οποία είναι επικίνδυνη. Η ενδογενής συμπαθητικομιμική δράση που ασκείται μέσω του  $\beta_1$  υποδοχέα είναι κλινικά πιο επικίνδυνη παρά ή μέσω του  $\beta_2$  (π.χ. από την σελιπρολόλη).

### **Βισοπρολόγη**

Η βισοπρολόγη είναι ένας  $\beta_1$  εκλεκτικός αναστολέας χωρίς αγγειοδιασταλτικές δράσεις, που λόγω υψηλής εκλεκτικότητας είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσει βρογχόσπασμο. Ο χρόνος ημίσεως ζωής είναι 10 έτη 12 ώρες. Χορηγείται μια φορά ημερησίως και η δόση στόχος είναι 10 mg.

### **Καρβεδιλόλη**

Η καρβεδιλόλη είναι ένας μη εκλεκτικός  $\beta$  ( $\beta_1$  &  $\beta_2$ ) αναστολέας, χωρίς ενδογενή συμπαθητικό μιμική δράση αλλά με την επιπρόσθετη ιδιότητα του  $\alpha_1$  περιφερικού αποκλεισμού, προκαλώντας περιφερική αγγειοδιαστολή. Επίσης, έχει ισχυρή αντιοξειδωτική, αντιυερπλαστική και αντιενδοθηλιακή δράση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 6 έως 10 ώρες, χορηγείται δύο φορές ημερησίως και η δόση

στόχος είναι 25 mg δύο φορές ημερησίως (50 mg δύο φορές ημερησίως για άτομα > 80 kg).

### **Μετοπρολόλη**

Είναι ένας β1 εκλεκτικός αναστολέας, χωρίς αγγειοδιασταλτική δράση ή άλλου είδους ιδιότητες. Έχει ταχεία δράση και μικρό χρόνο ημίσειας ζωής 3-5 ώρες, απαιτώντας χορήγηση δύο ή και τρεις φορές ημερησίως. Υπάρχουν, όμως, και σκευάσματα παρατεταμένης δράσης. Η δόση στόχος είναι 200 mg ημερησίως.

### **Νεπιβολόλη**

Είναι ένας β1 εκλεκτικός αναστολέας με επιπρόσθετες αγγειοδιαστατικές ιδιότητες μέσω της παραγωγής νιτρικού οξειδίου (NO). Η δόση στόχος είναι 10 mg / ημέρα.<sup>153</sup>

### **Άλλοι β-αναστολείς**

Άλλοι αναστολείς, που έχουν μελετηθεί στην καρδιακή ανεπάρκεια, είναι η βουκινδολόλη, ένας μη εκλεκτικός β αναστολέας. Είναι ακόμη συζητήσιμο εάν η βουκινδολόλη έχει ενδογενή συμπαθητικό μιμητική δράση<sup>154,155</sup>. Τα σκευάσματα των β-αναστολέων που έχουν αυτήν την ιδιότητα της ενδογενούς συμπαθητικομιμητικής δράσης έχουν δείξει αρνητικά αποτελέσματα στην καρδιακή ανεπάρκεια όπως και οι ουσίες που δρουν έσω του CAMP, του δεύτερου αγγελιοφόρου των β αδρενεργικών υποδοχέων βεσναρινόνη<sup>156</sup>, ιβοπαμίνη<sup>157</sup>.

## **2. Επίδραση στη θνητότητα και χρόνια νοσηλεία**

Η χρόνια διέγερση του συμπαθητικού συστήματος συνοδεύεται από αύξηση της θνησιμότητας στην καρδιακή ανεπάρκεια. Ασθενείς με υψηλά επίπεδα νοραδρεναλίνης στο πλάσμα (ενός γενικού δείκτη συμπαθητικής διέγερσης) έχουν μεγαλύτερη θνητότητα. Επειδή, όμως, η διέγερση του συμπαθητικού είναι και ένας δείκτης βαρύτητας της νόσου, μπορεί η αύξηση της θνησιμότητας σε αυτόν τον πληθυσμό να αντανάκλα αυτό και μόνο. Η αυξημένη διέγερση του συμπαθητικού

συνοδεύεται από προαρρυθμικά φαινόμενα, απευθείας τοξική δράση στο μυοκάρδιο και ενεργοποίηση και άλλων νευροορμονικών συστημάτων. Όλα αυτά μπορούν ανεξάρτητα να οδηγήσουν σε επιδείνωση της θνησιμότητας. Ένα πλήθος διπλών-τυφλών τυχαιοποιημένων μελετών έχουν μέχρι τώρα δείξει το όφελος από τη χορήγηση των β αναστολέων στη θνησιμότητα και τον περιορισμό της νοσηλείας της καρδιακής ανεπάρκειας.

**α. Μελέτες καρβεδιλόλης**

- **US Carvedilol**

Σ' αυτή τη μελέτη συγκρίθηκε η χορήγηση καρβεδιλόλης, έναντι placebo, σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήπια, μέτρια και σοβαρή<sup>158</sup>. Η δόση στόχος ήταν 25 mg δύο φορές την ημέρα, αυξανόμενη σε 50 mg πρωί – βράδυ, αν ο ασθενής ήταν > 85 kg. Η μελέτη διακόπηκε πρώιμα, λόγω αξιοσημείωτης μείωσης της ολικής θνητότητας (65%) σε μια περίοδο 6,7 μηνών. Το όφελος από τη χορήγηση ήταν το ίδιο και για τις τρεις κατηγορίες καρδιακής ανεπάρκειας ήπιας, μέτριας, σοβαρής, και ανεξαρτήτως της αιτιολογίας.

- **ANZ Carvedilol**

Παραπλήσια ήταν και τα αποτελέσματα της ANZ Carvedilol<sup>159</sup>. Αυτή η μελέτη περιέλαβε ήπια καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας. Η μείωση της θνησιμότητας ήταν 41%, ενώ καταγράφηκε και μια μείωση 25% στην ανάγκη για νοσηλεία.

- **Copernicus study**

Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με σοβαρή ΚΑ<sup>160</sup> που χρειάστηκαν νοσηλεία μετά τη σταθεροποίησή τους και αφού είχαν περάσει 4 ημέρες από ενδοφλέβια χορήγηση ινотρόπων. Ο συνολικός αριθμός ήταν 2259 ασθενείς και έδειξαν 35% μείωση στη θνητότητα, αν και αυτή η μελέτη σταμάτησε πρώιμα.



## **β. Μελέτες Βισοπρολόλης**

Δύο μελέτες έχουν γίνει που διερεύνησαν τη χορήγηση Βισοπρολόλης σε σύγκριση με placebo. Και οι δύο συμπεριέλαβαν ασθενείς με μέτρια και σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια.

Η πρώτη CIBIS<sup>161</sup> περιέλαβε 641 ασθενείς και έδειξε 20% μείωση στη θνησιμότητα και 34% μείωση στην ανάγκη για νοσηλεία, χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική. Η CIBIS II<sup>162</sup> περιέλαβε 2647 ασθενείς. Αυτή η μελέτη σταμάτησε πρώιμα, λόγω ενός 34% μείωσης της θνησιμότητας και 36% μείωση της ανάγκης για νοσηλεία.

## **γ. Μελέτες Μετοπρολόλης**

Η μελέτη MDC (Μετοπρολόλη Διατατική Μυοκαρδιοπάθεια)<sup>163</sup> αξιολόγησε την επίδραση της μετοπρολόλης σε δόση 50 mg δύο φορές ημερησίως σε 383 ασθενείς κλάσης II → III που έπασχαν από ιδιοπαθή διατατική μυοκαρδιοπάθεια. Υπήρξε μια οριακή μείωση στη θνησιμότητα και στην ανάγκη για μεταμόσχευση.

Μια μεγαλύτερη μελέτη, η MERIT-HF<sup>164</sup>, χρησιμοποίησε σκεύασμα μετοπρολόλης ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Περιέλαβε 3991 ασθενείς class II έως IV με καρδιακή ανεπάρκεια ανεξαρτήτου αιτιολογίας. Η δόση στόχος ήταν 200 mg μια φορά ημερησίως, ενώ η μέση δόση 159 mg. Αυτή η μελέτη σταμάτησε πρώιμα, λόγω 34% μείωσης της ολικής θνητότητας και μείωσης της ανάγκης για νοσηλεία.

## **δ. Μελέτες νεμπιβολόλης**

Η μελέτη SENIOR αξιολόγησε τη χορήγηση νεμπιβολόλης σε 2128 ασθενείς, άνω των 70 ετών, σε αντιδιαστολή με εικονικό φάρμακο, και περιέλαβε και ασθενείς με διαστολική, εκτός της συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η μελέτη αυτή έδειξε σημαντικά λιγότερα συμβάματα στην ομάδα του φαρμάκου, ανεξαρτήτως εάν η ανεπάρκεια ήταν συστολική ή διαστολική. Κανένα, όμως, αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό.

### **ε. Μελέτες βουκινδολόλης**

Η μελέτη BEST<sup>165</sup> συμπεριέλαβε ασθενείς με σοβαρό βαθμό καρδιακής ανεπάρκειας αλλά τα αποτελέσματα δεν ήταν ενθαρρυντικά. Η Μεταανάλυση σε ομάδες έδειξε ότι, πιθανώς, οι ασθενείς με πιο σοβαρό βαθμό καρδιακής ανεπάρκειας και οι Αфро-Αμερικανοί, πιθανώς, δεν ωφελήθηκαν καθόλου και, ενδεχομένως, αυτό επηρέασε το ολικό αποτέλεσμα. Αυτό ερμηνευτικά, ως αποτέλεσμα της διπλής αναστολής B1, B2, τους οδήγησε σε μια εκτεταμένη συμπαθητικολυτική δράση, όπως τη μελέτη MOXCON, που αύξησε τη θνητότητα.

### **3. Μηχανισμός ευεργετικής δράσης των β-αναστολέων (β-α) στην ΚΑ**

Ο πρωτογενής στόχος της χορήγησης των β-α είναι η εξουδετέρωση της βλαπτικής επίδρασης του ΣΝΣ που είναι ενεργοποιημένο στην ΚΑ. Η χρόνια διέγερση του συμπαθητικού επιταχύνει τη διαδικασία της αναδιαμόρφωσης, επιδεινώνει την καρδιακή λειτουργία και ελαττώνει τον ουδό για θανατηφόρες αρρυθμίες.

Πιθανοί μηχανισμοί αντιαρρυθμικής δράσης των β-α είναι ο περιορισμός της διέγερσης της καρδιάς από το συμπαθητικό, η ελάττωση της καρδιακής συχνότητας, η ελάττωση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας, η βελτίωση της λειτουργίας των τασεοϋποδοχέων και η προστασία από την παροδική υποκαλιαίμια, που απειλείται από την ανάδυση της συμπαθητικής δραστηριότητας με την ψυχική ένταση και την άσκηση<sup>166-167</sup>.

Εκτός από την ελάττωση της συμπαθητικής διέγερσης και τη δομική βελτίωση στο μυοκάρδιο, την ελάττωση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης, την αναστολή του συστήματος P-A-A, (Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης – Αλδοστερόνης), την ελάττωση των κολπικών και κοιλιακών αρρυθμιών και την αντιισχαιμική δράση, οι β-α βελτιώνουν τη συσταλτικότητα του βιώσιμου ισχαιμικού αλλά μη συστελλόμενου μυοκαρδίου (hibernating), αλλά και του υποσυστελλόμενου μυοκαρδίου μη ισχαιμικής αιτιολογίας<sup>168</sup>, π.χ. στη διατατική μυοκαρδιοπάθεια.

Η χρόνια ευεργετική δράση των β-α ασκείται μετά από μία αρχική και παροδική ελάττωση της συσταλτικότητας, η οποία οφείλεται στο γεγονός ότι αποσύρεται εξουδετερούμενη η συμπαθητική υποστήριξη από την ανεπαρκούσα καρδιά. Η ανεπιθύμητη αυτή αρνητική ινότροπη δράση όχι μόνο εξουδετερώνεται

στην περίπτωση β-α που διαθέτει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες, αλλά μπορεί να διαπιστωθεί από την αρχή άμεση ευεργετική δράση. Ανεξάρτητα, όμως, από την αρχική αυτή απάντηση, το μακρόχρονο όφελος είναι αναμενόμενο, με ελάττωση του όγκου, της υπερτροφίας, της πίεσης πλήρωσης και βελτίωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

Ο υποκείμενος κυτταρικός μηχανισμός που οδηγεί σε ευεργετική δράση των β-α φαίνεται να είναι πολύπλοκος και πολυπαραγοντικός<sup>169</sup>. Στους δυνητικούς μηχανισμούς υπάγεται η προστασία των αδρενεργικών υποδοχέων είτε από τις κατεχολαμίνες είτε από αυτοαντισώματα, μαζί με την επιπρόσθετη δράση των β-α στο σύστημα P-A-A. Όσον αφορά στην ελάττωση της καρδιακής συχνότητας, φαίνεται ότι διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην επίτευξη του οφέλους από τη χορήγηση των β-α. Η ελάττωση της καρδιακής συχνότητας περιορίζει τη μυοκαρδιακή ισχαιμία, η οποία μπορεί να αποτελεί σπουδαίο παράγοντα συνεισφέροντα στην κοιλιακή δυσλειτουργία, ακόμη και απουσία επικαρδιακής στεφανιαίας νόσου, σε ασθενείς με ΚΑ. Το όφελος αυτό επιτυγχάνεται είτε με μείωση της κατανάλωσης οξυγόνου είτε με αύξηση της διαστολικής αιμάτωσης των στεφανιαίων.

Όταν η καρδιακή συχνότητα κυμαίνεται σε φυσιολογικά επίπεδα, το φυσιολογικό μυοκάρδιο αυξάνει τη δύναμη της συστολής του ανάλογα με τη συχνότητα. Η ανεπαρκής καρδιά δεν ανταποκρίνεται με τον ίδιο τρόπο και η δύναμη της συστολής της μπορεί να επιδεινωθεί σε μεγαλύτερες συχνότητες. Η ανεπαρκής καρδιά μπορεί να είναι πιο αποδοτική σε χαμηλότερη συχνότητα που επιτυγχάνεται με τη χορήγηση β-α<sup>170</sup>.

Οι β-α μπορεί, ακόμη, να πετύχουν μια άμεση ή μακρόχρονη ελάττωση του κινδύνου για αγγειακά επεισόδια (στεφανιαία και ίσως και εγκεφαλικά). Ορισμένοι β-α μπορεί, ακόμη, να ασκήσουν αντιοξειδωτική δράση και να ελαττώσουν τον πολλαπλασιασμό των λειών μυϊκών ινών των αγγείων.

Η σημαντικότερη αιτία για την αποφυγή των β-αποκλειστών είναι ο φόβος για μη ανοχή των ασθενών στα σκευάσματα. Αυτοί οι φόβοι εκπορεύονται από την πολυπλοκότητα για την έναρξη και την τιτλοποίηση των δόσεων αλλά και από το σχετικά μεγάλο χρονικό διάστημα που απαιτείται για να αξιολογηθεί το ευεργετικό αποτέλεσμα. Όλα αυτά έχουν βάση για ασθενείς με πολύ βεβαρημένη κατάσταση<sup>171</sup>.

Στην κλινική μελέτη MERIT-HF<sup>172</sup> υπήρξε μια ελαφρώς υψηλή συχνότητα διακοπής της μετροπρόλολης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο μέσα στους 3 μήνες

θεραπείας σε σχέση με τη διακοπή της θεραπείας προς το τέλος της μελέτης. Αυτή η συχνότητα διακοπής ήταν πιο εκσεσημασμένη στους ασθενείς με πιο προχωρημένο βαθμό KA class III-IV. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι, πιθανώς, υπάρχει μια αρχική χαμηλή ανεκτικότητα στη φάση εισαγωγής στη θεραπεία με β-αναστολείς.

Στη μελέτη Copernicus<sup>173</sup> δεν υπήρξε αυτή η αρχική απόσυρση από τη θεραπεία με τον β αναστολέα καρβεδιλόλη, παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν ήταν σε σοβαρότερο βαθμό καρδιακής ανεπάρκειας. Επιπροσθέτως, το όφελος που τους παρατηρήθηκε, όσον αφορά την ανάγκη για νοσηλεία και την έναρξη της αγωγής με ενδοφλέβια ινóτροπα, ήταν το ίδιο έκδηλο στις πρώτες 8 εβδομάδες, όσο και στο τέλος της θεραπείας. Αυτή η παρατήρηση ήταν αντίθετη με την πεποίθηση ότι το όφελος από την χορήγηση β-αναστολέων ήταν μακροπρόθεσμο.

#### **4. Η επιλογή του β- αναστολέα στην καρδιακή ανεπάρκεια**

Όπως προαναφέρθηκε, οι β-αναστολείς είναι μια κατηγορία φαρμάκων ετερογενής, με διαφορετικά σκευάσματα, που μπορεί να έχουν το καθένα μοναδικές φαρμακολογικές ιδιότητες<sup>174</sup>. Η βασική αιτία της διαφορετικότητάς τους είναι η επιλεκτικότητα της δράσης τους, ως προς τους β1 και β2 υποδοχείς, η επιπρόσθετη αγγειοδιασταλτική τους δράση, το διαφορετικό τους αποτέλεσμα, όσον αφορά το φαινόμενο της κατιούσας ρύθμισης (down regulation) των υποδοχέων, και μια ποικιλία βοηθητικών ιδιοτήτων. Ασαφές είναι εάν αυτές οι ιδιότητες έχουν κλινική σημασία.

Η επιλογή ενός φαρμάκου με αγγειοδιασταλτική δράση μπορεί να είναι επωφελής στην έναρξη της αγωγής, αντισταθμίζοντας την αρχική αρνητική ινóτροπη δράση. Τέτοια φάρμακα φαίνεται να είναι καλύτερα ανεκτά, απ' ό,τι ένας καθαρός β αναστολέας στην έναρξη της αγωγής<sup>175</sup>. Κάποιοι ερευνητές έκαναν την υπόθεση ότι οι αγγειοδιασταλτικές αυτές δράσεις είναι, μάλλον, αυτές που προκαλούν το ευνοϊκό αποτέλεσμα και όχι η β-αναστολή. Αυτό, μάλλον, δεν είναι αληθινό, αφού η προκληθείσα αγγειοδιαστολή με καρβεδιλόλη είναι ασθενής σε σχέση με τη χορήγηση καθαρών α-αναστολέων<sup>176</sup>. Έχει υποστηριχθεί ότι στις δόσεις που χρησιμοποιούνται οι β αναστολείς στην καρδιακή ανεπάρκεια χάνουν την εκλεκτικότητά τους και δρουν φαρμακολογικά, όπως η καρβεδιλόλη.

Η προς τα επάνω ρύθμιση (up regulation) δεν μπορεί να εξηγήσει το όφελος που παρατηρείται με την καρβεδιλόλη στην καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτά τα φάρμακα φαίνεται να έχουν μια μοναδική φαρμακολογική ιδιότητα που προλαμβάνει την εμφάνιση της υπερρύθμισης (up regulation)<sup>177</sup>. Έτσι, οι ωφέλιμες δράσεις από την καρβεδιλόλη εμφανίζονται και με την απουσία της υπερρύθμισης των β υποδοχέων. Ακόμη και με την παρουσία φαρμάκων που προκαλούν υπερρύθμιση των β υποδοχέων (π.χ. μετοπρολόλη), οι β αδρενεργικοί υποδοχείς είναι, σχεδόν πλήρως, αποκλεισμένοι στις δόσεις που χορηγούνται τα συγκεκριμένα φάρμακα. Έτσι, η θεωρούμενη βελτίωση της συσπαστικότητας, που πιθανόν προκαλείται από την υπερρύθμιση των υποδοχέων και της διέγερσης του CAMP, θα αδρανοποιηθεί στο επίπεδο του υποδοχέα.

Μερικά φάρμακα έχουν συμπληρωματικές δράσεις<sup>174</sup>, που έχουν περιγραφεί in vitro, αλλά μπορεί να έχουν και κλινική εφαρμογή. Για παράδειγμα, η καρβεδιλόλη έχει και υπερπλαστικές<sup>177</sup> και αντιοξειδωτικές δράσεις<sup>178</sup>, που θεωρητικά μπορεί να έχουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη της καρδιακής ανεπάρκειας. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι, ως γνωστό, μια κατάσταση με αυξημένο οξειδωτικό stress, το οποίο μπορεί να συμμετάσχει στην προοδευτική επιδείνωση μέσω της απόπτωσης. Άλλη ιδιότητα της καρβεδιλόλης είναι η αναστολή της ενδοθηλίνης-1 από καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων και αυτό φαίνεται να είναι ανεξάρτητο από τον αποκλεισμό των β υποδοχέων και των αντιοξειδωτικών της δράσεων<sup>179</sup>.

Η μελέτη COMET<sup>180</sup> σύγκρινε 3.029 ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ως προς την επίδραση της καρβεδιλόλης σε αντιδιαστολή με χορήγηση ταχέως δράσεως σκεύασμα μετοπρολόλης. Οι δόσεις που μελετήθηκαν ήταν 25 mg καρβεδιλόλης δις ημερησίως με 50 mg μετοπρολόλης δύο φορές την ημέρα. Το αποτέλεσμα ήταν 17% μεγαλύτερη μείωση της θνητότητας με καρβεδιλόλη σε σχέση με τη μετοπρολόλη. Το σύνθετο τελικό σημείο θνητότητας και νοσηλείας από κάθε αιτία ήταν 74% στην ομάδα της καρβεδιλόλης και 76% στην ομάδα της μετοπρολόλης. Το όφελος έγινε εμφανές μετά τον 6<sup>ο</sup> μήνα της θεραπείας. Η καρδιακή συχνότητα ηρεμίας ήταν παραπλήσια σ' όλη σχεδόν τη διάρκεια της μελέτης. Η ομάδα της καρβεδιλόλης είχε σημαντικά χαμηλότερη συστολική και διαστολική πίεση, πιθανώς λόγω της αγγειοδιασταλτικής της δράσης. Η μελέτη δέχθηκε κριτική για το είδος σκευάσματος και τη δόση της μετοπρολόλης. Θα ήταν προτιμότερο να συγκριθεί η καρβεδιλόλη με ένα ελεγχόμενης αποδέσμευσης σκεύασμα μετοπρολόλης και σε δόση 200 mg/24h.

## 5. Έναρξη θεραπείας και τιτλοποίηση δόσης

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με β-α, απαραίτητη προϋπόθεση είναι οι ασθενείς να είναι σταθεροποιημένοι, ενώ παίρνουν τις κατάλληλες δόσεις διουρητικών και α-MEA για τουλάχιστον 2-4 εβδομάδες χωρίς στοιχεία υπερφόρτωσης όγκου (περιφερικά οιδήματα ή υγρούς ρόγχους). Η θεραπεία με β-α πρέπει να αρχίζει με χαμηλή δόση με βαθμιαία τιτλοποίηση προς τα επάνω, μέχρι τη μέγιστη ανεκτή δόση ή μέχρι τη μέγιστη δόση-στόχο.

Οι επίσημες οδηγίες για τη θεραπεία της ΚΑ προτείνουν σε ασθενείς, που δεν ανέχονται τις υψηλές δόσεις, τη συνέχιση της θεραπείας με χαμηλή δόση. Παρόλο που οι μεγαλύτερες δόσεις, ίσως, να είναι πιο ωφέλιμες, η χορήγηση χαμηλών δόσεων προσφέρει σημαντικά οφέλη στη βελτίωση του κλάσματος εξώθησης και το κλινικό αποτέλεσμα. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να συνεχίζουν τη θεραπεία, έστω και με μικρές δόσεις, αν δεν ανέχονται υψηλότερες. Ακόμη, σημαντικό είναι να ενημερώνονται οι ασθενείς αυτοί ότι το κλινικό όφελος θα εμφανισθεί 2-3 μήνες μετά τη θεραπεία.

Μελέτες με β-α στην ΚΑ έδειξαν ότι συνεχής θεραπεία με β-α είναι ουσιώδης για την επιβίωση των ασθενών και ότι η διακοπή της θεραπείας μπορεί να προκαλέσει κλινική επιδείνωση. Πρέπει να τονίζεται, λοιπόν, στους ασθενείς να συνεχίζουν τη θεραπεία, ακόμη και αν τα συμπτώματά τους δεν βελτιώνονται, με σκοπό την ελάττωση του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και των άλλων κλινικών επιπλοκών.

Επίσης, επειδή η ισχαιμική καρδιοπάθεια είναι συχνή αιτία ΚΑ, η χορήγηση β-α δεν πρέπει να διακόπτεται απότομα, γιατί μπορεί να εμφανισθεί υποτροπή στηθάγχης και δυνητικά έμφραγμα μυοκαρδίου. Ακόμη και σε ασθενείς με υπόταση, είναι σοφό να μη διακοπεί ο β-α απότομα, γιατί μπορεί να υποκρύπτεται μη γνωστή στεφανιαία νόσος. Σε τέτοια κατάσταση καλύτερα να διακόπτεται ο β-α προοδευτικά (μέσα σε διάστημα 1-2 εβδομάδων).

Επανερχόμενοι στο πρόβλημα της δοσολογίας, επισημαίνουμε ότι δεν είναι ξεκαθαρισμένο ότι οι μεγαλύτερες δόσεις είναι και πιο αποτελεσματικές. Αντίθετα, οι μικρότερες μπορεί να είναι και καλύτερες.

Εν προκειμένω, η μελέτη MUCHA<sup>181</sup> συνέκρινε τη δράση placebo και 3 δόσεων καρβεδιλόλης (6,25 mg, 12,5 mg and 25 mg δύο φορές την ημέρα). Διαπιστώθηκε αξιολογη μείωση των κλινικών συμβάντων με τη δόση των 6,25 mg δύο φορές την ημέρα καρβεδιλόλης, σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Δε διαπιστώθηκε αξιοσημείωτο μεγαλύτερο κλινικό όφελος με τις μεγαλύτερες δόσεις της καρβεδιλόλης.

Προσωπική εμπειρία απέδειξε ότι χαμηλή δόση καρβεδιλόλης (3,125 mg δύο φορές την ημέρα), δόση που είναι η μόνη που ίσως ανέχονται ορισμένοι ασθενείς, επιφέρει σημαντική βελτίωση στη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας, αν και το αποτέλεσμα αυτό αργεί να φανεί. Προτεινόμενη, λοιπόν, στρατηγική είναι η έναρξη θεραπείας με χαμηλή δόση β-α και η σταδιακή προοδευτική τιτλοποίηση προς τα πάνω. Η τιτλοποίηση πρέπει να γίνεται κάθε 2-4 εβδομάδες, μέχρι τη μέγιστη δόση – στόχο, που προτείνουν οι μεγάλες κλινικές μελέτες. Οι β-α μπορεί να αρχίζουν στο Νοσοκομείο, πριν την έξοδο του ασθενούς, ή σε εξωτερική βάση.

Προτείνεται μια περίοδος παρακολούθησης του ασθενούς για 2-3 ώρες μετά την αρχική χορήγηση ή την τιτλοποίηση, αλλά αυτή ίσως είναι υπερβολή για επιλεγμένους ασθενείς νεαρότερης ηλικίας με συμπτώματα ήπιας ΚΑ και χωρίς μεγάλου βαθμού δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας. Ακόμη και με τέτοια σχολαστική και στενή παρακολούθηση των ασθενών, φαίνεται ότι ποσοστό 5-10% δεν ανέχονται την εισαγωγή β-α, αν και ορισμένοι ασθενείς μπορεί να μην ανέχονται και την εισαγωγή στη θεραπεία του placebo. Γενικά, όμως, λίγες παρενέργειες παρατηρούνται με την έναρξη και την πρώτη τιτλοποίηση της δόσης. Μέχρι νεότερων δεδομένων, ακολουθούμε τις οδηγίες για χορήγηση της μεγαλύτερης ανεκτής δόσης μέχρι τη δόση – στόχο.

Οι προτεινόμενες δόσεις φαίνονται στον πίνακα 7.

**Πίνακας 7.** Προτεινόμενες δόσεις και στάδια τιτλοποίησης β-α στην ΚΑ

Φάρμακο	Αρχική δόση	Επιθυμητή δόση	Σχόλια
Βισοπρολόλη	1,25 mg μία φορά την ημέρα	10 mg μία φορά την ημέρα	Στους ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA IV) πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο καρβεδιλόλη
Καρβεδιλόλη	3,125 mg δύο φορές την ημέρα	25 mg δύο φορές την ημέρα (50 mg δύο φορές την ημέρα εάν το βάρος είναι > 85 kg)	
Μετοπρολόλη	12,5 – 25 mg δύο φορές την ημέρα (χαμηλότερη δόση σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια)	100 mg δύο φορές την ημέρα	

## ΙΝΟΤΡΟΠΙΑ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Έχει, πλέον, τεκμηριωθεί ότι η καρδιακή ανεπάρκεια δεν είναι μια παθολογική οντότητα που σχετίζεται μόνο με τη μηχανική δυσλειτουργία της καρδιάς, όπως παρουσίαζε το «παραδοσιακό» αιμοδυναμικό μοντέλο. Είναι ένα κλινικό σύνδρομο, στην παθοφυσιολογία του οποίου εμπλέκονται δομικές αλλαγές μυοϊνιδίων, αποπτωτικοί μηχανισμοί και δυσλειτουργία ορμονικών συστημάτων και υποδοχέων. Η ανάπτυξη της νευροορμονικής θεωρίας τα τελευταία χρόνια έχει επιφέρει σημαντικές αλλαγές στην παθοφυσιολογία και θεραπευτική του συνδρόμου της ΚΑ.

Ο σχεδιασμός της σύγχρονης θεραπευτικής στρατηγικής της ΚΑ βασίζεται στην προσπάθεια βελτίωσης της συμπτωματολογίας με τη χορήγηση διουρητικών,



δακτυλίτιδος και την ανακοπή της εξέλιξης με χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και β-αναστολέων. Η χρήση των ινοτρόπων έχει περιοριστεί σε ασθενείς με μη αντιροπούμενη ΚΑ, όπου η συμβατική θεραπεία δεν επαρκεί.

Οι αδρενεργικοί διεγέρτες και οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης III είναι άλλες δύο κατηγορίες ινοτρόπων φαρμάκων που δρουν σε διαφορετικό επίπεδο της αδρενεργικής οδού. Οι παράγοντες αυτοί εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας, αν και υπάρχει πλήθος μελετών που καταδεικνύει ότι η χρήση τους συνοδεύεται από αύξηση της θνητότητας των ασθενών.<sup>182,183</sup> Η διαπίστωση αυτή έχει θέσει σε αμφισβήτηση τη θεραπευτική τους αξία, ενώ νέες κατηγορίες ινοτρόπων φαρμάκων περνούν στο προσκήνιο. Πίνακας 8 & 9.

## **1. Αδρενεργικοί Αγωνιστές**

Οι αδρενεργικοί αγωνιστές είναι ουσίες με ικανότητα διέγερσης των αδρενεργικών υποδοχέων του συμπαθητικού συστήματος ( $\beta_1\beta_2$  και  $\alpha$ ) και δράση τόσο στο μυοκάρδιο όσο και στα περιφερικά αγγεία. Χρησιμοποιούνται αρκετές δεκαετίες με σκοπό τη βραχυχρόνια αντιμετώπιση της απορρυθμισμένης ΚΑ, καθώς και σε σχήματα μακροχρόνια η κατά ώσεις χορήγηση. Η χρήση τους συνοδεύεται από γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες με σημαντικότερη την αρρυθμιογόνο δράση τους και την ταχεία απευαισθητοποίηση των αδρενεργικών υποδοχέων. Επιπλέον, η καθιέρωση των β-αποκλειστών στην αντιμετώπιση της ΚΑ καθιστά δυσχερή και ιδιόμορφη την χορήγηση β-αγωνιστών.<sup>184</sup>

## **2. Δοβουταμίνη**

Η δοβουταμίνη παρήχθηκε το 1975 από τους Tuttle και Ulles, τροποποιώντας το αμινο-τελικό άκρο της ισοπροτερενόλης<sup>185</sup>. Αυτή η αλλαγή διατηρούσε τη θετική ινοτρόπο δράση της ισοπροτερενόλης, χωρίς να συνοδεύεται από ταχυκαρδία και αρρυθμίες. Σαν ουσία είναι διαθέσιμη μόνο ενδοφλέβια. Η δοβουταμίνη έχει  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  και  $\alpha_1$  δράση<sup>186</sup>. Ωστόσο, έχει την ικανότητα να επηρεάζει τη συσπαστικότητα, χωρίς να έχει θετική χρονοτρόπο δράση<sup>186,187</sup>. Επειδή και οι  $\beta_2$  και  $\alpha_1$  υποδοχείς βρίσκονται στα περιφερικά αγγεία, η δοβουταμίνη παρουσιάζει μια σχετικά ισορροπημένη δράση

στον τόνο των περιφερικών αγγείων. Η ευεργετική της δράση στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να είναι το αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης σχέσης μεταξύ μιας ποικιλίας υποδοχέων στους οποίους επιδρά.

Υπάρχει, γενικά, ένας σκεπτικισμός, ότι δηλ. η δοβουταμίνη επιδρά γρήγορα και σχετικά ισχυρά, αυξάνοντας την καρδιακή συσταλτικότητα τόσο στην φυσιολογική καρδιά όσο και στην ανεπαρκούσα ανθρώπινη καρδιά<sup>188</sup>. Πράγματι, το μέγιστο αποτέλεσμα μπορεί να επιτευχθεί μέσα σε 10 λεπτά και υπάρχει απευθείας συσχέτιση μεταξύ της δόσης της δοβουταμίνης, της συγκέντρωσής της στο πλάσμα και της αιμοδυναμικής ανταπόκρισης<sup>189</sup>. Ο βραχύς χρόνος ημίσειας ζωής της δοβουταμίνης διευκολύνει τη χορήγησή της σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς, αν ανεπιθύμητες δράσεις, όπως ταχυαρρυθμίες, πονοκέφαλοι, ανησυχία, εκσεσημασμένες αλλαγές στην πίεση ή αυξημένη καρδιακή ανακούφιση, ειδικά σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, μπορεί να ανατραπούν μέσα σε 10 λεπτά μετά τη διακοπή της ενδοφλέβιας θεραπείας.

Στην κλινική χρήση η δοβουταμίνη έδειξε να μειώνει την πίεση πλήρωσης της αρ. κοιλίας και αύξησε τον όγκο παλμού και την καρδιακή παροχή<sup>190-193</sup>. Αν και η συνεχής χορήγηση δοβουταμίνης μπορεί να συνοδεύεται από κατιούσα ρύθμιση (down regulation) των υποδοχέων, η αποτελεσματικότητα της παρατεταμένης θεραπείας παραμένει συζητήσιμη. Οι Unverferth και συνεργάτες δημοσίευσαν την ανάπτυξη ανοχής σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δοβουταμίνη για πάνω από 16 ώρες<sup>194</sup>. Ωστόσο, η ανοχή μπορεί να αποφευχθεί, αυξάνοντας απλά το ρυθμό χορήγησης. Πιο σημαντικό είναι ότι αποδείχθηκε μια αύξηση της καρδιακής παροχής της στεφανιαίας ροής σε συνδυασμό με αύξηση του νατρίου πλάσματος, μείωση της ουρίας και αύξηση του πηλίκου ATP/φωσφορική κρεατινίνη. Επιπλέον, μελέτες των Golluci και Bristow έδειξαν τη βελτίωση της μυοκαρδιακής λειτουργικότητας από τη συνεχή χορήγηση δοβουταμίνης και μείωσαν τον αδρενεργικό τόνο σε αλληλουχία με την μείωση της πυκνότητας των αδρενεργικών υποδοχέων.

Αν και υπάρχει μία γενική ομοφωνία, όσον αφορά τη χορήγηση της δοβουταμίνης σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, η χρησιμότητά της σε διακοπτόμενη χορήγηση ή χρόνια χορήγηση σε ασθενείς με τελικό στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας έχει γίνει θέμα αντιπαράθεσης. Η κατά ώσεις θεραπεία με δοβουταμίνη βασίστηκε σε ένα μεγάλο μέρος στο εύρημα ότι τα οφέλη από συνεχή χορήγηση 72 ωρών σε ασθενείς με χρόνια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια παρέμειναν για πάνω από 4 εβδομάδες σε πάνω από το 50% των ασθενών, μετά από διακοπή της

θεραπείας<sup>188</sup>. Η δράση της Δοβουταμίνης, ως μια παραμένουσα βελτίωση των αιμοδυναμικών δεικτών, όπως και σε βιοχημικούς και δομικούς παραμέτρους της καρδιάς, οδήγησε τους ερευνητές να προτείνουν τη διαλείπουσα χορήγηση, αφού μπορεί να προκαλέσει μακροπρόθεσμα οφέλη στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια<sup>194,195</sup>. Μια ομάδα ερευνητών σε πειραματικά ζωικά μοντέλα με καρδιακή ανεπάρκεια<sup>196</sup> αλλά και πολλές κλινικές μελέτες επιβεβαίωσαν την προηγούμενη υπόθεση<sup>197,198</sup>. Ο αρχικός ενθουσιασμός κόπασε, όταν ο Dies δημοσίευσε μια αύξηση της θνητότητας στους ασθενείς που θεραπεύονταν με διαλείπουσα χορήγηση δοβουταμίνης<sup>199</sup>. Ωστόσο, τα αποτελέσματα δέχθηκαν κριτική, διότι: α) οι ηλεκτρολύτες δεν ήταν συχνά μετρημένοι, β) χορηγήθηκαν υψηλές συγκεντρώσεις δοβουταμίνης, γ) η χορήγηση δοβουταμίνης δεν αυξήθηκε και δεν τιτλοποιήθηκε με βάση το βάρος σώματος. Παρά, λοιπόν, αυτή την αναφορά, πολλά κέντρα συνέχισαν να χορηγούν τη δοβουταμίνη κατά ώσεις σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ<sup>200,201</sup>.

Η διαλείπουσα χορήγηση δοβουταμίνης περιορίζεται από το γεγονός ότι χρειάζεται ενδονοσοκομειακή νοσηλεία και συνήθως γίνεται σε τριτοβάθμια και τεταρτοβάθμια κέντρα. Το χρονικό διάστημα χορήγησης δοβουταμίνης κατά ώσεις δεν είναι σταθερό, πολλοί ασθενείς χρειάζονται μικρής διάρκειας θεραπεία που δεν ταιριάζει σε κανένα θεραπευτικό αλγόριθμο. Πολλοί ασθενείς δεν μπορούν να «απογαλακτισθούν» από την ενδοφλέβια ινóτροπη αγωγή, ενώ δεν είναι και υποψήφιοι για μεταμόσχευση, λόγω συνυπάρχουσων παθήσεων ή της ηλικίας. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να θεραπεύονται με ενδοφλέβια ινοτρόπα, ακόμη και κατ' οίκον. Αν και τα αποτελέσματα της χρόνιας χορήγησης είναι ακόμα ασαφή, είναι σαφές ότι βελτιώνει την ποιότητα ζωής και επιτρέπει στους ασθενείς να επιστρέψουν σπίτι τους, παρά την επισφαλή κατάσταση της υγείας τους<sup>201</sup>.

Η αυξανόμενη χορήγηση β-αναστολέων στη θεραπεία ΚΑ καθιστά δυσχερή τη χορήγηση δοβουταμίνης, καθώς χρειάζεται συνήθως χορήγηση υψηλών δόσεων (> 10 mg/kg/min), με συνέπεια αύξηση του μεταφορτίου<sup>202</sup>. Στους ασθενείς αυτούς φαίνεται ότι χορήγηση αναστολέων φωσφοδιεστεράσης πλεονεκτεί<sup>203</sup>.

**Πίνακας 8: ΣΥΝΗΘΗ ΙΝΟΤΡΟΠΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

Φάρμακο	Αρχική Δόση	Δόση στόχος	Κύριες ανεπιθύμητες δράσεις
Δακτυλίτιδα	0,125 mg	Επίπεδα ορού $\leq 1,5$ ng/ml	Καρδιοτοξικότητα, σύγχυση, ναυτία, ανορεξία
Ινотρόπα	-	-	Ταχυκαρδία, υπόταση, εκτακτοσυστολική, αρρυθμία φλεβική
Δοβουταμίνη	1 $\mu\text{g/kg/min}$	10 $\mu\text{g/kg/min}$	
Μιλρινόνη	0,25 $\mu\text{g/kg/min}$	0,7 $\mu\text{g/kg/min}$	
Ντοπαμίνη	1 $\mu\text{g/kg/min}$	5 $\mu\text{g/kg/min}$	

**Πίνακας 9: ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΙΝΟΤΡΟΠΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟ ΔΡΑΣΗΣ**

Κατηγορίες	Περιγραφή δράσης
I	<u>Φάρμακα που αυξάνουν το ενδοκυττάριο CAMP</u> - $\beta$ αδρενεργικοί αγωνιστές - Αναστολείς φωσφοδιεστράσης
II	<u>Φάρμακα που επηρεάζουν τους ιοντικούς διαύλους σαρκοπλάσματος</u> - Δακτυλίτιδα
III	<u>Φάρμακα που τροποποιούν τους ενδοκυττάριους μηχανισμούς ασβεστίου είτε:</u> α. Αυξάνοντας το ασβέστιο του σαρκοπλασματικού δικτύου (Τριφωσφορική ινoσιτόλη) β. Αυξάνοντας την ευαισθητοποίηση του συσταλτικών πρωτεϊνών στο ασβέστιο
IV	<u>Φάρμακα που έχουν πολλαπλούς μηχανισμούς δράσης</u> - Λεβοσιμενδάνη - Βεσναρινόνη

### 3. Ντοπαμίνη

Η ντοπαμίνη είναι μια ενδογενής κατεχολαμίνη, με ικανότητα διέγερσης τόσο των αδρενεργικών, όσο και των ντοπαμινεργικών ( $D_1$ ,  $D_2$ ) υποδοχέων, η δράση της οποίας στο κυκλοφορικό σύστημα εξαρτάται άμεσα από το ρυθμό χορήγησης. Η χορήγησή της σε χαμηλές δόσεις ( $<5 \mu\text{g/kg/min}$ ) θεωρείται, χωρίς να έχει τεκμηριωθεί απόλυτα, ότι συμβάλλει σε διαστολή των νεφρικών και σπλαγγικών αγγείων, καθιερώνοντας τον όρο «νεφρολογική» ή «διουρητική δόση». Αντίθετα, η αύξηση της χορήγησής της σε μέσες δόσεις (έως  $10 \mu\text{g/kg/min}$ ) επιφέρει επιπλέον διέγερση των  $\beta_1$ -υποδοχέων και απελευθέρωση νοραδρεναλίνης, με αποτέλεσμα τη θετική ινότροπη, αλλά παράλληλα και την ανεπιθύμητη θετική χρονότροπη και αρρυθμιογόνο δράση. Χορήγηση σε ακόμα υψηλότερες ή «αγγειοσυσπαστικές», όπως χαρακτηρίζονται, δόσεις ( $> 10 \mu\text{g/kg/min}$ ) προκαλεί αγγειοσυστολή μέσω διέγερσης των  $\alpha$ -υποδοχέων. Η ντοπαμίνη θεωρείται, πλέον, ότι μειονεκτεί έναντι της δοβουταμίνης και δεν αποτελεί φάρμακο πρώτης εκλογής στην ινότροπη υποστήριξη ασθενών με βαριά ΚΑ. Στη θεραπευτική της ΚΑ χρησιμοποιείται πλέον η χαμηλή – «νεφρολογική» δόση, αν και η δράση της αμφισβητείται πλέον ευρέως<sup>204,205</sup>.

Η ιβοπαμίνη, ντοπαμινεργικός αγωνιστής, χορηγούμενος από του στόματος, με περιφερικές και νεφρικές αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες, φάνηκε αρχικά να συμβάλλει σε βελτίωση της συμπτωματολογίας ασθενών με προχωρημένη ΚΑ (στάδια κατά NYHA III και IV). Παρόλα αυτά, αξιολόγηση του φαρμάκου στη μελέτη PRIME II διαπίστωσε σαφή αύξηση της θνητότητας των ασθενών και η χρήση της έχει καταργηθεί<sup>206</sup>.

Η χρήση άλλων αδρενεργικών διεγερτών, όπως η επινεφρίνη, η νορεπινεφρίνη και η ισοπροτερενόλη, έχει σχεδόν πλήρως υποκατασταθεί στην κλινική πράξη από τη δοβουταμίνη, εκτός από συγκεκριμένες περιπτώσεις.

### 4. Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης

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

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

Είναι προφανές ότι στο μηχανισμό αυτό δε συμμετέχει το σύστημα του αδρενεργικού υποδοχέα, το οποίο στην ΚΑ δυσλειτουργεί. Η ιδιότητα αυτή, σε συνδυασμό με την περιορισμένη αύξηση της καρδιακής συχνότητας και την πτώση των πνευμονικών πιέσεων που προκαλούν, έδινε ένα θεωρητικό πλεονέκτημα στα φάρμακα της κατηγορίας, σε σχέση με τους αδρενεργικούς αγωνιστές<sup>207</sup>. Επιπλέον, η από του στόματος χορήγηση της αγωγής έδινε τη δυνατότητα μακροχρόνιας κατ' οίκον θεραπείας.

Χορήγηση μιλρινόνης σε ασθενείς σταδίου III – IV κατά NYHA επέφερε βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων, ενώ χορήγηση ενοξιμόνης σε ασθενείς σταδίου II-III συνέβαλε σε αύξηση της ικανότητας προς άσκηση<sup>208</sup>. Η μιλρινόνη έχει μελετηθεί, με θετικά αποτελέσματα, σε ασθενείς με τελικό στάδιο ΚΑ και πνευμονική υπέρταση, υποψήφιους για μεταμόσχευση καρδιάς, καθώς η παρουσία πνευμονικής υπέρτασης στους ασθενείς αυτούς συνιστά κακό προγνωστικό δείκτη.

Παρόλα αυτά, θεωρείται, πλέον, δεδομένο ότι η πιθανή βελτίωση που προσφέρουν στην ποιότητα ζωής των ασθενών έχει ως αντίτιμο την αυξημένη θνητότητα<sup>182</sup>. Τα αποτελέσματα της πρόσφατης μελέτης OPTIME-CHF, στην οποία συμπεριελήφθησαν 951 ασθενείς, με παρόξυνση χρόνιας ΚΑ, επιβεβαίωσε την αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων συμβαμάτων, κυρίως υποτασικών επεισοδίων και ταχυαρρυθμιών, ενώ ταυτόχρονα δε διαπίστωσε κλινικό όφελος από τη χορήγηση μιλρινόνης<sup>16</sup>.

Συγκριτική αναδρομική μελέτη 329 ασθενών με μη αντιρροπούμενη χρόνια ΚΑ, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν είτε με δοβουταμίνη είτε με μιλρινόνη, διαπίστωσε συγκρίσιμα κλινικά αποτελέσματα, αλλά και ανεπιθύμητα συμβάματα, μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών, ενώ η θεραπεία με δοβουταμίνη παρουσίαζε επιπλέον σημαντικό οικονομικό όφελος<sup>106</sup>.

Πλεονεκτήματα, όπως προαναφέρθηκε, φαίνεται να εμφανίζει η χορήγηση των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης σε ασθενείς που εμφανίζουν απορύθμιση του σταδίου της ΚΑ, ενώ βρίσκονται υπό χρόνια αγωγή με β-αναστολείς, καθώς στους ασθενείς αυτούς απαιτείται χορήγηση αυξημένων δόσεων δοβουταμίνης για την

επίτευξη του θεραπευτικού αποτελέσματος. Επιπλέον, οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης μπορούν να συνδυαστούν θεραπευτικά με β-αναστολείς.

## 5. Δακτυλίτιδα

Οι γλυκοσίδες της δακτυλίτιδας χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας για περισσότερα από 200 χρόνια. Η διγοξίνη είναι, γενικά, καλώς ανεκτή από τους πιο πολλούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Είναι σήμερα προφανές ότι η αναστολή της ανταλλαγής νατρίου – καλίου ( $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ) από την αδενοσινική τριφωσφατάση (ΑΤΡάση) σε πολλά όργανα, περιλαμβανομένης και της καρδιάς, συνεπάγεται μετατόπιση του νατρίου προς όφελος του  $\text{Ca}^{2+}$ . Η αύξηση, κατά συνέπεια, του ενδοκυτταρίου  $\text{Ca}^{2+}$  μπορεί να αναμένεται ότι θα βελτιώσει την ινότροπη κατάσταση. Επιπρόσθετα, η διγοξίνη μπορεί να δράσει μειώνοντας τη συμπαθητική διέγερση στην καρδιά, καθώς και τη νεφρική επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$ . Δεν έχει διευκρινιστεί εάν η δακτυλίτιδα στους πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια δρα, κυρίως, μειώνοντας την ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος ή ως θετικό ινότροπο φάρμακο. Σε αντίθεση με άλλα ινότροπα φάρμακα, η μακροχρόνια χρήση δακτυλίτιδος δεν έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνητότητα. Η θεραπεία με τη δακτυλίτιδα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχει ουδέτερη επίδραση στη θνητότητα, αλλά φαίνεται ότι μειώνει την ανάγκη εισαγωγής στο νοσοκομείο. Οι γιατροί πρέπει να σκέπτονται το ενδεχόμενο χρησιμοποίησης της διγοξίνης για τη συμπτωματική βελτίωση και τη βελτίωση της κλινικής κατάστασης των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, σε συνδυασμό με διουρητικά, α-MEA και β-αποκλειστή. Η διγοξίνη δεν ενδείκνυται ως πρωτογενής θεραπεία για τη σταθεροποίηση ασθενών με οξεία απορυθμισμένη καρδιακή ανεπάρκεια ή όταν υπάρχει σημαντικής μορφής φλεβοκομβοκολπικός ή κολποκοιλιακός αποκλεισμός (εκτός αν ήδη έχει τοποθετηθεί βηματοδότης). Θα πρέπει, επίσης, να χρησιμοποιείται με πολλή προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Τελικά δακτυλίτιδα πρέπει να λαμβάνουν οι:

- Ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια.
- Ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια και φλεβοκομβικό ρυθμό που παραμένουν ασυμπτωματικοί, παρά τη θεραπεία με AME και διουρητικά

- Οι Αμερικανικές οδηγίες τονίζουν ότι θεραπεία με δακτυλίτιδα μπορεί να ξεκινήσει στους ασθενείς οποιαδήποτε στιγμή μαζί με τους ΑΜΕ και τα διουρητικά.

## 6. Νεώτεροι ινóτροποι παράγοντες

Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται παράγοντες με θετική ινóτροπη και περιφερική αγγειοδιασταλτική δράση, η οποία σχετίζεται με ευαισθητοποίηση της μυοκαρδιακής και της λείας μυϊκής ίνας (ιδιαίτερα της τροπονίνης-C) στο ενδοκυττάριο ασβέστιο<sup>209</sup>. Ο μηχανισμός δράσεως δε σχετίζεται με αύξηση του ενδοκυττάριου cAMP και κατ' επέκταση του ενδοκυττάριου  $\text{Ca}^{2+}$ , γεγονός που διαφοροποιεί την κατηγορία αυτή από τους αδρενεργικούς διεγέρτες και τους αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης, αποφεύγοντας αρκετές από τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους και, κυρίως, την προαρρυθμική τους δράση. Επιπλέον, οι «ευαισθητοποιητές» του ασβεστίου προκαλούν ενεργοποίηση των ATP-εξαρτώμενων διαύλων καλίου των λείων μυϊκών ινών των αρτηριών, προκαλώντας αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων, πνευμονικών και περιφερικών αγγείων.

Κύριος και καλύτερα αξιολογημένος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής είναι η λεβοσιμεντάνη, ενώ παράγοντες όπως η πιμοβεντάνη και η τομπορινόνη χρήζουν περαιτέρω μελέτης. Έχει διαπιστωθεί ότι παρεντερική χορήγηση λεβοσιμεντάνης σε ασθενείς με βαριά ΚΑ βελτιώνει ταχέως τις αιμοδυναμικές παραμέτρους (όγκο παλμού και καρδιακή παροχή), με ταυτόχρονη βελτίωση της κλινικής εικόνας του ασθενούς, χωρίς να προκαλεί σημαντική αύξηση της καρδιακής συχνότητας ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός από την υπόταση.

Στη συγκριτική μελέτη LIDO<sup>210</sup>, διαπιστώθηκε υπεροχή της λεβοσιμεντάνης έναντι της δοβουταμίνης, όσον αφορά τη βελτίωση της καρδιακής παροχής, τη μείωση της πίεσης ενσφύγωσης των πνευμονικών τριχοειδών και των περιφερικών αντιστάσεων. Η δράση αυτή της λεβοσιμεντάνης δεν επηρεαζόταν από παράλληλη χορήγηση β-αναστολέα, όπως συμβαίνει με τη δοβουταμίνη. Επιπλέον, οι ασθενείς που έλαβαν λεβοσιμεντάνη παρουσίασαν μειωμένη θνητότητα, τόσο κατά τις πρώτες 30 ημέρες, όσο και μετά από 6μηνη παρακολούθηση, γεγονός που αποδόθηκε στην απουσία προαρρυθμικής δράσης του φαρμάκου, στην πιθανή “antistunning” δράση του, καθώς δεν αυξάνει τις μυοκαρδιακές απαιτήσεις σε οξυγόνο, και στην



προστατευτική δράση που ασκεί στο μυοκάρδιο, καθώς δεν αυξάνει τα ενδοκυττάρια επίπεδα cAMP και  $\text{Ca}^{2+}$ , σε αντίθεση με τη δοβουταμίνη.

Ασφαλής αποδείχθηκε η χορήγησή της και σε ασθενείς με ΚΑ μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, σύμφωνα με τη μελέτη RUSSLAN<sup>211</sup>. Η χορήγηση λεβοσιμεντάνης συνοδεύτηκε από μείωση της θνητότητας και της επιδείνωσης του σταδίου της ΚΑ, σε σχέση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου, χωρίς αύξηση των επεισοδίων ισχαιμίας ή σημαντικής υπότασης.

## **7. Συμπεράσματα**

Η θέση των ινοτρόπων στη θεραπεία της μη αντιρροπούμενης ΚΑ αποτελεί σήμερα πεδίο αντικρουόμενων απόψεων και αμφισβητήσεων. Η χρήση της ντοπαμίνης, ως ινότροπου παράγοντα, τείνει να αντικατασταθεί πλήρως από τη δοβουταμίνη, ενώ αμφισβητείται, πλέον, η αξία ακόμα και της χαμηλής «νεφρολογικής» δόσης. Επιπλέον, η καθιέρωση των β-αναστολέων στη θεραπεία της ΚΑ, καθιστά δυσχερή τη χορήγηση αδρενεργικών διεργετών στους ασθενείς αυτούς. Οι αδρενεργικοί διεγέρτες και αναστολείς τις φωσφοδιεστεράσης, παρ' όλα τα αισιόδοξα αποτελέσματα, όσον αφορά τη βελτίωση της συμπτωματολογίας και των αιμοδυναμικών παραμέτρων των ασθενών, φάνηκε τελικώς να βελτιώνουν την ποιότητα ζωής εις βάρος της επιβίωσης. Η αύξηση του ενδοκυττάριου cAMP, που οδηγεί σε υψηλά επίπεδα ενδοκυττάριου  $\text{Ca}^{2+}$ , θεωρήθηκε η κοινή αιτία της αρρυθμιογόνου δράσεως. Νεώτερα ινότροπα, όπως οι ευαισθητοποιητές του ενδοκυττάριου ασβεστίου, δεν επηρεάζονται από τη συγχορήγηση β-αναστολέων και εμφανίζουν μικρότερη προαρρυθμική δράση, καθώς δεν προκαλούν αύξηση των επιπέδων του ενδοκυττάριου  $\text{Ca}^{2+}$ . Παρ' όλα αυτά, είναι σχετικά νέα και όχι καλά μελετημένα φάρμακα, για να καθιερωθούν ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Η πολυπλοκότητα του συνδρόμου της ΚΑ καθιστά δυσχερή την καθιέρωση «ιδανικής» αντιμετώπισης των ασθενών. Η θεραπευτική αγωγή πρέπει να εξατομικεύεται και να προσαρμόζεται στις ιδιαιτερότητες του ασθενούς, αλλά και στην κλινική εμπειρία του κέντρου.

## ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Η παραδοσιακή θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας στηρίζεται στην προσπάθεια τροποποίησης των αιμοδυναμικών αλλαγών που συνέβαιναν ως αντισταθμιστικό αποτέλεσμα της ανεπαρκούς καρδιάς. Στη συνέχεια, η φαρμακολογική τροποποίηση της νευροορμονικής διέγερσης και, πιο πρόσφατα, ο καρδιακός επανασυγχρονισμός έχουν αποδείξει αναστροφή της καρδιακής αναδιαμόρφωσης και της επιβράδυνσης της εξέλιξης της νόσου<sup>212</sup>.

Παρά τις εξελίξεις και την πρόοδο των θεραπευτικών παρεμβάσεων, η οριστική θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας δεν έχει επιτευχθεί, με ένα εκατομμύριο νοσηλείες ανά έτος στις ΗΠΑ, και ο ετήσιος αριθμός θανάτων από καρδιακή ανεπάρκεια αυξάνεται σταθερά. Δυστυχώς, η ιστορία της ανάπτυξης νέων φαρμακευτικών παρεμβάσεων έχει στιγματιστεί από πολλές απογοητεύσεις, με πιο αξιοσημείωτη την αυξημένη θνητότητα που συνοδεύει τη χορήγηση ινοτρόπων, που είχε σχεδιαστεί για τη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων<sup>183,184</sup>. Πρόσφατα, παρεμβάσεις για διακοπή της οδού σηματοδότησης της ενδοθηλίνης και των κυτοκινών, που μειώνουν το οξειδωτικό stress, έχουν γεμίσει ελπίδες για ιδανικές βιολογικές θεραπείες. Έτσι, απαιτούνται, νέες θεραπευτικές στρατηγικές για να αλλάξουν τη φυσική ιστορία και νόσου και να αντιστρέψουν επιδημιολογικά δεδομένα.

Στα πλαίσια αυτά, ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στην αύξηση της απόδοσης του μυοκαρδίου, η οποία χαρακτηρίζεται από βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας, χωρίς παράλληλη αύξηση της μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου.

Η καρδιά έχει την ικανότητα να οξειδώνει λιπαρά οξέα και υδατάνθρακες, είτε ταυτόχρονα, είτε εναλλακτικά<sup>215</sup>. Η πλήρης οξείδωση των λιπαρών οξέων σε CO<sub>2</sub> παρέχει περισσότερη τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) ανά μόριο CO<sub>2</sub> από ότι η πλήρης οξείδωση της γλυκόζης. Εντούτοις, απαιτείται μεγαλύτερη ποσότητα O<sub>2</sub> για την οξείδωση λιπαρών οξέων που περιέχουν ίδιο αριθμό ατόμων άνθρακα με τη γλυκόζη. Συνεπώς, για κάθε δεδομένη ποσότητα καταναλισκόμενου οξυγόνου ο μεταβολισμός της γλυκόζης είναι περισσότερο αποδοτικός, διότι οδηγεί στην παραγωγή 15 % περισσότερο ATP<sup>213</sup> (Εικόνα 1).

Στην καρδιακή ανεπάρκεια, η αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος και η επακολουθούσα υπερκατεχολαμιναιμία προκαλεί αύξηση της

λιπόλυσης και ανιούσα ρύθμιση των γονιδίων των σχετιζόμενων με τη χρησιμοποίηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων διαμέσου ενεργοποίησης του υποδοχέα PPR-α (Peroxisome Proliferator-activated Receptor-α)<sup>214</sup>. Επιπρόσθετα, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα προάγουν τη δική τους πρόσληψη και οξείδωση και ανταγωνίζονται την πρόσληψη και οξείδωση της γλυκόζης και του πυροσταφυλικού οξέος. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα επιδρούν στη λειτουργία των μιτοχονδρίων, προκαλώντας αποσύνδεση της κυτταρικής αναπνοής, με αποτέλεσμα την ελάττωση της παραγωγής ATP και τη σπατάλη O<sup>2</sup>. Συνεπώς, η αύξηση των επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων αυξάνει την παραγωγή γαλακτικού οξέος και τη συσσώρευση πρωτονίων, ελαττώνει το κυτταρικό PH και διαταράσσει την κυτταρική λειτουργία. Άλλες δυσμενείς επιδράσεις της περίσσειας λιπαρών οξέων είναι η διαταραχή διακίνησης ασβεστίου, η αύξηση του οξειδωτικού φορτίου (oxidative stress) και η απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων<sup>215</sup>. Οι προαναφερθέντες έλεγχοι ενέχονται στην ελάττωση της κοιλιακής λειτουργίας, την ελάττωση της μυοκαρδιακής απόδοσης και την αρρυθμιογένεση.

Αν και οι μεταβολικές θεραπείες έχουν, κυρίως κλινικά, αξιολογηθεί στη θεραπεία της ισχαιμικής καρδιάς και πειραματικά και κλινικά, τα δεδομένα δείχνουν δυνητικά θεραπευτική αξία και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια πίνακας 10.

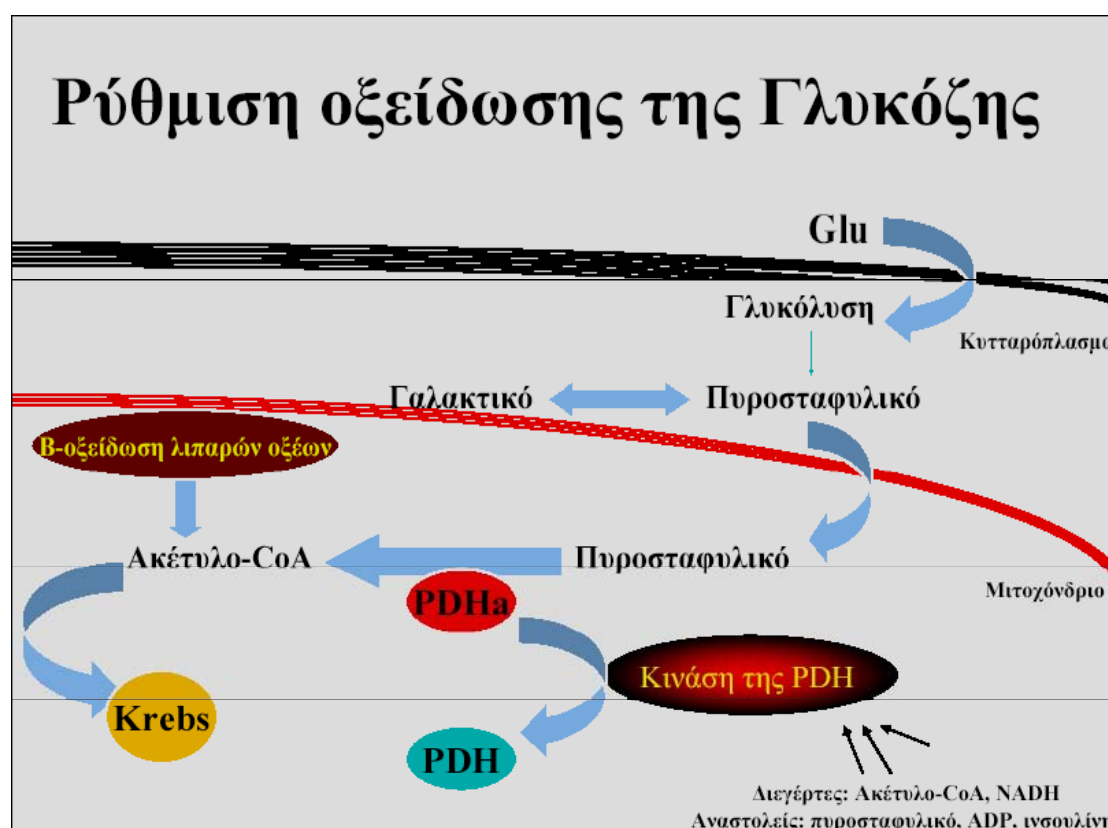
#### **Πίνακας 10: Μεταβολική θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας**

Περεξιλίνη	Αναστολέας της καρνιτινικής παλμετοϋλοτρανσφεράσης I και II
Ετομοξίρη	Αναστολέας της καρνιτινικής παλμετοϋλοτρανσφεράσης I
Τριμεταζιδίνη	Αναστολέας της θειολάσης 3-κετοακυλ-συνενζύμου Α των μακρών αλυσίδων
Ρανολαζίνη	Αναστολέας του όψιμου ρεύματος νατρίου (I Na)
Γλουκανοειδές πεπτίδιο-1	Διέγερση της πρόσληψης γλυκόζης
Θειαζολιδινεδιόνες	Ευαισθητοποίηση στην ινσουλίνη

Δυνητικές παρεμβάσεις για τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης ως μεταβολικού υποστρώματος, αντί των λιπαρών οξέων, είναι: 1) η ενεργοποίηση της πυροσταφυλικής δεϋδρογενάσης (π.χ. διχλωροξικό), 2) η ελάττωση της κυκλοφορίας ή της κυτταρικής πρόσληψης των λιπαρών οξέων (π.χ. γλυκόζη και ινσουλίνη), 3) η

αναστολή της μιτοχονδριακής μεταφοράς λιπαρών οξέων από τις CPTI και CPTII (π.χ. περξιλίνη και ετομοξίρη) και 4) η αναστολή οξείδωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων (π.χ. τριμεταζιδίνη)<sup>213</sup>. CPT: τρανσφεράση της παλμιτοϋλοκαρνιτίνης.

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι γνωστό ότι πρόκειται για ένα σύνδρομο που οφείλεται στη μείωση της κατανάλωσης οξυγόνου και την αδυναμία του συστήματος παραγωγής ενέργειας να ικανοποιήσει τις ανάγκες της μυϊκής συστολής, μια δυσαρμονία, τελικά, μεταξύ παραγωγής και αναγκών ενέργειας. Άλλες μελέτες έδειξαν μείωση των ενεργειακών αποθεματικών των μιτοχονδρίων. Υπάρχουν, πλέον, σαφή δεδομένα ότι σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια υπάρχει αύξηση του μεταβολισμού γλυκόζης και μείωση του μεταβολισμού λιπαρών οξέων<sup>210</sup>.



Εικόνα 1. Ρύθμιση της πρόσληψης και μεταβολισμού της Γλυκόζης. Απεικονίζεται ταυτόχρονα η 'διασταύρωση' της μεταβολικής οδού της β-οξείδωσης των λιπαρών οξέων με τη γλυκολυτική οδό. Glu = Γλυκόζη, PDH = Πυροσταφυλική δεϋδρογενάση, PDHa = Ενεργοποιημένη πυροσταφυλική δεϋδρογενάση.

## ΓΛΥΚΟΖΗ – ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ - ΚΑΛΙΟ

Το 1962 ο Sodi Pallares και οι συνεργάτες ήταν οι πρώτοι που χρησιμοποίησαν στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου γλυκόζη, ινσουλίνη και κάλιο<sup>216</sup>. Οι συγγραφείς ανέφεραν βελτίωση των ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων και μείωση της κοιλιακής έκτοπης δραστηριότητας. Οι ίδιοι αιτιολόγησαν το αποτέλεσμα ως αύξηση της μυοκαρδιακής πρόσληψης καλίου που αποκαθιστά το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης, επιδρώντας στην επαναπόλωση και προάγοντας την ηλεκτρική σταθερότητα<sup>216</sup>. Πιο πρόσφατα, η γλυκόζη, η ινσουλίνη και το κάλιο έχουν δείξει μείωση του κυκλοφορούν επιπέδου των ελεύθερων λιπαρών οξέων και αύξηση της μυοκαρδιακής πρόσληψης γλυκόζης, μέσω διευκόλυνσης μιας διαδικασίας μεταφοράς γλυκόζης (GLUT-4)<sup>217</sup>.

Από το 1968 έως το 1987 εννέα τυχαιοποιημένες μελέτες με εικονικό φάρμακο και με 1932 ασθενείς, παρά τις μεγάλες αποκλίσεις ανάμεσα στα αποτελέσματά τους, έδειξαν ότι υψηλές δόσεις ενδοφλέβιου διαλύματος γλυκόζης, ινσουλίνης και καλίου (25% γλυκόζη, 50 μονάδες ινσουλίνης/λίτρο και 80 mmole/kcl/lit) σε δόσεις 1 ml/kg/min χρησιμοποιήθηκαν, για να μειωθούν οι συγκεντρώσεις ελεύθερων λιπαρών οξέων και να μειωθεί η μυοκαρδιακή πρόσληψη λιπαρών οξέων. Το ενδοφλέβιο διάλυμα γλυκόζης, ινσουλίνης, καλίου είναι πιο ωφέλιμο από την του στόματος χορηγηθείσα γλυκόζη και κάλιο. Πιο πρόσφατες μελέτες, όπως η ECLA<sup>218</sup> και η Pol-GIK<sup>221</sup>, επιβεβαίωσαν την ανωτερότητα της υψηλής δόσης διαλύματος σε σύγκριση με τις χαμηλές δόσεις που ήταν κατ' ουσίαν μη αποτελεσματικές.

Αχίλλειος πτέρνα της θεραπείας με γλυκόζη, ινσουλίνη και κάλιο είναι η εμφάνιση υπεργλυκαιμίας. Αν και όχι άμεσα καρδιοτοξική, η υπεργλυκαιμία προάγει θρομβώσεις, ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια και, πιθανώς, προκαλεί δυσλειτουργία στο ενδοθήλιο. Η υπεργλυκαιμία συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης και αύξηση της φλεγμονώδους κυτταροκίνης, όπως του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) του μεταβολισμού της αγγειοτοσίνης II και του αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα ανάπτυξης<sup>219</sup>. [Vascular Endothelium Growth Factor, VEGF].

Η εξάντληση των ενδιάμεσων στοιχείων του κύκλου του κιτρικού οξέος έχει προταθεί ως μείζων αιτία μειωμένης παραγωγής ενέργειας από την καρδιά κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης. Η θεραπεία με GIK αυξάνει την παραγωγή

πυροσταφυλικού, αυξάνοντας την πρόσληψη γλυκόζης και το ρυθμό της γλυκόλυσης, που έχει ως αποτέλεσμα την αναπλήρωση της δεξαμενής των εξαντλημένων στοιχείων του κύκλου του κιτρικού οξέως.

Πρόσφατα, ο IGF-1 (Insulin-like Growth Factor) έχει αποδειχθεί ότι προστατεύει από την προκαλούμενη από την υποξία απόπτωση. Οι υψηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης που επιτυγχάνονται με τη θεραπεία GIK είναι δυνατό να ενεργοποιήσουν αυτούς τους υποδοχείς και να μειώσουν την αποπτωτική απώλεια των κυττάρων του μυοκαρδίου. Η ινσουλίνη βελτιώνει την αιμάτωση του μυοκαρδίου και τις περιφερικές αντιστάσεις. Επιπλέον, έχει άμεση ινότροπη επίδραση στο μυοκάρδιο<sup>217</sup>.

Συμπερασματικά, θα λέγαμε ότι υψηλές δόσεις εγχύσεων GIK φαίνεται να τροποποιούν τον ενεργειακό μεταβολισμό της καρδιάς, αυξάνοντας την πρόσληψη γλυκόζης και ελαττώνοντας το επίπεδο των κυκλοφοριακών λιπαρών οξέων (Πίνακας 11). Ταυτόχρονα παρέχουν μέσω ποικίλων μηχανισμών ωφέλεια στο ισχαιμικό και ανεπαρκές μυοκάρδιο (Πίνακας 12).

### Πίνακας 11

#### Μεταβολικές επιδράσεις από τη χορήγηση διαλυμάτων Γλυκόζης – Ινσουλίνης – Καλίου

- 
- Αύξηση μυοκαρδιακής πρόσληψης γλυκόζης κατά 250%
  - Μείωση επιπέδων Ελεύθερων λιπαρών Οξέων κατά 70% (900  $\Rightarrow$  300  $\mu\text{mol/l}$ )
  - Μείωση μυοκαρδιακής πρόσληψης Ελεύθερων Λιπαρών Οξέων κατά 90%
  - Σταθερή μυοκαρδιακή κατανάλωση  $\text{O}_2$
  - Αύξηση αναπνευστικού πηλίκου ( $\text{CO}_2:\text{O}_2$ ) από 0.70 σε 0.93 υποδεικνύοντας μία μεταβολική εκτροπή από καύση Ελεύθερων Λιπαρών Οξέων σε υδατάνθρακες
  - Αύξηση  $\text{K}^+$  αίματος από 4 στα 5 mEq/l
-

## Πίνακας 12

---

### Μηχανισμοί ωφέλειας από την αυξημένη παροχή γλυκολυτικού υποστρώματος

---

- Αυξημένη παραγωγή ATP για κάθε μέρος οξυγόνου που καταναλώνεται για τον καταβολισμό γλυκόζης έναντι των λιπαρών οξέων.
  - Δράση έναντι της τοξικότητας των λιπαρών οξέων.
  - Αυξημένη παραγωγή ATP από αναερόβια γλυκόλυση με αποτέλεσμα.
    1. Αυξημένα επίπεδα φωσφοκρεατίνης και ATP.
    2. Μείωση επιπέδων ανόργανων φωσφορικών (P) και ADP.
    3. Αυξημένη παραγωγή ενέργειας από υδρόλυση του ATP.
  - Αύξηση αποθεμάτων μυοκαρδιακού γλυκογόνου.
  - Βελτιωμένη ομοιόσταση  $\text{Na}^+$  και  $\text{Ca}^{++}$ .
  - Αυξημένη ανοχή στην αύξηση των επιπέδων του ενδοκυτταρικού  $\text{Ca}^{++}$ .
  - Αναπλήρωση των ενδιάμεσων μεταβολιτών του κύκλου του κιτρικού οξέος
  - Αύξηση οξείδωσης της γλυκόζης και μείωση οξείδωσης των λιπαρών οξέων κατά την επαναιμάτωση.
-

## ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η συγχορήγηση ενός ινότροπου φαρμάκου και ενός β αναστολέα είναι συχνά απαραίτητη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, που ήδη βρίσκονται υπό θεραπεία με β-αναστολέα και εμφανίζουν επιδείνωση, αλλά και σε αυτούς που δεν ανέχονται την έναρξη με β-αναστολέα.

Σε μελέτες χορήγησης του συχνότερα χορηγούμενου ινότροπου φαρμάκου, της δοβουταμίνης, σε ασθενείς που χρειάστηκαν ινότροπη υποστήριξη και βρίσκονταν υπό θεραπεία με καρβεδιλόλη, αποδείχθηκε ότι υπάρχει πλήρης αναστολή των β-υποδοχέων και ότι χρειάζονται υψηλές δόσεις δοβουταμίνης (15-20  $\mu\text{g/kg/min}$ ), για να υπερκερασθεί και απελευθερωθεί ο β-υποδοχέας από την καρβεδιλόλη<sup>229</sup>. Οι ασθενείς βέβαια που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες αυτές ελάμβαναν τις συνιστώμενες δόσεις καρβεδιλόλης.

Υπάρχει πληθώρα επιδημιολογικών μελετών που δείχνουν ότι, στην πραγματικότητα, μικρό μέρος μόνο των ασθενών λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση καρβεδιλόλης και το μεγαλύτερο μέρος υποθεραπεύεται<sup>231</sup>. Παρ' όλα αυτά, όμως, υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι και οι μικρές δόσεις καρβεδιλόλης είναι επωφελείς<sup>181</sup>. Είναι, επίσης, σύνηθες κατά τη νοσηλεία τους οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια να λαμβάνουν μικρές ή μέτριες δόσεις ινότροπης ενδοφλέβιας αγωγής.

Σκοπός της δικής μας κλινικής μελέτης ήταν να διερευνήσουμε σ' αυτήν την ομάδα πληθυσμού, την πλέον συνήθη στην καθημερινή κλινική πράξη, που λαμβάνει χαμηλές δόσεις καρβεδιλόλης και χρειάζεται ινότροπη υποστήριξη, ποια θα είναι η δράση της συνήθους ινότροπης αγωγής με χαμηλές δόσεις δοβουταμίνης.

Δευτερεύων σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης του διαλύματος γλυκόζης, ινσουλίνης, καλίου σ' αυτή την ομάδα ασθενών που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια και χρήζουν ινότροπης υποστήριξης, αφού είναι γνωστό ότι η σταθεροποίηση αυτών των ασθενών με ινότροπα από του στόματος ή ενδοφλεβίως γίνεται, όπως έχουν δείξει διάφορες μελέτες, σε βάρος της επιβίωσης<sup>182,183</sup>. Στα πιθανά αίτια αύξησης της θνητότητας περιλαμβάνονται η εξάντληση των ενεργειακών αποθεμάτων της καρδιάς και η έξαρση των κοιλιακών αρρυθμιών. Σ' αυτούς τους ασθενείς, με τις αυξημένες ενεργειακές ανάγκες του μυοκαρδίου, έγινε προσπάθεια τροποποίησης του μεταβολικού υποστρώματος με



χρησιμοποίηση του δεύτερου από τους προαναφερθέντες τρόπους μεταβολικής θεραπείας, τη χρησιμοποίηση διαλύματος γλυκόζης – ινσουλίνης – καλίου.

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΘΟΛΟΣ

### 1. Κριτήρια ένταξης

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 31 ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία αρ. κοιλίας, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, που εισήχθησαν στην καρδιολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου, λόγω επιδείνωσης της καρδιακής τους ανεπάρκειας. Απ' αυτούς, δεκαπέντε ασθενείς είχαν ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακή ανεπάρκεια, δέκα ασθενείς ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και έξι ασθενείς υπερτασική μυοκαρδιοπάθεια. Εικοσιπέντε ασθενείς ήταν άνδρες και έξι ασθενείς γυναίκες. Οι ασθενείς ήταν ηλικίας 32 έως 80 ετών, με μέση ηλικία τα 58 έτη. 27 ασθενείς ήταν σε κατηγορία III κατά NYHA και 4 σε κατηγορία IV.

Για να εισαχθούν στη μελέτη, έπρεπε να έχουν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: α) συμπτώματα και σημεία πνευμονικής συμφόρησης και συστολική πίεση μεταξύ 110 mmHg και 85 mmHg, β) κλάσμα εξωθήσεως μικρότερο από 35%, ΤΔΔΑΚ μεγαλύτερη από 60 mm και κλάσμα βράχυνσης μικρότερο από 20%, γ) φλεβοκομβικό ρυθμό και δ) να βρίσκονται υπό θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου ή αναστολείς της αγγιοτενσίνης II, διουρητικών και καρβεδιλόλη, τουλάχιστον για τρεις μήνες προ της εισαγωγής.

Απ' αυτούς τους ασθενείς, είκοσι δύο (71%) θεραπεύονται από ιδιώτες ιατρούς και η μέση δόση καρβεδιλόλης κατά την εισαγωγή ήταν  $16 \pm 9$  mg ημερησίως (6,25 -50 mg ημερησίως). Οι ασθενείς, επίσης, βρίσκονταν υπό αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου ( $n = 27,87\%$ ), Δακτυλίτιδα ( $n=16,51\%$ ), διουρητικά ( $n = 26,83,9\%$ ) σπειρονολακτόνη ( $n = 11,35,5\%$ ).

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς: α) με οξεία στεφανιαία σύνδρομα ή επέμβαση επαναγγείωσης τους τελευταίους τρεις μήνες ( $n = 7$ ), β) που δεν έπαιρναν β-αναστολείς ( $n = 42$ ) ή ασθενείς που έπαιρναν β-αναστολείς άλλους από την καρβεδιλόλη ( $n = 2$ ), γ) που είχαν στο ΗΚΓ ηρεμίας υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό ( $n = 1$ ), δ) είχαν συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη των 85 mmHg ( $n = 2$ ) και ε) σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια με κρεατινίνη μεγαλύτερη των 450  $\mu\text{mol/l}$  ( $n = 3$ ).

## 2. Πρωτόκολο χορήγησης θεραπείας

Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε δοβουταμίνη ενδοφλέβια σε δόση σταδιακά αυξανόμενη από 2,5  $\mu\text{g/kg/min}$  έως 10  $\mu\text{g/kg/min}$  για ένα χρονικό διάστημα  $24 \pm 2$  ωρών. Το πρωτόκολο απαγόρευε την χορήγηση των  $\beta$ -αγωνιστών για μια περίοδο 30 λεπτών πριν την λήψη των βασικών αιμοδυναμικών μετρήσεων. Κατά τη διάρκεια της χορήγησης και 6 ώρες πριν δεν έπρεπε να είχε γίνει χορήγηση κανενός φαρμάκου πλην μόνο των αναγκαίων για την κλινική και αιμοδυναμική σταθεροποίηση των ασθενών. Γενικά οι δόσεις των άλλων φαρμάκων παρέμειναν σταθερές.

Οι ασθενείς επίσης τυχαιοποιήθηκαν σε δύο υποομάδες.

Στην πρώτη υποομάδα, που περιελήφθησαν δεκαπέντε ασθενείς, χορηγήθηκε ενδοφλεβίως δοβουταμίνη στη δόση που προαναφέρθηκε (2,5 - 10  $\mu\text{g/kg/min}$ ) (ενδοφλέβια) και ταυτόχρονα, διάλυμα γλυκόζης – ινσουλίνης – καλίου σύμφωνα με το πρωτόκολλο χορήγησης της αυξημένης δόσης της μελέτης ELCA, δηλ. 25% γλυκόζη, 50 μονάδες ινσουλίνης/λίτρο (Human Actrapid, Wavo Nordisk, Crawley, UK) και 80 mmol/kcl/lit σε ρυθμό 1 ml/kg/min. Στη δεύτερη υποομάδα, που περιελάμβανε δεκαέξι ασθενείς, χορηγήθηκε ενδοφλεβίως δοβουταμίνη σε δόση από 2,5  $\mu\text{g/kg/min}$  έως 10  $\mu\text{g/kg/min}$  και ημισότονο διάλυμα σε ρυθμό χορήγησης 1 ml/kg/min<sup>218</sup>.

## 3. Υπερηχογραφικός έλεγχος

Οι μετρήσεις έγιναν σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Υπερηχοκαρδιολογικής εταιρείας. Οι διαστάσεις της αρ. κοιλίας και το πάχος του τοιχώματος μετρήθηκαν στην αριστερή παραστερνική θέση με τη μέθοδο της κατευθυνόμενης M-Mode καταγραφής. Ιδιαίτερη φροντίδα υπήρξε, ώστε να καταγραφεί η μεγαλύτερη και η μικρότερη διάμετρος ανάμεσα στα άκρα της μιτροειδούς και επάνω από τους θηλοειδείς μύες. Η τελοδοιαστολική διάμετρος καταγράφηκε στο Q του ηλεκτροκαρδιογραφήματος<sup>222</sup>, ενώ η τελοσυστολική διάμετρος ορίστηκε η βραχύτερη απόσταση μεταξύ των τοιχωμάτων. Για την καταγραφή χρησιμοποιήθηκε μηχανήμα Hewlett Packard Sonos 2000 με ηχοβολέα (3 MHz/Hewlett Packard Company South Taft Loveland Co. 80537 USA). Πλήρης υπερηχοκαρδιολογική μελέτη έγινε αμέσως προ της χορήγησης της ενδοφλέβιας

αγωγής και με τη λήξη της θεραπείας. Όλες οι μελέτες καταγράφηκαν σε μαγνητοταινίες. Υπολογίσθηκαν, εκτός της τελοσυστολικής διαμέτρου (ΤΣΔΑΚ), της τελοδιαστολικής διαμέτρου (ΤΔΔΑΚ), και οι εξής δείκτες: 1) το κλάσμα βράχυνσης  $(ΤΔΔΑΚ - ΤΣΔΑΚ) / ΤΔΔΑΚ \times 100$ , 2) Το πάχος του οπίσθιου τοιχώματος στη συστολή ΠΟΤΑΚΣ, 3) Η τελοσυστολική τάση (Τελοσυστολικό stress) από τον τύπο  $ΣΑΠ \times ΤΣΔΑΚ \times 1,354/4 \times ΠΟΤΑΚΣ \times (1+ΠΟΤΑΚΣ)/ΤΣΔΑΚ$ . (η συστολική αρτηριακή πίεση μετρήθηκε με σφυγμομανόμετρο), 4) Η μέση ταχύτητα περιμετρικής βράχυνσης, διορθωμένη ως προς την καρδιακή συχνότητα, σύμφωνα με τον τύπο  $Vcfc = (Κλάσμα \text{ βράχυνσης} / ΧΕΑΚ) \times RR$  όπου ΧΕΑΚ είναι ο χρόνος εξώθησης της αρ. κοιλίας υπολογισμένος σε millisecond (χιλιοστά του δευτερολέπτου) και μετρημένος από τη διάνοιξη της αορτικής βαλβίδος, έως το κλείσιμο της από το φάκελο του σήματος συνεχούς Doppler, 5) Το πηλίκο: διορθωμένη ταχύτητα περιμετρικής βράχυνσης προς τελοσυστολική τάση  $(Vcfc/ΕΣWS)$ , 6) Η καρδιακή παροχή ως το γινόμενο του όγκου παλμού επί την καρδιακή συχνότητα. Ο όγκος παλμού υπολογίζεται από τον τύπο  $(\pi/4) \times (\text{Διάμετρος Αορτής})^2 \times \text{το ολοκλήρωμα της ταχύτητας ροής της αορτής}$ . (Η διάμετρος της αορτής μετρήθηκε από το μακρύ άξονα λίγο κάτω από τη διάνοιξη της Αορτικής βαλβίδας στα άκρα της (tips)). Οι ταχύτητες της αορτής μετρήθηκαν από κορυφαία τομή πέντε κοιλοτήτων, 7) Το κλάσμα εξωθήσεως της αρ. κοιλίας μετρήθηκε με την τροποποιημένη μέθοδο Simpson. (Εικόνες 2 & 3) 8) Η συστηματική αγγειακή αντίσταση που υπολογίσθηκε σαν η μέση αρτηριακή πίεση δια της καρδιακής παροχής.

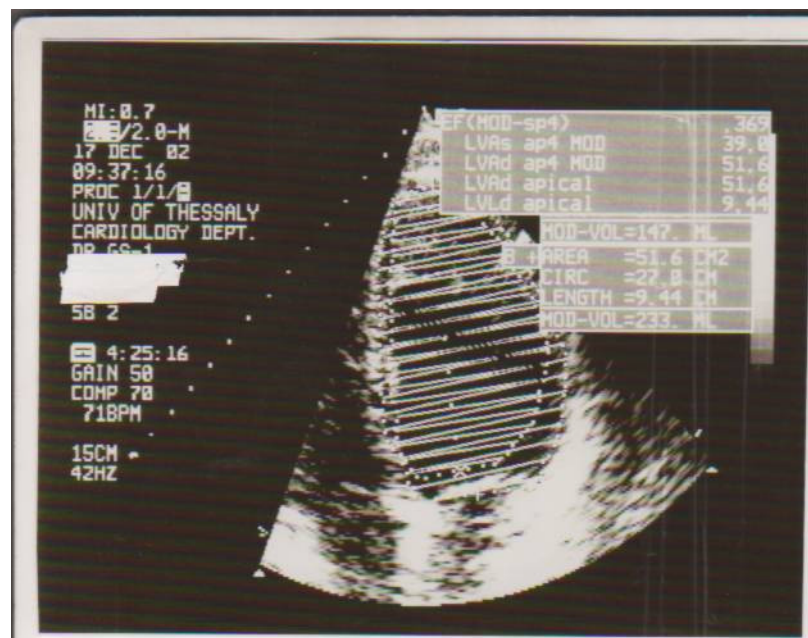
Εκτός των παραπάνω δεικτών, που έχουν σχέση με τη λειτουργική κατάσταση του μυοκαρδίου και τη συστολική εφεδρεία, υπολογίσθηκαν και οι εξής δείκτες Doppler: η μορφολογία της διαμιτροειδικής ροής, το ύψος του κύματος E, το ύψος του κύματος A, το πηλίκο E/A, η διάρκεια του κύματος A και η διάρκεια του χρόνου επιβράδυνσης του κύματος E (EDCT). Για τον υπολογισμό αυτό, το σήμα του παλμικού Doppler τοποθετήθηκε στα άκρα των γλωχινών της μιτροειδούς βαλβίδος. Έγινε καταγραφή τριών κυματομορφών και υπολογίσθηκε ο μέσος όρος.

Της της δείκτης που υπολογίσθηκε είναι ο δείκτης TEI, της αναίμακτος δείκτης που συνδυάζει συστολική και διαστολική λειτουργικότητα και υπολογίζεται ως το άθροισμα του χρόνου ισοογκοτικής συστολής και του χρόνου ισοογκοτικής χάλασης δια του χρόνου εξωθήσεως της αριστεράς κοιλίας της φαίνεται και στο σχήμα,  $\frac{IVCT + IVRT}{LVET}$  (Σχήμα 1). Ο δείκτης της είναι ανεξάρτητος προφορτίου και

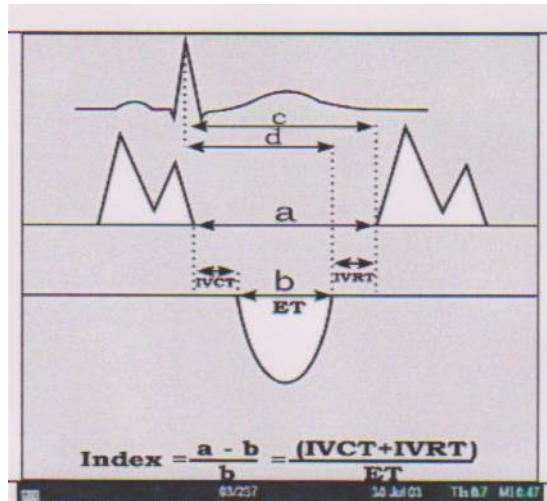
μεταφορτίου, δεν εξαρτάται από τη γεωμετρία της καρδιάς, γι' αυτό και χρησιμοποιήθηκε και στην καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ συνδέεται άμεσα με την πρόγνωση<sup>223</sup>.



**Εικόνα 2:** Υπολογισμός ΚΕ ασθενούς με τη μέθοδο Modified simpson προ έγχυσης ινóτροπης θεραπείας



**Εικόνα 3:** Υπολογισμός ΚΕ με τη μέθοδο Modified simpson μετά λήψη θεραπείας στον ίδιο ασθενή



**Σχήμα 1.** Το σχήμα απεικονίζει με επιπροβολή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και των Doppler σημάτων (λευκά σχήματα) τον τρόπο μέτρηση του Doppler δείκτη

#### 4. Αναίμακτος ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος

Σε όλους τους ασθενείς, κατά τη διάρκεια της χορήγησης και τρεις ημέρες μετά, έγινε καταγραφή με τοποθέτηση Holter ρυθμού τύπου NOVACOR unolter version OXFD-403091497 south Antonie 92508 Quell-Malninson – Celex France.

Έγινε ανάλυση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας μετά από προσεκτική επιλογή των φυσιολογικών διαστημάτων RR και αποκλεισμό των τεχνημάτων (artifacts). Η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας εκτιμάται 1) στο πεδίο του χρόνου (time domain analysis) και 2) στο πεδίο των συχνοτήτων (frequency domain analysis).

Στο πεδίο του χρόνου υπολογίσθηκαν οι εξής δείκτες:

α) SDNN (ms): Η σταθερή απόκλιση της μέσης τιμής όλων των καρδιακών κύκλων του 24ώρου. Υψηλή μεταβλητότητα προς το φυσιολογικό > 100 ms, χαμηλή μεταβλητότητα < 50 ms.

β) PNN50(%): Η εκατοστιαία αναλογία των διαφόρων των εν ενεργεία καταγραφόμενων καρδιακών κύκλων του 24ώρου που ξεπερνούν τα 50 ms.

Στο πεδίο των συχνοτήτων που προσδιορίζουν τη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας υπολογίσθηκαν:

α) Περιοχή υψηλής συχνότητας (HF) Εκπροσωπεί μεταβολές της καρδιακής συχνότητας που οφείλονται στην αναπνοή και συνδέεται με παρασυμπαθητική δραστηριότητα.

β) Περιοχή χαμηλής συχνότητας (LF): Συνδέεται με συμπαθητική δραστηριότητα.

γ) Περιοχή πολύ χαμηλής συχνότητας (VLF) Δείκτης συμπαθητικής δραστηριότητας.

δ) Ο λόγος LF/HF Δείκτης ισοζυγίου δράσης μεταξύ συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού τόνου.

Επίσης, κατά τη φάση εισόδου στη μελέτη και προ της χορήγησης, έγινε ΗΚΓ σε όλους τους ασθενείς και υπολογισμός της διασποράς του QT (QTdisp). Το ίδιο έγινε και αμέσως μετά τη λήξη της θεραπείας. Διασπορά του QT ορίζεται η διαφορά του βραχύτερου από το μακρύτερο QT διάστημα στο ΗΚΓ 12 απαγωγών.

## **5. Βιοχημικές εξετάσεις**

Λήψη αίματος για εξέταση σακχάρου, ουρίας, κρεατινίνης, καλίου, νατρίου έγινε πριν την είσοδο στο πρωτόκολλο στις έξι ώρες και αμέσως μετά τη λήξη της χορήγησης. Δείγμα αίματος για εξέταση της νοραδρεναλίνης πάρθηκε το πρωί, μια ώρα προ της χορήγησης ενδοφλέβιας αγωγής. Μεταφέρθηκε σε ψυχρούς σωλήνες που περιείχαν γλουταθειόνη ή ηπαρίνη και αφού φυγοκεντρήθηκε στους  $-4^{\circ}\text{C}$ . Το πλάσμα πάρθηκε και αποθηκεύθηκε στους  $-20^{\circ}\text{C}$  για ένα μήνα (30 ημέρες) και στη συνέχεια αναλύθηκαν με μέθοδο ραδιοανοσολογική (Radiommanoassaycit Biosource Belgium). Επανελέγχος της νοραδρεναλίνης με την ίδια τεχνική έγινε αμέσως με το τέλος της χορήγησης και 48 ώρες μετά.

Η μέτρηση BNP έγινε μετά τη λήψη αίματος από κεντρική φλέβα, αφού ο ασθενής ήταν κλινήρης για τουλάχιστο 30 λεπτά. Τοποθετήθηκε το δείγμα σε ηπαρινισμένο σωλήνα και αναλύθηκε με ανοσοχρωματογραφική μέθοδο. Χρησιμοποιήθηκε μηχανήμα τύπου Triage Meter plus Biosite incorporate San Diego CA USA SN 000028402. Ομοίως με την νοραδρεναλίνη το BNP μετρήθηκε στο τέλος της χορήγησης και 48 ώρες μετά.

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα βιοχημικά, υπερηχογραφικά και ηλεκτροκαρδιογραφικά δεδομένα, πριν και μετά τη χορήγηση, αναλύθηκαν με τη μέθοδο του (συζευγμένου) paired t-test, με θεωρούμενη ως σημαντική κάθε τιμή πιθανότητας για  $p < 0,05$ . Ενώ οι συνεχείς μεταβλητές εκφραζόμενες ως μέση τιμή  $\pm 1$  σταθερή απόκλιση, συγκρίθηκαν με μονοπαραγοντική ανάλυση για μεταβολές επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο GB STAT v10,0 Dynamic Microsystem Inc 13003 Buccaneer Road Silver Spring MD 20904 USA.



## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 1. Βιοχημικοί δείκτες

Στην ομάδα χορήγησης του διαλύματος γλυκόζης, ινσουλίνης, καλίου (GIK), καθώς και στην ομάδα ελέγχου, δεν υπήρξε καμία διαφορά ως προς τις τιμές της ουρίας ( $p = 0,22$ ), του καλίου ( $p = 0,66$ ) και της γλυκόζης ορού ( $p = 0,9$ ), όπως φαίνεται στους πίνακες 13, 14, 15 και στο σχήμα 2.

Το BNP, κατά τη διάρκεια χορήγησης GIK, παρουσίασε πτώση στατιστικά σημαντική ( $p = 0,01$ ), στο τέλος της χορήγησης, όπως φαίνεται στον πίνακα 14 και στο σχήμα 2. Δύο ημέρες μετά, παρουσίασε μια άνοδο, πάλι στατιστικά σημαντική ( $p = 0,02$ ), παραμένοντας, όμως, συγκριτικά με την τιμή προ της χορήγησης σε πιο χαμηλά επίπεδα.

Στην ομάδα ελέγχου το BNP μειώθηκε μετά τη χορήγηση της θεραπείας από 676 pg/ml σε 514 pg/ml (μέση τιμή), μεταβολή μη στατιστικά σημαντική ( $p=0,08$ ). Στη συνέχεια, και 48 ώρες μετά, παρέμεινε σχετικά σταθερό 509 pg/ml, έναντι 514 pg/ml (μέση τιμή), μεταβολή μη στατιστικά σημαντική (πίνακας 16 και σχήμα 3).

Εάν συγκριθούν όλες οι ομάδες μεταξύ τους, η μεταβολή του BNP δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p = 0,8$ ).

Η νοραδρεναλίνη στην ομάδα γλυκόζης, ινσουλίνης, καλίου δεν παρουσίασε κατά τη διάρκεια χορήγησης καμία μεταβολή από 0,514 ng/ml σε 0,515 ng/ml (μέση τιμή), ενώ στη συνέχεια, και στις 48 ώρες, μειώθηκε λίγο από 0,515 ng/ml σε 0,506 ng/ml, μη στατιστικά σημαντική μεταβολή ( $p = 0,428$ ).

Στην ομάδα ελέγχου καταγράφηκε, κατά τη διάρκεια της χορήγησης, στατιστικά σημαντική πτώση από 0,498 ng/mg σε 0,446 ng/ml ( $p = 0,01$ ) (πίνακας 5), ενώ στη συνέχεια παρουσίασε μια μικρή μη στατιστική άνοδο από 0,446 ng/ml σε 0,4506 ( $p = 0,78$ ) 48 ώρες μετά το τέλος (πίνακας 17).

Συγκρινόμενες οι θεραπείες μεταξύ τους, σε καμία από τις δύο ομάδες δεν υπήρξε υπεροχή στατιστικά σημαντική  $p = 0,54$ .

### 2. Αριθμολογικοί δείκτες

Η μέση τιμή του αριθμού των κοιλιακών έκτακτων συστολών, κατά τη διάρκεια της χορήγησης, υποχώρησε από 1824 σε 1600 δύο ημέρες μετά, μία μείωση

μη στατιστικά σημαντική ( $p = 0,135$ ). Για την ομάδα ελέγχου, υπήρξε μείωση από 2732, κατά τη διάρκεια της χορήγησης, σε 2484 δύο ημέρες μετά ( $p = 0,769$ ). Αλλά και η σύγκριση όλων των ομάδων δεν έδειξε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ( $p=0,08$ ) πίνακας 18, σχήμα 5.

Η καρδιακή συχνότητα παρουσίασε μία μείωση και στις δύο ομάδες. Στην ομάδα του GIK από 73,6 σφ./λεπτό σε 71,8 σφ./λεπτό ( $p = 0,63$ ) και από 71,4 σε 67,8 ( $p = 0,193$ ) στην ομάδα ελέγχου, χωρίς όμως η μεταξύ όλων των ομάδων σύγκριση να φθάσει σε τιμές στατιστικά σημαντικών μεταβολών ( $p=0,48$ ).

Στην ομάδα του διαλύματος GIK, η διασπορά του QT από 133 ms πριν τη χορήγηση, μειώθηκε στα 124 ms μετά, χωρίς όμως η μεταβολή αυτή να είναι στατιστικά σημαντική. Στην ομάδα ελέγχου η διασπορά του QT προ της χορήγησης ήταν 124 ms και έμεινε αναλλοίωτη και μετά (124 ms) ( $p = 0,83$ ), ενώ και η σύγκριση όλων των ομάδων δεν έδειξε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ( $p=0,88$ ) πίνακας 18.

Με την ανάλυση της 24ωρης καταγραφής ΗΚΓ έγινε υπολογισμός των δεικτών της μεταβολής της καρδιακής συχνότητας (Heart Rate Variability) (Εικόνα 4).

Η SDNN, στην ομάδα της χορήγησης γλυκόζης, ινσουλίνης, καλίου, από 90 ms αυξήθηκε σε 110 ms ( $p=0,167$ ) δύο ημέρες μετά, ενώ η SDNN, στην ομάδα ελέγχου, από 96 ms σε 101 ms ( $p=0,3$ ). Και οι δύο αυξήσεις δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, όπως και η σύγκριση των μεταβολών με εξέταση όλων των ομάδων δεν έδειξε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ( $p=0,6$ ) (πίνακας 18).

Μια άλλη παράμετρος που εξετάσθηκε ήταν τα σήματα χαμηλής και υψηλής συχνότητας. Η ανάλυση για τα σήματα χαμηλής συχνότητας έδειξε στην ομάδα της γλυκόζης, ινσουλίνης, καλίου μια μείωση των LF από 60  $\text{pms}^2$  σε 54  $\text{pms}^2$  ( $p=0,17$ ), ενώ στην ομάδα ελέγχου από 61  $\text{pms}^2$  σε 59  $\text{pms}^2$  ( $p = 0,67$ ), χωρίς όμως σε καμία από τις περιπτώσεις να έχουμε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (πίνακας 18). Όταν όλες οι ομάδες συγκρίθηκαν μεταξύ τους, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική μεταβολή ( $p = 0,55$ ).

Ο υπολογισμός του δείκτη PNN50 έδειξε ότι δεν υπήρξε καμία μεταβολή με τη χορήγηση γλυκόζης, ινσουλίνης, καλίου  $16,8 \pm 13\%$  σε  $16,76 \pm 11,5\%$  ( $p = 0,28$ ), ενώ στην ομάδα ελέγχου υπήρξε μείωση από  $12,1 \pm 10\%$  σε  $9,36 \pm 8,7\%$  ( $p = 0,13$ ), ενώ, και όταν συγκρίθηκαν όλες οι ομάδες μεταξύ τους, δεν υπήρξε στατιστική σημαντική μεταβολή ( $p = 0,8$ ). (πίνακας 18).

### 3. Ηχογραφικοί Δείκτες – Αποτελέσματα

Το κλάσμα βράχυνσης στην ομάδα της γλυκόζης, ινσουλίνης, καλίου παρουσίασε αύξηση από  $12,2\% \pm 2,5$  σε  $14,15\% \pm 4,9$ , που όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Στην ομάδα ελέγχου δεν παρουσιάστηκε εμφανής μεταβολή  $14,25 \pm 4$  πριν  $14,45 \pm 4,5$  μετά ( $p = 0,8$ ). Όταν όλες οι ομάδες συγκρίθηκαν μεταξύ τους, δεν υπήρξε στατιστική διαφορά ( $p=0,5$ ) (πίνακας 19).

Η τελοσυστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας παρουσίασε μείωση στην ομάδα του GIK από  $6,04$  cm σε  $5,8$  cm, στατιστικά σημαντική ( $p = 0,004$ ), ενώ στην ομάδα ελέγχου η ΤΣΣΔ παραμένει σταθερή από  $5,79$  cm σε  $5,83$  cm. Η σύγκριση, όμως, όλων των ομάδων δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές  $p = 0,63$  (πίνακας 19).

Η ΤΔΔΑΚ παρέμενε στην ομάδα GIK σχεδόν σταθερή, με τάση μείωσης από  $6,89$  cm σε  $6,8$  cm ( $p = 0,4$ ) μετά τη χορήγηση, ενώ στην ομάδα Control παρουσιάστηκε μια όμοια τάση μείωσης από  $6,79$  σε  $6,7$  cm ( $p = 0,66$ ) (πίνακας 19).

Η καρδιακή παροχή αυξήθηκε στην ομάδα γλυκόζης, ινσουλίνης και καλίου από  $3,2 \pm 1$  l/min σε  $3,39 \pm 1,4$  l/min, αύξηση μη στατιστικά σημαντική ( $p=0,28$ ). Αύξηση της καρδιακής παροχής υπήρξε και στην ομάδα των controls από  $3,4 \pm 1,2$  σε  $3,6 \pm 1,2$  l/min, που και εδώ δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η σύγκριση όλων των ομάδων δεν έδειξε και για τις δύο θεραπείες στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p = 0,7$ ). Αν εξετάσουμε συνολικά τους ασθενείς προς την εισαγωγή στη θεραπεία και μετά η καρδιακή παροχή αυξήθηκε από  $3,52 \pm 1$  l/min σε  $3,74 \pm 1,06$  l/min ( $p = 0,14$ ) (πίνακας 20).

Το κλάσμα εξωθήσεως παρουσίασε αύξηση στην ομάδα της γλυκόζης, ινσουλίνης, καλίου από  $23,9 \pm 3$  σε  $25,9\% \pm 4$  ( $p = 0,05$ ), ενώ μια στατιστικά σημαντική διαφορά παρουσίασε το κλάσμα εξώθησης και στην ομάδα ελέγχου από  $27 \pm 4\%$  σε  $28,5 \pm 4$  ( $p = 0,02$ ). Συνολικά, υπήρξε μια στατιστικά σημαντική διαφορά μετά τη θεραπεία με αύξηση του κλάσματος εξώθησης από  $26,3\% \pm 4,3$  σε  $27,8\% \pm 4,3$  με  $p = 0,005$ . (πίνακας 20).

Η μέση ταχύτητα περιμετρικής βράχυνσης στην ομάδα γλυκόζης, ινσουλίνης, καλίου από  $46,1 \pm 3$  circ/sec αυξήθηκε σε  $53,8 \pm 18$  circ/sec ( $p = 0,16$ ), ενώ στην ομάδα ελέγχου από  $54,27 \pm 16$  circ/sec ελαττώθηκε μη σημαντικά σε  $53,0 \pm 3,7$  circ/sec  $p = 0,73$ . Σε σύγκριση αυτές οι μεταβολές και των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ( $p = 0,5$ ) (πίνακας 19).

Η τελοσυστολική τάση στην ομάδα GIK από  $218,2 \pm 51,2 \text{ gr/cm}^2$  ελαττώθηκε σε  $202,8 \pm 54 \text{ gr/cm}^2$  (μεταβολή μη στατιστικά σημαντική  $p = 0,145$ ), ενώ στην ομάδα ελέγχου είχαμε αρχικά  $189,6 \text{ gr/cm}^2$  τελοσυστολική τάση που στη συνέχεια ελαττώθηκε σε  $183,57 \text{ gr/cm}^2$ . Και εδώ η μεταβολή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Όταν συγκρίθηκαν όλες οι ομάδες μεταξύ τους, οι μεταβολές αυτές δεν έφθασαν σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ( $p = 0,25$ ) (πίνακας 19).

Όταν υπολογίσαμε το πηλίκο μέση ταχύτητα περιμετρικής βράχυνσης προς / τελοσυστολική τάση, στην ομάδα GIK υπήρξε αύξηση από  $0,22 \pm 0,07$  σε  $0,28 \pm 0,13 \text{ circ cm}^2/\text{gr}$  ( $p = 0,07$ ), ενώ στην ομάδα ελέγχου παρουσιάστηκε μια μικρότερη αύξηση από  $0,298 \pm 0,01$  σε  $0,306 \pm 0,13$  ( $p = 0,713$ ). Η σύγκριση των μεταβολών και για τις δύο ομάδες δεν έδειξε στατιστικά σημαντική μεταβολή για τις δύο θεραπείες ( $p = 0,26$ ) (πίνακας 19).

Η ανάλυση των δεικτών των σημάτων Doppler από τη διαμυτροειδική ροή έδειξε ότι μελετήθηκαν συνολικά και οι δύο ομάδες μια μείωση του EDCT από  $146,2 \pm 65 \text{ ms}$  σε  $142,6 \pm 58,3 \text{ ms}$   $p = 0,04$  (Σχήμα 5), μια μη στατιστικά σημαντική αύξηση στο πηλίκο E/A από  $1,61 \pm 1$  σε  $1,81 \pm 1,34$   $p = 0,11$  και μια μη στατιστικά σημαντική μείωση του κύματος A από  $41,8 \pm 5$  σε  $40,6 \pm 9,2$   $p=0,13$  (πίνακας 21).

Ο συνδυασμένος δείκτης συστολικής και διαστολικής λειτουργικότητας TEI παρουσίασε και στις δύο ομάδες παρόμοια αύξηση, ενώ στην ομάδα GIK από  $0,9 \pm 3,2$  σε  $1,0 \pm 3,7$  ( $p = 0,27$ ) και στην ομάδα ελέγχου από  $1,0 \pm 3,36$  σε  $1,1 \pm 4,3$  ( $p = 0,324$ ), ενώ και η συνολική σύγκριση δεν έδειξε στατιστική σημαντικότητα για τις μεταβολές αυτές ( $p = 0,68$ ) (πίνακας 19).

Η αιμοδυναμική κατάσταση ασθενών δηλαδή, η καρδιακή συχνότητα, η συστολική και η διαστολική αρτηριακή πίεση δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές και για τις δύο ομάδες. Όταν δε και οι δύο ομάδες εξετάστηκαν συνολικά, ομοίως δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μετρήσεις (πίνακας 20).

**Πίνακας 13: Paired Samples T test – ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ: ΟΥΡΙΑ**

	Διαφορές ζευγών μετρήσεων					t	df	p value (2-tailed)
	Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση	Σταθερό μέσο σφάλμα	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Ουρία πριν και μετά θεραπεία με γλυκόζη, ινσουλίνη, κάλιο	58,0000	17,52631	4,52527	-3,90575	15,50575	1,282	14	,221

**Πίνακας 14: Paired Samples T test – ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ: ΓΛΥΚΟΖΗ ΟΡΟΥ**

	Διαφορές ζευγών τιμών					t	df	p value (2-tailed)
	Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση	Σταθερό μέσο σφάλμα	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Γλυκόζη πριν και μετά την χορήγηση γλυκόζης, ινσουλίνης, καλίου	,99600	47,49737	12,26377	-25,30717	27,29917	,081	14	,936

**Πίνακας 15: Paired Samples Statistics – ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ: ΚΑΛΙΟ ΟΡΟΥ**

	Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση	Σταθερό μέσο σφάλμα
K+ πριν GIK mmole/l	4,1267	1,19909	,30960
K+ μετά GIK mmole/l	4,2800	1,80483	,46601

**ΠΙΝΑΚΑΣ 16**  
**ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ BNP**

	ΟΜΑΔΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ, ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ, ΚΑΛΙΟΥ	ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ
Αρχική τιμή (pg/ml)	440,47 ± 489,26	640,74 ± 780,64
Μετά τη χορήγηση (pg/ml)	294,27 ± 314,14	514,0 ± 545,87
48 ώρες μετά (pg/ml)	521,98 ± 436,75	509,00 ± 521,70

**ΠΙΝΑΚΑΣ 17**  
**ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΝΟΡΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗΣ**

	ΟΜΑΔΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ, ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ, ΚΑΛΙΟΥ	ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ
Αρχική τιμή (ng/ml)	0,51 ± 0,09	0,49 ± 0,10
Μετά τη χορήγηση (ng/ml)	0,51 ± 0,08	0,45 ± 0,9
48 ώρες μετά (ng/ml)	0,51 ± 0,08	0,45 ± 0,09

**ΠΙΝΑΚΑΣ 18. ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ**

	ΟΜΑΔΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ, ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ, ΚΑΛΙΟΥ		ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ		ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΩΝ ΔΥΟ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	P
<b>SDNN ms</b>	90 ± 41	110 ± 53	97 ± 38	101 ± 29	0.6
<b>LF (pms<sup>2</sup>)</b>	60,9 ± 17,9	54,9 ± 15,5	61 ± 14	59,2 ± 19	0,55
<b>LF/HF</b>	2,05 ± 1,6	2,13 ± 2,5	2,01 ± 1,66	1,5 ± 1,34	0,75
<b>ΚΕΣ</b>	1825 ± 3070	1600 ± 2697	2732 ± 2785	2484 ± 4849	0,08
<b>VLFpms<sup>2</sup></b>	4628 ± 4477	4471 ± 3678	5271 ± 7500	4664 ± 1852	0,9
<b>PNN 50%</b>	16,8 ± 13,6%	16,7 ± 11,5%	12,1 ± 1,00	9,3 ± 8,7	0,18
<b>QRSD ms</b>	134 ± 34	124 ± 49	124 ± 3,0	124 ± 30	0,88

SDNN = σταθερή απόκλιση μέσων τιμών όλων των καρδιακών κύκλων του 24ώρου.

LF = περιοχή χαμηλής συχνότητας, HF = περιοχή υψηλής συχνότητας

VLF = περιοχή πολύ χαμηλής συχνότητας, ΚΕΣ = αριθμός κοιλιακών έκτακτων συστολών

PNN50 = εκατοστιαία αναλογία διάφορων καρδιακών κύκλων που ξεπερνούν τα 50 ms

QRSD = διασπορά του διαστήματος QT

**ΠΙΝΑΚΑΣ 19 ΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ**

	ΟΜΑΔΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ, ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ, ΚΑΛΙΟΥ		ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ		ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΟΜΑΔΑΣ ΓΙΚ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ
	Πριν τη χορήγ.	Μετά τη χορήγ.	Πριν τη χορήγ.	Μετά τη χορήγ.	P
<b>ΤΣΔΑΚ (cm)</b>	6,04 ± 0,57	5,85 ± 0,59	5,8 ± 0,57	5,8 ± 0,6	0,6
<b>ΤΔΔΑΚ (cm)</b>	6,89 ± 0,62	6,81 ± 0,46	6,75 ± 0,48	6,75 ± 0,55	0,6
<b>ΚΒ (%)</b>	12,2 ± 2,5	14,1 ± 4,8	14,2 ± 4,2	14,5 ± 4,6	0,5
<b>ΚΕ (%)</b>	23,9 ± 33	25,9 ± 3,3	27,2 ± 4	28,4 ± 4	0,5
<b>ΔΤΠΒ (CiTC/sec)</b>	46,7 ± 12,5	53,8 ± 18,5	54,27 ± 16,1	53,09 ± 14,9	0,5
<b>ΔΤΠΒ/ΤΣΤ (CiTC.cm<sup>2</sup>/gr)</b>	0,22 ± 0,07	0,28 ± 0,13	0,29 ± 1,1	0,30 ± 0,13	0,26
<b>ΤΣΤ (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	218,16 ± 51	202 ± 202,8	189,6 ± 37,7	183,3 ± 35,7	0,25
<b>Δείκτης ΤΕΙ</b>	0,9 ± 0,32	1,01 ± 0,37	1,03 ± 0,36	1,1 ± 0,43	0,68

*ΚΕ = Κλάσμα εξώθησης, ΚΒ = Κλάσμα Βράχυνσης, ΤΣΤ = Τελοσυστολική τάση, ΔΤΠΒ = Διορθωμένη ταχύτητα περιμετρικής βράχυνσης, ΔΤΠΒ/ΤΣΤ = Διορθωμένη ταχύτητα περιμετρικής βράχυνσης προς τελοσυστολική τάση*



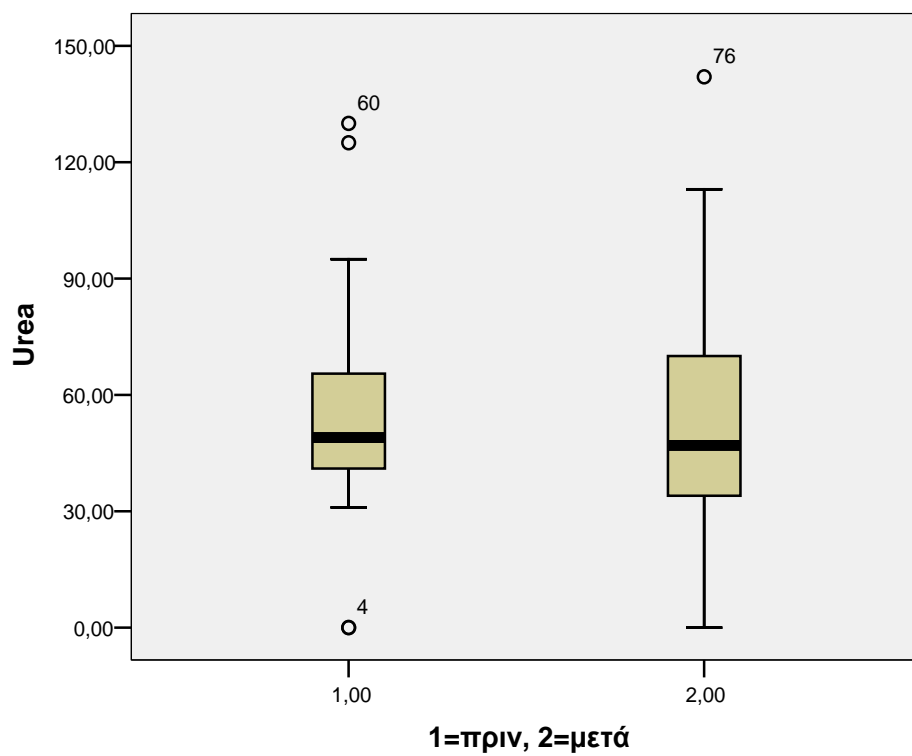
**Πίνακας 20:** Αιμοδυναμικές μεταβολές πριν και μετά τη χορήγηση δοβουταμίνης για 24 ώρες.

Παράμετροι	Αρχικές Τιμές	Μετά έγχυσης Δοβουταμίνης	P
Καρδιακή συχνότητα (beats/min)	71.4 ± 11	68 ± 18	0.19
Συστολική πίεση (mmHg)	102 ± 12.2	103 ± 12	0.63
Διαστολική πίεση (mmHg)	67.5 ± 10	67 ± 11	0.75
Κλάσμα εξώθησης αρ. κοιλίας (%)	26.3 ± 4.3	27.8 ± 4.3	0.005
Καρδιακή Παροχή (L/min)	3.52 ± 1	3.74 ± 1.06	0.14
Συστηματική αγγειακή αντίσταση (dyne*sec/cm <sup>5</sup> )	1431 ± 513	1392 ± 490	0.329

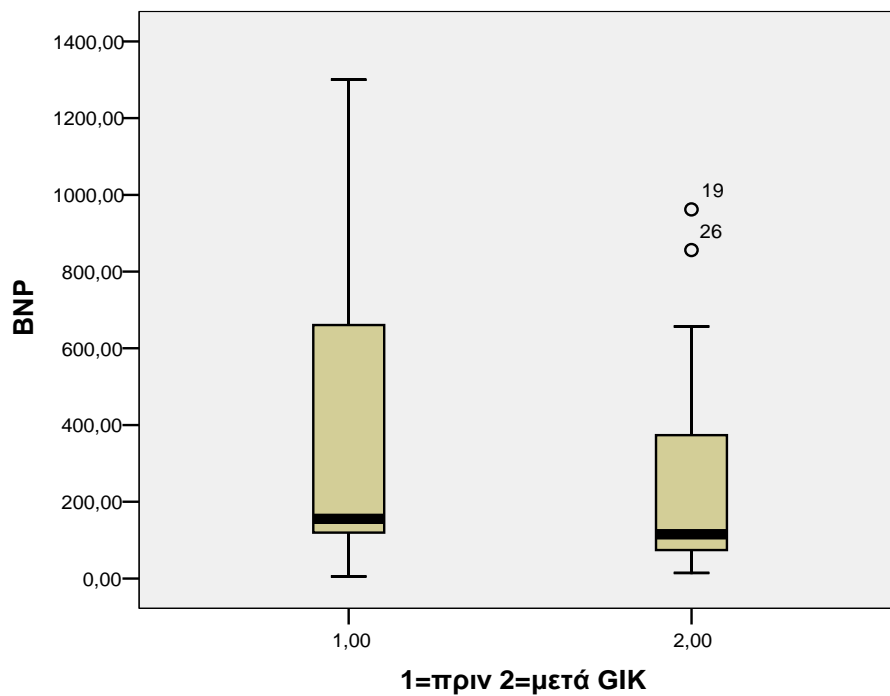
**Πίνακας 21:** Δείκτες διαμετροειδικής ροής

Δείκτης	Πρωί	Μετά θεραπεία	P Value
E/A	1,61 ± 1	1,81 ± 1,34	p = 0,11
EDCT (msec)	146,2 ± 65	142,60 ± 58,3	p = 0,04
Ύψος κύματος A (cm/s)	41,8 ± 5	40,6 ± 9,2	P = 0,13

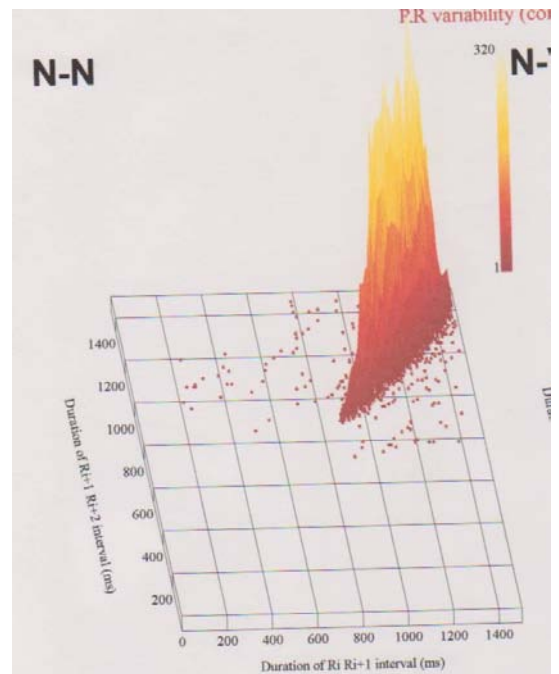
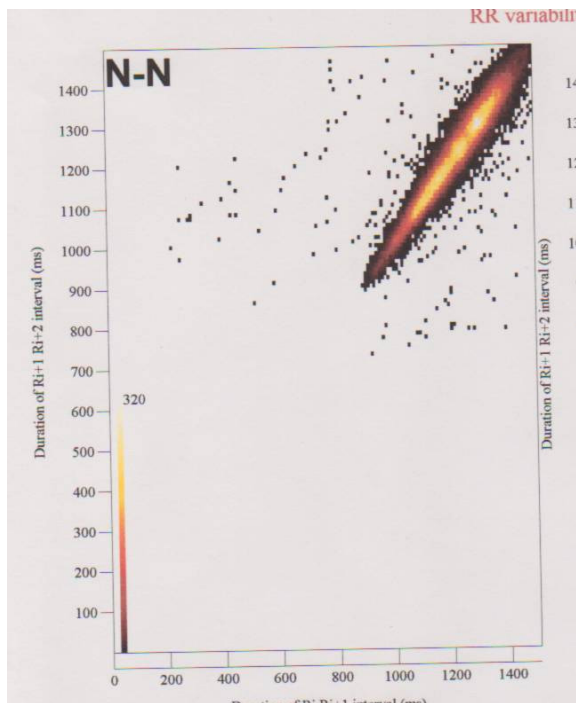
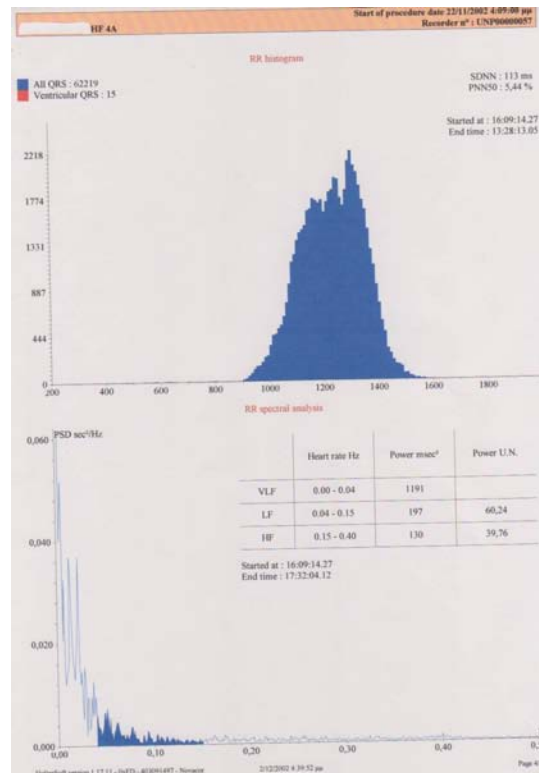
**Σχήμα 2**



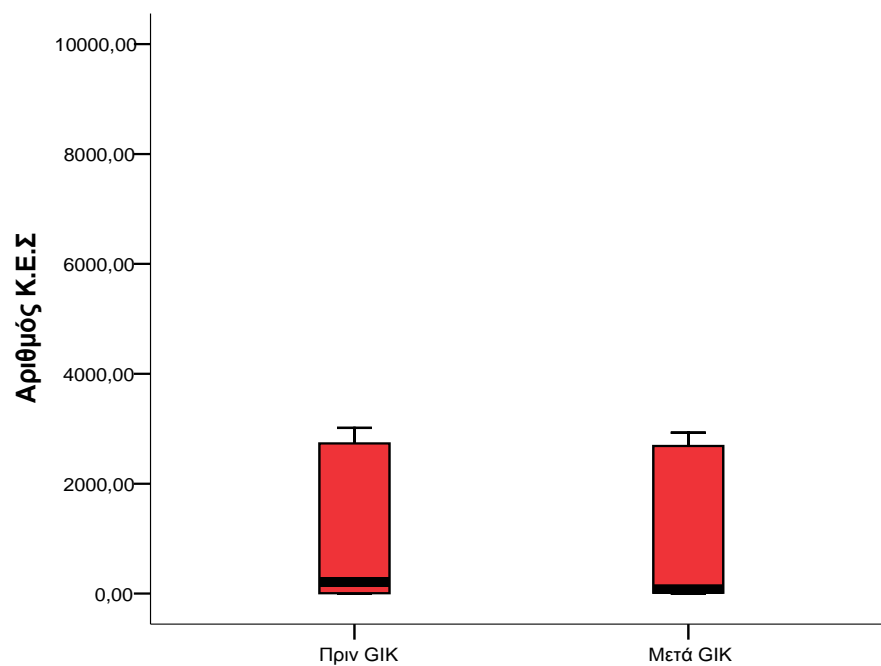
**Σχήμα 3**



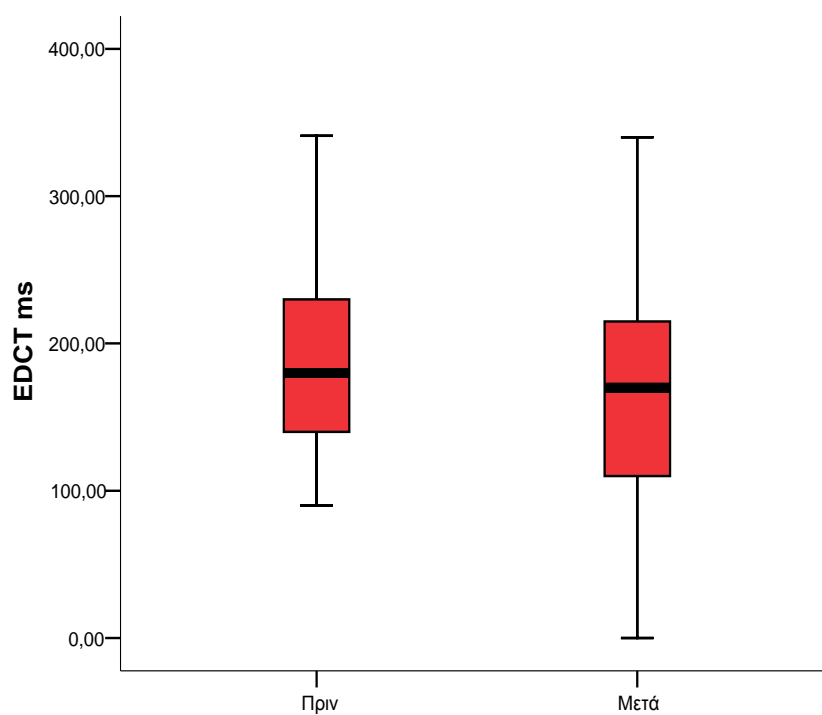
## Εικόνα 4 ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΑΝΑΛΥΣΗΣ HRV ΑΠΟ ΤΟ HOLTER ΡΥΘΜΟΥ



**Σχήμα 4**



**Σχήμα 5**



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρά τη βελτίωση που επιτεύχθηκε με τη χορήγηση των αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου (ΑΜΕΑ) και των β-αναστολέων, η πορεία των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι προοδευτικά επιδεινούμενη. Κατά τη φάση της επιδείνωσης, οι ασθενείς αυτοί παραπονιούνται για κόπωση και δύσπνοια στην προσπάθεια, ακόμα και σε ηρεμία, απαιτώντας συχνές εισαγωγές, και η θνητότητα είναι υψηλή. Τα συμπτώματα αλλά και η πρόγνωση εξαρτώνται άμεσα από την αιμοδυναμική κατάσταση, γι' αυτό και η χορήγηση ινóτροπης αγωγής είναι συχνά απαραίτητη<sup>224,225</sup>.

Η χορήγηση β-αναστολέων συνίσταται για τις μακροχρόνιες ευεργετικές δράσεις<sup>226</sup>. Τα φάρμακα αυτά μπορεί να είναι λιγότερο ανεκτά στην προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια, εξαιτίας της αρχικής αρνητικής ινóτροπης δράσης τους, αφού οδηγούν σε απόσυρση της ινóτροπης υποστήριξης του μυοκαρδίου<sup>227</sup>. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση ενός ινóτροπου φαρμάκου και ενός β-αναστολέα μπορεί να είναι απαραίτητη σε ασθενείς που, ήδη, βρίσκονται υπό θεραπεία με β-αναστολέα και αναπτύσσουν επιδείνωση αλλά και σε ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια που δεν ανέχονται την έναρξη θεραπείας με β-αναστολέα<sup>202</sup>.

Πολλές μελέτες έχουν περιγράψει τη συγχορήγηση του πιο συχνά χορηγούμενου ινóτροπου της δοβουταμίνης σε ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή με β-αναστολείς, κυρίως της καρβεδιλόλης, ενός αναστολέα με ιδιότητα β<sub>1</sub>-β<sub>2</sub> και α<sub>1</sub> αποκλειστή. Στις μελέτες αυτές και σε δόσεις καρβεδιλόλης υψηλές  $43 \pm 7$  mg/ημέρα<sup>228</sup> αποδείχθηκε ότι υπάρχει πλήρης αναστολή των β υποδοχέων και ότι χρειάζονται υψηλές δόσεις δοβουταμίνης, για να υπερκερασθεί ο β-αναστολέας (15-20 μg/kg/min) δόσεις<sup>229</sup>, που δε χρησιμοποιούνται τυπικά στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Από την άλλη, πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι πολύ μικρότερο ποσοστό ασθενών από αυτούς που θα έπρεπε να βρίσκονται υπό θεραπεία με β-αναστολέα λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα αλλά και από αυτούς που λαμβάνουν β-αναστολέα στο μεγάλο ποσοστό υποθεραπεύεται<sup>230</sup>, είτε γιατί δεν ανέχονται πλήρως μεγάλες δόσεις λόγω υπότασης – βραδυκαρδίας, είτε γιατί αντενδείκνυται λόγω ΧΑΠ, αλλά και ενδεχομένως λόγω θεραπείας τους από μη καρδιολόγους

Η δική μας μελέτη: α) επιβεβαίωσε προηγούμενες αναφορές σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που βρίσκονται υπό θεραπεία με β-αναστολείς από ιδιώτες

ιατρούς, κυρίως γενικής ιατρικής ή παθολόγους, λαμβάνουν δόσεις χαμηλότερες από τις συνιστώμενες με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες<sup>231</sup> (η μέση δόση καρβεδιλόλης στους ασθενείς της μελέτης μας ήταν  $16 \pm 9$  mg/ημέρα, ενώ η ημερήσια δόση στόχος είναι 50 mg/ημέρα<sup>136</sup>). β) Έδειξε ότι σε ασθενείς που θεραπεύονται με χαμηλές δόσεις καρβεδιλόλης η χορήγηση ενδοφλέβιας δοβουταμίνης σε δόσεις που, συνήθως, χορηγείται στην κλινική πράξη 2,5 - 10 μg/kg/m συνοδεύεται με μια αύξηση του κλάσματος εξώθησης (περίπου 1,5%), χωρίς σημαντική αύξηση στην αρτηριακή πίεση, στην καρδιακή παροχή ή στη συστηματική αγγειακή αντίσταση. Αυτό φαίνεται να συμβαίνει σε βάρος της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας, η οποία φαίνεται να επιδεινώνεται, αφού ένα πιο περιοριστικής σημειολογίας σήμα καταγράφεται στη διαμιτροειδική ροή. Συγκεκριμένα, καταγράφηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση ( $p=0,04$ ) στο χρόνο επιβράδυνσης του κύματος E, περίπου 2,5%, ταυτόχρονα με μια μη στατιστικά σημαντική αύξηση του πηλίκου E/A και μια μη στατιστικά σημαντική μείωση του κύματος A. Αυτά τα ευρήματα είναι σύμφωνα με αυτά των Metra και συν., που ανακοίνωσε ότι ενδοφλέβια δοβουταμίνη 5-20 μg/kg/min συνοδεύεται από μη αλλαγή της καρδιακής συχνότητας, του καρδιακού δείκτη και μια αύξηση μάλλον, παρά μείωση στην πίεση ενσφήνωσης σε ασθενείς που θεραπεύονται με καρβεδιλόλη και σε δόσεις  $43 \pm 11$  mg/24h<sup>229</sup>. Ομοίως, οι Bollano και συν. αναφέρουν μια μικρή αύξηση στο κλάσμα εξώθησης και μια ποικίλη δράση στην καρδιακή παροχή σε ασθενείς που ελάμβαναν μεγάλες δόσεις καρβεδιλόλης  $85 \pm 7$  mg και στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλέβια δοβουταμίνη 5-15 μg/kg/min<sup>232</sup>.

Η χορήγηση δοβουταμίνης αυξάνει την καρδιακή παροχή, την καρδιακή συχνότητα και μειώνει τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, αφού δρα κυρίως στους β1 υποδοχείς προάγοντας τη συσπαστικότητα, επίσης μέσω των β2 υποδοχέων προκαλεί αγγειοδιαστολή, ενώ έχουν αναφερθεί και δευτερογενείς δράσεις στη συστηματική κυκλοφορία. Κατά την περιγραφή ενός περιστατικού έχει υποστηριχθεί ότι, κατά τη χορήγηση δοβουταμίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν χαμηλές δόσεις καρβεδιλόλης, μπορεί να προκληθεί υπόταση μέσω μιας χωρίς αντίσταση διέγερσης των β2 υποδοχέων<sup>271</sup>. Η δοβουταμίνη αναπτύσσει και κάποιου βαθμού α1 αδρενεργική δραστηριότητα, αλλά εξουδετερώνεται από την β2 αγγειοδιαστολή<sup>229</sup>.

Η συστολική καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια προοδευτική διαμαρτία που συνοδεύεται από εκσεσημασμένη ενεργοποίηση του νευροορμονικού συστήματος και του συστήματος των κυτοκινών. Στο μυοκάρδιο της ανεπαρκούς καρδιάς η ανταπόκριση στη β-αδρενεργική διέγερση είναι μειωμένη, λόγω της απευαισθητοποίησης των β1 και β2 υποδοχέων αλλά και αλλαγών στην χορήγηση των ανασταλτικών G-πρωτεϊνών (Gi) ή και της έκφρασης της ίδιας της αδενύλη-κυκλάσης<sup>273</sup>. Η θεραπεία με β αναστολείς, για τουλάχιστον τρεις μήνες, συνοδεύεται με βελτίωση της συστολικής λειτουργίας της αρ. κοιλίας και η θεραπεία για 4-12 μήνες με μείωση της μυοκαρδιακής μάζας και φυσιολογιοποίηση του σχήματος της αρ. κοιλίας (αναστροφή αναδιαμόρφωση)<sup>273</sup>.

Η καρβεδιλόλη είναι ένας β1 καρδιοεκλεκτικός αναστολέας που γίνεται μη εκλεκτικός σε υψηλότερες δόσεις. Αυτή η ουσία παρουσιάζει, επίσης, δραστηριότητα α1 αναστολέα, ιδιότητα που είναι υπεύθυνη για μιας μέσης δυναμικότητας αγγειοδιασταλτική δράση<sup>274</sup>. Η καρβεδιλόλη παρουσιάζει 10/1 μεγαλύτερη εκλεκτικότητα προς τους β-υποδοχείς σε σχέση με τους α<sup>234</sup> και η μέσης δυναμικότητας αγγειοδιασταλτική δράση είναι πιο εμφανής, όταν δίνεται οξέως, ενώ σε χρόνια χορήγηση εξασθενεί<sup>234</sup>. Δεν παρουσιάζει υπερρύθμιση λόγω χρήσης<sup>273</sup>. Η δόση, επίσης, της καρβεδιλόλης είναι σημαντική παράμετρος, αφού σε χαμηλότερες δόσεις παρουσιάζει μεγαλύτερο βαθμό α1 αναστολή από ότι β2<sup>234</sup>. Επιπλέον, η καρβεδιλόλη παρουσιάζει μια ισχυρότερη απ' ότι άλλα φάρμακα της καρδιάς σύνδεση με τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς<sup>235</sup> και, όπως έχει πρόσφατα ανακοινωθεί, μπορεί να συνδέεται με αλλοστερική θέση του β-αδρενεργικού ανθρώπινου υποδοχέα<sup>236</sup>, ενώ δεν παρουσιάζει υπερρύθμιση των υποδοχέων λόγω χρήσης<sup>233</sup>. Όλα τα παραπάνω συνηγορούν για την πλήρη αναστολή των δράσεων της δοβουταμίνης σε ένα μεγάλο εύρος δόσεων καρβεδιλόλης και αποδεικνύουν ότι χρειάζονται μεγάλες δόσεις δοβουταμίνης για να αντικατασταθεί η καρβεδιλόλη. Πρέπει να σημειωθεί ότι η καρβεδιλόλη μειώνει την β-αδρενεργική ανταπόκριση, ακόμα και από την πλήρη εξαφάνισή της από το πλάσμα.

Η μειωμένη αποτελεσματικότητα της δοβουταμίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που θεραπεύονται με μικρές δόσεις καρβεδιλόλης καθιστά άλλα φάρμακα, όπως οι αναστολείς φωσφοδιεστεράσης, πιο χρήσιμα, όταν οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται ινóτροπη υποστήριξη<sup>202,237</sup>. Επιπλέον, μικρές δόσεις καρβεδιλόλης αναστέλλουν τις αιμοδυναμικές δράσεις της δοβουταμίνης και μπορούν να φανούν εξίσου επωφελείς στη μείωση της μακροχρόνιας θνητότητας και νοσηρότητας.

Πράγματι, έχει πρόσφατα ανακοινωθεί ότι, αν και υπάρχει ένα δοσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα στη βελτίωση και συσπαστικότητα της αρ. κοιλίας, μικρές δόσεις καρβεδιλόλης αποδείχθηκαν εξίσου επωφελείς στη μείωση της ανάγκης για νοσηλεία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ υπήρξε μια αξιοσημείωτη και παραπλήσια με μεγάλες δόσεις μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου<sup>181,230</sup>. Επίσης, πρόσφατα δημοσιεύθηκε ότι μικρές δόσεις καρβεδιλόλης είναι πιο επωφελείς απ' ό,τι οι μεγάλες στη βελτίωση μερικών παραμέτρων της καρδιακής αναδιαμόρφωσης και στη βελτίωση της λειτουργικότητας, αυξάνοντας την έκκριση γονιδίων της σαρκοπλασματικής κινάσης ασβεστίου (SERCA) σε ποντίκια με καρδιακή ανεπάρκεια<sup>238</sup>. Όλα αυτά είναι ιδιαίτερα σημαντικά στην κλινική πράξη, όπου ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών υποψηφίων για λήψη β αναστολέων παρουσιάζουν φτωχή ανοχή σε υψηλότερες δόσεις και η «δόση στόχος» για την καρβεδιλόλη μπορεί να μην επιτευχθεί ποτέ<sup>270</sup>.

### **Η δράση των διαλυμάτων Γλυκόζης - Ινσουλίνης - Καλίου**

Είναι γνωστό ότι οι αυξημένες ενεργειακές απαιτήσεις του μυοκαρδίου στην καρδιακή ανεπάρκεια οδηγούν σε ενεργειακή εξουθένωση και τελικά στον κυτταρικό θάνατο μετά από ένα στάδιο εξισορρόπησης. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι επιπλέον ενεργειακές απαιτήσεις αυξάνουν τον αριθμό και το ρυθμό που τα μυοκαρδιακά κύτταρα οδηγούνται στο θάνατο<sup>239</sup>. Μελέτες σε πειραματόζωα με δυσλειτουργία της αρ. κοιλίας έδειξαν ότι η έγχυση δοβουταμίνης συνεπάγεται αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου και αύξηση της προτίμησης για γλυκολυτικά υποστρώματα<sup>240</sup>. Μελέτες ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια έδειξαν αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου και του έργου - μεταβολισμού μετά τη χορήγηση δοβουταμίνης<sup>241,242</sup>. Εξάλλου, πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια έδειξαν μείωση του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων και αύξηση του μεταβολισμού της γλυκόζης<sup>220</sup>.

Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς και των δύο ομάδων έπασχαν από καρδιακή ανεπάρκεια Glass III → IV κατά NYHA και μελετήθηκαν, για να διαπιστωθεί αν στην κατηγορία αυτή των ασθενών με τις υψηλές ενεργειακές απαιτήσεις η χορήγηση μεταβολικού υποστρώματος θα αποδειχθεί επωφελής στην βελτίωση της συνολικής απόδοσης της αρ. κοιλίας, των βιοχημικών δεικτών και στην ηλεκτρική σταθεροποίηση του μυοκαρδίου. Ο όρος συνολική απόδοση διευκρινίζει ότι



ελέγχθηκε, ταυτόχρονα, η συστολική και διαστολική λειτουργικότητα του μυοκαρδίου αλλά και δείκτες που είναι ανεξάρτητοι του προφορτίου και του μεταφορτίου και εξαρτώνται από τις μυοκαρδιακές εφεδρείες.

Η ινσουλινοθεραπεία βελτιώνει τη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου μέσω τροποποίησης του μεταβολισμού αλλά και απευθείας δράσης στο μυοκάρδιο<sup>237</sup>. Επιπρόσθετα, η ινσουλίνη αυξάνει την ενδοθηλιακή σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου και μειώνει τις συστηματικές αντιστάσεις σε δοσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα<sup>239</sup>. Άλλος μηχανισμός ωφέλειας είναι η προστατευτική δράση των διαλυμάτων επί της κυτταρικής μεμβράνης μέσω μείωσης του κυτταρικού οιδήματος, της συμπίεσης των τριχοειδών και της βελτίωσης της μικροκυκλοφορίας.

Στη μελέτη μας υπήρξε μια παραπλήσια αύξηση του κλάσματος εξωθήσεως η οποία και στις δυο ομάδες ήταν στατιστικά σημαντική, χωρίς όμως να αναδεικνύεται η υπεροχή της έναντι της άλλης θεραπείας. Στην ομάδα της χορήγησης γλυκόζης - ινσουλίνης - καλίου υπήρξε, όμως, μια μείωση της ΤΣΔιαμέτρου ( $p = 0,004$ ) και του τελοσυστολικού όγκου στατιστικά σημαντική, ενώ στην ομάδα ελέγχου η ΤΣΔ παρέμενε σχεδόν αμετάβλητη.

Η μείωση αυτή της ΤΣΔιαμέτρου στην ομάδα της γλυκόζης - ινσουλίνης - καλίου μπορεί να αποδοθεί στην επιπλέον δράση του διαλύματος αυτού, αφού, απ' ό,τι φαίνεται και σ' άλλες μελέτες, η αύξηση του κλάσματος εξώθησης που προκαλείται οφείλεται κυρίως στην μείωση της ΤΣΔΑΚ, ενώ η ΤΔΔΑΚ παραμένει ανεπηρέαστη. Η δοβουταμίνη παρουσιάζει μια σχετικά εξισορροπημένη δράση, μειώνοντας σημαντικά και την ΤΔΔΑΚ<sup>243</sup>. Η μη μείωση ή ακόμα και αύξηση της ΤΣΔΑΚ και του ΤΣυστολικού όγκου μετά από χορήγηση δοβουταμίνης που παρατηρείται στην ομάδα ελέγχου έχει συσχετισθεί με χειρότερη πρόγνωση<sup>242</sup>, πράγμα το οποίο σημαίνει ότι, ίσως, η χορήγηση γλυκόζης - ινσουλίνης - καλίου είναι επωφελής για το μυοκάρδιο.

Η μη επιπλέον βελτίωση των αιμοδυναμικών δεικτών, του κλάσματος εξώθησης και της καρδιακής παροχής, λόγω της ανεξάρτητης δράσης της γλυκόζης, έχει παρατηρηθεί και σε άλλες μελέτες<sup>242</sup> και μπορεί να αιτιολογηθεί, λόγω της χορήγησης γλυκόζης σε μικρές δόσεις. Στις δόσεις αυτές σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια δεν προκαλείται αύξηση της καρδιακής παροχής αλλά αναδιανομή της ροής προς τους σκελετικούς μύες<sup>244</sup>. Η αύξηση της καρδιακής παροχής παρατηρείται σε αρκετά υψηλότερες δόσεις απ' αυτή που χρησιμοποιήσαμε.

Στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια η δραστηριότητα του συμπαθητικού είναι αυξημένη, οδηγώντας σε μια ποικιλία ανεπιθύμητων αλλαγών<sup>245</sup>, όπως απευαισθητοποίηση των β υποδοχέων που είναι και ο κύριος λόγω εξασθένησης της απάντησης της δοβουταμίνης. Η εξασθένηση αυτή μάλιστα είναι πιο έντονη σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια<sup>248</sup>. Πρέπει, επίσης, να ληφθεί υπόψιν ότι όλοι οι ασθενείς της μελέτης ελάμβαναν καρβεδιλόλη που, στη δόση που χορηγήθηκε δοβουταμίνη στη μελέτη μας, σχεδόν πλήρως αναστέλλει την αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της καρδιακής παροχής<sup>202</sup>.

Οι προαναφερθέντες δείκτες συστολικής λειτουργίας δεν μπορούν να καθορίσουν την πραγματική ινότροπη κατάσταση του μυοκαρδίου, αφού είναι εξαρτώμενοι άμεσα από το μεταφόρτιο. Ομοίως και η ταχύτητα βράχυνσης (Vcf) είναι εξαρτώμενη από τις συνθήκες φόρτισης και την καρδιακή συχνότητα. Έτσι, άλλοι δείκτες, όπως η διορθωμένη ως προς την καρδιακή συχνότητα ταχύτητα περιμετρικής βράχυνσης<sup>247</sup> αλλά και το πηλίκο τελοσυστολικής τάσης προς διορθωμένη ταχύτητα περιμετρικής βράχυνσης, αντανακλούν καλύτερα την ινότροπη κατάσταση του μυοκαρδίου.

Στη δική μας μελέτη υπήρξαν παραπλήσιες μεταβολές και στις δύο ομάδες με την αύξηση, λόγω χορήγησης δοβουταμίνης, της ταχύτητας περιμετρικής βράχυνσης, αύξηση του πηλίκου: διορθωμένη ταχύτητα περιμετρικής βράχυνσης προς τελοσυστολική τάση, και μείωση τελοσυστολικής τάσης. Δεν καταγράφηκε καμιά στατιστικά σημαντική μεταβολή στην ομάδα της GIK σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Οι παραπάνω μεταβολές αντανακλούν την ινότροπη δράση της δοβουταμίνης και είναι παραπλήσιες με τις προαναφερθείσες σε προηγούμενες μελέτες<sup>248</sup>, ενώ φαίνεται ότι η χορήγηση γλυκόζης - ινσουλίνης - καλίου δεν είχε καμιά επιπλέον δράση.

Πρέπει να αναφερθεί, ωστόσο, ότι, ακόμα και σε ομάδες ασθενών με παραπλήσια συμπτώματα, χορήγηση ίσων δόσεων ινοτρόπων χαρακτηρίζεται από ευρεία ποικιλία αιμοδυναμικής ανταπόκρισης που είναι εξατομικευμένη κατά ασθενή. Ποικίλοι παράγοντες, εκτός του προφορτίου, μεταφορτίου και καρδιακής συχνότητας, παρεμβαίνουν σ' αυτή την ανταπόκριση. Τέτοιοι μπορεί να είναι η γεωμετρία της αριστερής κοιλίας, ο διαφορετικός βαθμός υπερτροφίας της κοιλίας και ο διαφορετικός βαθμός διέγερσης των καρδιακών και αγγειακών υποδοχέων<sup>249,250</sup>. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς της μελέτης ελάμβαναν χρόνια καρβεδιλόλη που μπορεί να προκαλέσει αύξηση των περιφερειακών αντιστάσεων,

αφού σημαντικό ρόλο παίζει ο διαφορετικός βαθμός αποκλεισμού στη διαφορετική δόση χορήγησης του φαρμάκου.

Παρόμοια αποτελέσματα υπήρξαν και στη μελέτη του δείκτη TEI που συνδυάζει συστολική και διαστολική λειτουργία και συσχετίζεται με την πρόγνωση στην καρδιακή ανεπάρκεια<sup>223</sup>. Καμιά στατιστικά σημαντική μείωση δεν καταγράφηκε στις δύο ομάδες.

Το BNP (εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο) παράγεται από τα μυοκύτταρα των κόλπων της καρδιάς σε υγιή άτομα και του μυοκαρδίου σε συνθήκες νόσου, άλλα και από άλλα κύτταρα στο ανθρώπινο σώμα. Η διατοιχωματική τάση της αρ. κοιλίας διεγείρει την παραγωγή και απελευθέρωση BNP. Αν και ο όγκος πλάσματος παίζει κάποιο ρόλο, άλλοι παράγοντες, όπως το μέγεθος της αρ. κοιλίας ή η ακτίνα, είναι πιο σημαντικοί στη διαμόρφωση και υπολογισμό της τοιχωματικής τάσης παρά η πίεση. Έτσι, η γεωμετρία της αρ. κοιλίας είναι ο πιο καθοριστικός παράγοντας που επηρεάζει τα επίπεδα του BNP. Τα επίπεδα του BNP έχουν συσχετισθεί με την πρόγνωση, ανεξαρτήτως των αιμοδυναμικών παραμέτρων<sup>255</sup>.

Στη δική μας μελέτη υπήρξε μια σαφής και ταχεία μείωση των τιμών του BNP στην ομάδα γλυκόζης, ινσουλίνης, καλίου κατά την θεραπεία μέσα στο πρώτο εικοσιτετράωρο της βελτίωσης των αιμοδυναμικών παραγόντων, όπως και σε άλλες μελέτες<sup>251</sup>. Το αποτέλεσμα αυτό, όμως, δε διατηρήθηκε 48-72 ώρες μετά στη δική μας μελέτη, πιθανότατα, επειδή οι ασθενείς μας έπαιρναν β-αποκλειστές που αυξάνουν τα επίπεδα του BNP<sup>252</sup> μέσω της μείωσης της κάθαρσης του BNP στους πνεύμονες<sup>253</sup>. Ανάλογη διακύμανση παρατηρήθηκε με μείωση του BNP στην πρώτη φάση και αύξηση μετά καταγράφηκε και σε άλλες μελέτες<sup>254</sup>.

Στην ομάδα ελέγχου καταγράφηκε μια μικρότερη μείωση του BNP στο πρώτο εικοσιτετράωρο και στη συνέχεια σταθεροποίηση. Η μη στατιστικά σημαντική μείωση του BNP στην ομάδα αυτή, σε σχέση με την ομάδα GIK, μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση της ΤΣΔΑΚ στην ομάδα GIK, ενώ στην ομάδα ελέγχου δεν καταγράφηκε καμιά μεταβολή. Αυτό συνεπάγεται επιπλέον μείωση της συστολικής τάσης στην ομάδα GIK και βελτίωση της γεωμετρίας της αρ. κοιλίας, με επακόλουθο την μείωση του BNP. Πρέπει να σημειωθεί, εξ' άλλου, ότι κάποιες μελέτες έδειξαν ότι η συγκέντρωση του BNP οφείλεται σε μακροχρόνιες μεταβολές της αιμοδυναμικής κατάστασης και όχι σε στιγμιαίες μεταβολές<sup>256</sup> καθώς και ότι το BNP επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες,

όπως την πίεση πλήρωσης, τη λειτουργικότητα της δεξιάς και της αρ. κοιλίας, την ανεπάρκεια μιτροειδούς, την κάθαρση κρεατινίνης κ.ά.<sup>257</sup>.

Η συγκέντρωση νοραδρεναλίνης στο πλάσμα είναι ένας δείκτης συμπαθητικής διέγερσης που αυξάνεται στην καρδιακή ανεπάρκεια και συσχετίζεται αντίστροφα με την πρόγνωση. Η χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου β-αναστολέων (όπως στην δική μας μελέτη) και διουρητικών σε χρόνια βάση οδηγεί σε μείωση των τιμών, μετά τουλάχιστον ένα μήνα θεραπείας.

Η οξεία βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων, όπως στην μελέτη Johnson και συν.<sup>251</sup>, έδειξε μια τάση μείωσης της νοραδρεναλίνης  $3,4 \pm 0,4$  ημέρες μετά. Και στη δική μας μελέτη, στην ομάδα της χορήγησης γλυκόζης, ινσουλίνης, καλίου η νοραδρεναλίνη πλάσματος δεν παρουσίασε οξεία μεταβολή, ενώ μια μείωση παρουσιάστηκε 48-72 ώρες μετά. Πρέπει να σημειωθεί ότι η δράση των διαλυμάτων GIK στη συγκέντρωση νοραδρεναλίνης πλάσματος είναι αμελητέα<sup>244,258</sup>, όπως επίσης και η χορήγηση μικρών δόσεων δοβουταμίνης έως 10  $\mu\text{g/kg/min}$ , ακόμα και όταν δεν λαμβάνουν οι ασθενείς β-αναστολείς. Παραδόξως, στην ομάδα ελέγχου υπήρξε μια στατιστικά σημαντική μείωση κατά τη διάρκεια χορήγησης θεραπείας που, όμως, δε διατηρήθηκε μετά. Οι διαφορές αυτές μεταξύ των δύο ομάδων, δεν είναι στατιστικά σημαντικές, και μπορεί να οφείλονται στο μικρό αριθμό των δειγμάτων, αφού στην ομάδα της γλυκόζης, ινσουλίνης, καλίου υπήρξαν 10 μόνο δείγματα που, τελικώς, αναλύθηκαν όσον αφορά τις τιμές της νοραδρεναλίνης.

Η ετερογένεια στην κοιλιακή επαναπόλωση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι τόσο τμηματική όσο και διάχυτη και δημιουργείται από χρόνιες αλλά και οξείες αλλαγές του νευρικού και ορμονικού ελέγχου της καρδιάς<sup>260</sup>. Το αποτέλεσμα της δράσης του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην καρδιά είναι δυνατό να εκτιμηθεί ποσοτικά με τη μέτρηση της συνεχούς μεταβολής των φλεβοκομβικών κύκλων (δράση του ΑΝΣ στον φλεβόκομβο)<sup>261</sup> ή και της συνεχούς μεταβολής του διαστήματος QT (δράση του ΑΝΣ στο μυοκάρδιο)<sup>262</sup>.

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν δυσλειτουργία του ΑΝΣ και αυτό παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του καρδιακού θανάτου, αφού το 1/3 αυτών είναι αιφνίδιοι. Σ' αυτούς τους ασθενείς, λόγω αυξημένης συμπαθητικής διέγερσης και μειωμένης δράσης του παρασυμπαθητικού, η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας είναι ελαττωμένη<sup>263</sup>, ενώ η διασπορά του QT είναι αυξημένη.<sup>262</sup> Η ανάλυση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας είναι μια

αξιόπιστη και αναπαραγώγιμη τεχνική για τον υπολογισμό της δραστηριότητας του αυτόνομου, κυρίως, συστήματος<sup>264</sup>, από την οποία προκύπτουν σημαντικοί δείκτες ολικής θνητότητας, όπως η SDNN, αλλά και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, όπως η απόλυτη τιμή των σημάτων χαμηλής συχνότητας (LF) και του δείκτη LF/HF<sup>262</sup>. Άλλοι δείκτες που σχετίζονται με την πρόβλεψη αιφνίδιου θανάτου είναι ο αυξημένος αριθμός ΚΕΣ και η διασπορά τους QT(Qrdisp), αν και η τελευταία αμφισβητείται και υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία<sup>262,265</sup>.

Στη μελέτη μας καμία από τις μεταβλητές που μελετήθηκαν δεν παρουσίασε στατιστικώς σημαντική μεταβολή. Στην ομάδα χορήγησης γλυκόζης, ινσουλίνης, καλίου υπήρξε μια σημαντικότερη αύξηση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας και μια μεγαλύτερη στατιστικά σημαντική μείωση των ΚΕΣ, μετά τη χορήγηση, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η διασπορά του QT παρουσίασε μείωση με τη χορήγηση διαλύματος GIK, ενώ στην ομάδα ελέγχου δεν προέκυψε καμία μεταβολή.

Ο υπολογισμός των συχνοτήτων χαμηλής συχνότητας (LF), που είναι και ο ισχυρότερος προγνωστικά δείκτης αιφνίδιου θανάτου<sup>261</sup> και στις δύο ομάδες, παρουσίασε μείωση, ενώ ο λόγος LH/HF παραμένει μεν αμετάβλητος με τάση αύξησης στην ομάδα GIK, παρουσίασε δε μείωση στην ομάδα ελέγχου.

Κυρίαρχο ρόλο στην ανομοιογένεια της κοιλιακής επαναπόλωσης και στο δυναμικό ενέργειας των κυττάρων ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι η μείωση των καναλιών του ρεύματος του καθυστερημένου επανορθωτή IKr και η προς τα κάτω ρύθμιση του εσώτροπου ρεύματος καλίου IKo, το οποίο σε κατάσταση συμπαθητικής διέγερσης είναι ο κύριος υπεύθυνος για επαναπόλωση. Η χορήγηση διαλύματος GIK, όπως έδειξε ο Sodi Pallares, μειώνει την κοιλιακή εκτοπία και βελτιώνει την επαναπόλωση με την επαναπρόσληψη K<sup>+</sup> μέσω της διέγερσης της σαρκεληματικής Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPάσης<sup>216</sup>. Όμως, αν και υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν τη βελτίωση της επαναπόλωσης με χορήγηση διαλυμάτων K<sup>+</sup> σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, χορήγηση του διαλύματος της GIK και στη δόση και το ρυθμό που εμείς χρησιμοποιήσαμε στη μελέτη μας δεν έδειξε να επηρεάζει το QT και την καταγραφή των δεικτών της μεταβλητότητας της ΚΣ προς το ευνοϊκότερο<sup>267</sup>.

Η μη μεταβολή αυτή μπορεί να αιτιολογηθεί λόγω της μορφής του χορηγούμενου καλίου, αφού στις μελέτες με ευνοϊκή δράση στην επαναπόλωση χορηγήθηκαν διαλύματα χλωριούχου καλίου και όχι γλυκόζης-ινσουλίνης –

καλίου<sup>268</sup>. Είναι εξάλλου γνωστό ότι η ινσουλίνη έχει απευθείας δράση στην επαναπόλωση, επηρεάζοντας την πολικότητα της μεμβράνης και την μεταφορά ιόντων. Οι ασθενείς, επίσης, της μελέτης μας είχαν φυσιολογική συγκέντρωση καλίου και γι' αυτό η δράση των διαλυμάτων καλίου μπορεί να μην είχε τόσο ευεργετική δράση, χωρίς συγχρόνηση του μαγνησίου, στη μείωση της διασποράς του Q.T. και στην επίπτωση κοιλιακών αρρυθμιών<sup>267</sup>.

Η χορήγηση δοβουταμίνης και στις δύο ομάδες είναι άλλη μια παράμετρος που πρέπει να ληφθεί υπόψιν, αφού άλλες μελέτες έδειξαν ότι ευνοεί την απόσυρση του συμπαθητικού συστήματος και άλλες, ιδιαίτερα σε χαμηλές δόσεις, την ουδέτερη δράση<sup>269</sup>. Πρέπει δε να σημειωθεί ότι οι ασθενείς ελάμβαναν όλοι καρβεδιλόλη, η οποία έχει αποδεδειγμένη δράση στην επαναπόλωση<sup>234</sup>.

Σημαντικός παράγοντας που μπορεί να επηρεάσει τη σημαντικότητα των αποτελεσμάτων αφορά τις τεχνικές δυσκολίες, αφού αφύσικες βραδείες αναπνοές και φυσική δραστηριότητα<sup>261</sup> δημιουργούν τεχνήματα στον υπολογισμό της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας, γι' αυτό και σε πολλές μελέτες τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ερευνήθηκαν τα αιμοδυναμικά, βιοχημικά και αρρυθμολογικά αποτελέσματα της δράσης δοβουταμίνης, σε συνδυασμό με τη χορήγηση διαλύματος γλυκόζης, ινσουλίνης, καλίου, σε μια ομάδα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια class III-IV που βρίσκονταν υπό θεραπεία με καρβεδιλόλη σε δόσεις χαμηλότερες από τις συνιστώμενες.

Τριάντα ένας ασθενείς (εικοσιπέντε άνδρες και έξι γυναίκες) μέσης ηλικίας 58 ετών [32-80]) με κλάσμα εξώθησης < 35%, με τελοδιαστολική διάμετρο > 60 mm και φλεβοκομβικό ρυθμό), εισήχθησαν στη μελέτη. Είκοσι δύο, (71%), από τους ασθενείς θεραπεύονταν από ιδιώτες ιατρούς και η μέση δόση καρβεδιλόλης κατά την είσοδο ήταν  $16 \pm 9$  mg (6,25 – 50,00 mg/24h). Σε όλους έγινε χορήγηση δοβουταμίνης ενδοφλέβια 2,5 – 10 mg/kg/min για 24 ώρες. Σε δεκαπέντε έγινε επιπρόσθετη χορήγηση γλυκόζης, ινσουλίνης και καλίου (25% γλυκόζης, 50 μονάδες ινσουλίνης/lit και 80 mmole/kcr/lit) σε ρυθμό 1 ml/kg/min και σε δέκα έξι, επιπρόσθετα, ημισότονο διαλύματα σε ρυθμό 1ml/kg/min.

Συνολικά, η χορήγηση δοβουταμίνης συνδυάστηκε με αύξηση του κλάσματος εξώθησης (από  $26,3 \pm 4,3\%$  σε  $27,8 \pm 4,2\%$   $p = 0,005$ ) της καρδιακής παροχής (από 3,52 l/min σε  $3,74 \pm 1,08$  l/min,  $p = 0,14$ ) και με σημαντική μείωση της ταχύτητας κλίσης της διαμετροειδικής ροής του κύματος E (από  $146,0 \pm 65$  ms σε  $142,6 \pm 58$  ms,  $p = 0,04$ ).

Εξετάζοντας τις υποομάδες χορήγησης του διαλύματος γλυκόζης, ινσουλίνης, καλίου και ημισότονου καταγράφηκε μια επιπλέον μείωση της τελοσυστολικής διαμέτρου στην ομάδα GIK ( $p = 0,004$ ) και μια ταχύτερη και σημαντική μείωση του BNP ( $p = 0,01$ ) σε σχέση με την ομάδα του ημισότονου, που όμως δε διατηρήθηκε.

Συμπέρασμα: Τα ευνοϊκά αιμοδυναμικά αποτελέσματα της δοβουταμίνης αναστέλλονται σε κάποιο βαθμό σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια υπό θεραπεία με χαμηλές δόσεις καρβεδιλόλης, αφού η μικρή αύξηση του κλάσματος εξώθησης γίνεται εις βάρος της διαστολικής λειτουργίας, η οποία φαίνεται να επιδεινώνεται. Η χορήγηση διαλύματος GIK σε αυτούς τους ασθενείς, εκτός μιας μικρής επιπρόσθετης μείωσης της τελοσυστολικής διαμέτρου και μιας ταχύτερης βελτίωσης των βιοχημικών δεικτών, δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντικές μεταβολές ευνοϊκότερης ανταπόκρισης.

## SUMMARY

### Aim

We investigated the hemodynamic, biochemical and arrhythmological effects of dobutamine administration in combination with glucose – insulin – potassium infusion in patients with an exacerbation of chronic systolic heart failure (SHF) who had been under treatment with carvedilol.

### Methods

Thirty one patients (LV ejection fraction < 0.35, 25 men and 6 women aged 59 [32-80]) underwent a complete echocardiographic/doppler examination before and immediately after a 24-hour intravenous dobutamine infusion. From those, fifteen patients were randomized to receive glucose-insulin-potassium infusion (25% glucose, 50 U insulin/L, 80 mmol kcl/L) in a dose 1 ml/kg/min and sixteen to a similar dose of 0.045% saline.

### Results

Dobutamine was associated with an increase of the LV ejection fraction (from  $26.3 \pm 4.3$  to  $27.8 \pm 4.21$ ,  $p=0.005$ ) no significant increase in cardiac output (from 3.52 l/min to  $3.74 \pm 0.8$  l/min,  $p=0.14$ ) and a significant decrease in the E wave deceleration time ( $146 \pm 6$  ms vs  $142 \pm 58.3$  ms,  $p = 0.04$ ). Patients receiving GIK had a greater reduction in the systolic diameter ( $p=0.004$ ) and a faster reduction of BNP ( $p=0.01$ ) levels in relation to control group although this reduction was temporary.

### Conclusion

Thus, in patients with SHF treated with low doses of carvedilol the favourable hemodynamic effects of dobutamine are blunted and alternative inotropic agents should be used. GIK infusion to those patients despite a great reduction of endsystolic diameter and a quicker amelioration of biochemical indexes did not show any statistical significant improvements.



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kannel WB, Ho KKL, Thorn T. Changing Epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J* 72 (Suppl): 3-9, 1994
2. American Heart Association: 2001 Heart and stroke statistical Update: Dallas TX, American Heart Association 2000
3. Cohen-Solal A, Desnos M, Delaphage F, et al. A national survey of Heart failure in French Hospitals *Eur Heart J* 21 : 763-769, 2000
4. Garg R, Parker M, Pitt B: Heart failure in the 1990s Evolution of a major public Health program in cardiovascular Medicine *J. Am Col. Cardiol* 22: 3A – 5A, 1993
5. Kannel WB, Belanger AJ: Epidemiology of Heart failure. *Am Hear J* 121: 951-957, 1991
6. Foody JM, Farrell MH, Krumholtz HM. Beta blocker therapy in Heart failure: Scientific review. *JAMA* 2002: 287:883-9
7. McAlister FA, Lowson FM, Teo KK, Armstorng PW A systematic review of radomized trials of disease management programs in Heart Failure *Am J Med* 2001: 110: 378-84
8. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB ct al: The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 22: 6A – 13A, 1993
9. Schocken DD: Epidemiology and risk factors for Heart failure in Eldery. *Clin Geriatric Med*. 16: 407-18, 2000
10. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The Epidemiology of Heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18:208-25
11. Ho KK, Aderson KM, Kannel WB, et al. Survival after onset of congestive Heart failure in Framingham Heart study subjects. *Circulation* 1993; 88:107-15
12. Anderson RN: United states Lifetables, 1998: National vital statistics Reports Vol 48: no 18 Hayattsville MD, National Center for Health Statistic 2001
13. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, ROSSEA Prevalence and mortality rates of congestive Heart failure in the United States. *J Am Col Cardiol* 1992; 20: 301-6
14. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics 2003. Dallas Tex: American Heart Association; 2002

15. Gibson TC, White KI, Klainer L.M. The prevalence of congestive Heart failure in three general practices in northwest London. *Br. Gen Pract* 1992; 42: 287-89
16. Cuffe MS, Gallif RM, Aelaus KF, et al. Rationale and design of the OPTIME CHF trial: outcomes of a prospactive trial of intravenous urilrinone for exacebration of chronic heart failure *Am Heart J* 2000; 139:15-22
17. Mckee PA, Castell WP, McNamara PM, et al: The natural History of congestive Heart failure: The Framingham study. *N. England J Med* 1971; 285: 1441-1446
18. Eriksson H, Svardsuld K, Larsson B, et al. Risk factors for Heart failure in general population. The study of men born in 1913. *Eur Heart J* 1989; 10: 647-656
19. Mosterd A, Hoes AW, De Brugne MC, et al: Prevalence of Heart Failure and left ventricular dysfunction in general population: The Rotterdam study. *Eur Heart J* 1999; 20: 447-455
20. O'Connell JB, Bristow MR: Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13; J 107-J 112
21. Haldeman GA, Groft JB, Giles WH, et al: Hospitalization of patients with heart failure: National Hospital Discharge Survey 1985 to 1995. *Am Heart J* 137: 352-360, 1999
22. McAlister FA, Teo KK, Taker M: Insights into the contemporary epidemiology and outpatients management of congestive Heart Failure. *Am Heart J* 138: 87-94 1999
23. McMurray IJ, Stewart S.: Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83: 596-602
24. Brophy JM., Deseauriess G. Boucher B., et al. The Hospital course and short term prognosis of patients presenting to the emergency room with decompensated Heart failure. *Can J Cardiol* 1993; 9: 219-224
25. Massie BM, Shah WB Evolving trends in the epidemiology factors of heart failure: rational for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J* 1997: 133: 703-12
26. Am Heart Association Heart Disease and stroke statistics: 2005 Update Dallas TX American Heart Association 2005

27. Mc Murray, J Davies A. The pharmacoeconomics of ACE inhibitors in chronic heart failure. *Pharmacoeconomics* 1996; 9: 188-97
28. Canouis R, Cannois B, Redoul – Martly J, et al. The cost of the severity of disease: cardiac insufficiency. *J Econ Med* 1990; 8: 395-412
29. Mc Murray J., Hart W, Rhodes G: An evaluation of the cost of heart failure to the National Health Service in the UK *Br J Med Econ* 1993; 6: 91-98
30. Bonneux L, Barendrecht JJ, Meertem K et al. Estimating Clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive Heart failure: The future risk of heart failure. *Am J Public Health* 1994; 84: 20-28
31. Kelly OT.: Paul Dudley White International lecture. Our future society. A global challenge. *Circulation* 1997; 95: 2459-2464
32. Ishmail AA, Wing S, Ferguson J, et al. Interobserver agreement by auscultation in the presence of a third heart sound in patient with congestive Heart failure. *Chest* 1987; 91: 870-73
33. Leibowitz JD Antiquity and the Middle Ages. In the history of coronary Heart diseases, 1<sup>st</sup> Ed. William Clowes and Sons London and Beccles, 1970 p15
34. Wood P. Diseases of the Heart and circulation. LONDON Eyre and Spottiswood, 1950
35. Collusi WS Braunwald E. Pathophysiology of Heart failure. In Braunwald E. Zipes DP, Libby P. Heart diseases A textbook of cardiovascular Medicine, 6th Ed WB Saunders Co Philadelphia 2001, p. 503
36. Braunwald E: Report of the Task Force on research in Heart Failure. Bethesda MD National Heart Lung and Blood Institute 1994
37. Cleland JGF, Erdmann E, Ferrari R, et al. The Task Force of European society of Cardiology Guidelines for the diagnosis of the Heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 741-751
38. ACC/AHA 2005 Guidelines update for diagnosis and Management of Chronic Heart failure in the adult. *J ACC* 2005; 20 Vol 46, No 6 p 1116-1207
39. Francis GS, Pierpont GL. Pathophysiology of congestive Heart failure secondary to congestive and ischemic cardiomyopathy In shaver SA cardiomyopathies: Clinical Presentation Differential Diagnosis and Management PHILADELPHIA PA: FA DAVIS: 1988: 57-74
40. Hope JA Treatise on the diseases of the Heart and great vessels. William Wood LONDON 1832

41. Mackenzie J. Diseases of the heart 3<sup>rd</sup>. Ed Oxford University Press, London 1913
42. Steveson LW and Preloff JK The limited reliability of physical signs for Estimating hemodynamics in chronic heart failure. JAMA 261: 889; 1999
43. Φίλιππος Κ. Τρυποσκιάδης, ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ. Εκδόσεις Λαγός, 1<sup>η</sup> Έκδοση, ΑΘΗΝΑ 2003, σελ. 635 - 643
44. Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. Am. J Cardiol 1993; 71: 3C-11C
45. Holubarsch C., Ruff T, Goldstein DJ, et al. Existence of the Frank starling mechanism in the failing Human Heart. Investigations of the organ tissue and sarcomere levels. Circulation 1996; 94: 683 – 89
46. Levine ER, Gardiner DG, Jamson WK. Natriuretic peptides. N. Eng J Med 1998; 339: 321-28
47. Eichborm EJ. Bristow MR Medical therapy can improve the biological properties of chronically failing heart. A new era in the treatment of heart failure. Circulation 1996; 94: 2285-96
48. Oexler H Endothelial function in the heart failure some unsolved issues Eur Heart J 1996; 17: 1775-87
49. Bristow MR, Why does the myocardium fail? Insights from basic science. Lancet. 1998; 352 (Supl I): 8-14
50. Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DT. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. Eur J Heart fail 2001; 3: 517 – 26
51. Colluci WS. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. Am J Cardiol 1997; 80 (1147): 151-252
52. 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. 1984; 311: 819 - 823
53. Thomas JA, Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. Am J Cardiol. 1978; 41(2):233-243
54. Leimbach WN, Wallin BG, Victor RG, et al. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic out flow in patients with heart failure. Circulation. 1986; 73(5) 913-919
55. 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*, 1990; 82(5): 1724-29
56. Swedberg K, Viquerat C, Rouleau JL, et al. Comparison of myocardial catecholamine balance in chronic congestive heart failure and in angina pectoris without failure. *Am J Cardiol*. 1984;54(7): 783-786
  57. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, et al. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation* 1986;73(4):615-621
  58. Esler M, Kaye D, Lambert G, et al. Adrenergic nervous system in heart failure. *Am J Cardiol*. 1997;80(11A):7L-14L
  59. Rundqvist B, Elam M, Bergmann-Sverrisdottir Y, et al. Increased cardiac adrenergic drive precedes generalized sympathetic activation in human heart failure. *Circulation*. 1997;95(1):169-175
  60. Meredith IT, Eisenhofer G, Lambert GW, Dewar EM, Jennings GL, Esler MD. Cardiac sympathetic nervous activity in congestive heart failure. Evidence for increased neuronal norepinephrine release and preserved neuronal uptake. *Circulation*. 1993; 88(1): 136-145
  61. Eisenhofer G, Friberg P, Rundqvist B, et al. Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure. *Circulation*. 1996;93-(9): 1667-1676
  62. Hirsch AT, Dzau VJ, Creager MA. Baroreceptor function in congestive heart failure: effect on neurohumoral activation and regional vascular resistance. *Circulation*. 1987;75 (5 Pt 2): IV36-IV48
  63. Rea RF, Berg WJ. Abnormal baroreflex mechanisms in congestive heart failure. Recent insights. *Circulation*. 1990;81(6): 2026-2027
  64. Wang W, Chen JS, Zucker IH. Carotid sinus baroreceptor sensitivity in experimental heart failure. *Circulation*. 1990;81(6): 1959-1966
  65. Kubo SH, Cody RJ. Circulatory autoregulation in chronic congestive heart failure: responses to head-up tilt in 41 patients. *Am J Cardiol*. 1983;52(5): 512-518
  66. Ellenbogen KA, Mohanty PK, Szentpetery S, et al. Arterial baroreflex abnormalities in heart failure. Reversal after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation*. 1989;79(1):51-58

67. Ferguson DW, Abboud FM, Mark AL. Selective impairment of baroreflex-mediated vasoconstrictor responses in patients with ventricular dysfunction. *Circulation*. 1984;69(3):451-460
68. Kay DM, Lambert GW, Lefkovits J, et al. Neurochemical evidence of cardiac sympathetic activation and increased central nervous system norepinephrine turnover in severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23(3):570-578
69. Creager MA, Hirsch AT, Dzau VJ, et al. Baroreflex regulation of regional blood flow in congestive heart failure. *Am J Physiol*, 1990;258(5 Pt 2): H1409-H1414
70. Langer SZ. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev*. 1980;32(4): 337-362
71. Isaacson JS, Reid IA. Importance of endogenous angiotensin II in the cardiovascular responses to sympathetic stimulation in conscious rabbits. *Circ. Res*. 1990;66(3):662-671
72. Kubo SH, Rectoer TS, Heifetz SM, et al. Alpha 2-receptor-mediated vasoconstriction in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 1989; 80(6): 1660-1667
73. Parker JD, Newton GE, Landzberg JS, et al. Functional significance of presynaptic alpha-adrenergic receptors in failing and nonfailing human left ventricle. *Circulation*. 1995;92(7):1793-1800
74. Newton GE, Parker JD. Acute effects of beta 1-selective and non-selective beta-adrenergic receptor blockade on cardiac sympathetic activity in congestive heart failure. *Circulation*. 1996;94(3):353-358
75. Kaye DM, Lefkovits J, Cox H, et al. Regional epinephrine kinetics in human heart failure: evidence for extra-adrenal, non-neural release. *Am J Physiol*. 1995;269 (1 Pt 2): H182 – H188
76. Daly PA, Sole MJ. Myocardial catecholamines and the pathophysiology of heart failure. *Circulation*. 1990;82(Suppl 2): 135-143
77. Bristow MR, Hershberger RE, Port JD, et al. Beta-adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium. *Circulation*. 1990;82(Suppl 2): I12-I25
78. Colucci WS, Denniss AR, Leatherman GE, et al. Intracoronary infusion of dobutamine to patients with and without severe congestive heart failure. Dose-

- response relationships, correlation with circulating catecholamines, and effect of phosphodiesterase inhibition. *J Clin Invest*. 1988;81(4):1103-1110
79. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, et al. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization. *Circulation*. 1989;80 (2):314-323
  80. Parker JD, Landzberg JS, Bittl JA, et al. Effects of beta-adrenergic stimulation with dobutamine on isovolumic relaxation in the normal and failing human left ventricle. *Circulation*. 1991;84(3):1040-1048
  81. Brodde OE, Michel MC. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev*. 1999;51(4):651-690
  82. Xiao RP, Cheng H, Zhou YY, et al. Recent advances in cardiac beta(2)-adrenergic signal transduction. *Circ Res*. 1999;85(11):1092-1100
  83. Brodde OE, Michel MC, Zerkowski HR. Signal transduction mechanisms controlling cardiac contractility and their alterations in chronic heart failure. *Cardiovasc Res*. 1995;30(4):570-584
  84. Abramson SN, Martin MW, Hughes AR, et al. Interaction of beta-adrenergic receptors with the inhibitory guanine nucleotide-binding protein of adenylate cyclase in membranes prepared from cyc-S49 lymphoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1988;37(22):4289-4297
  85. Xiao RP, Ji X, Lakatta EG. Functional coupling of the beta 2-adrenoceptor to a pertussis toxin-sensitive G-protein in cardiac myocytes. *Mol Pharmacol*. 1995;47(2):322-329
  86. Kits JD, Gerhardt MA, Richardson MD, et al. Beta(2)-adrenergic and several other G-protein-coupled receptors in human atrial membranes activate both G(s) and G(i). *Circ Res*. 2000;87(8):705-709
  87. Rockman HA, Koch WJ, Lefkowitz RJ. Seven-transmembranespanning receptors and heart function. *Nature*. 2002;415(6868):206-212
  88. Lefkowitz RJ. G-protein-coupled receptors. III. New roles for receptor kinases and beta-arrestins in receptor signalling and desensitization. *J Biol Chem* 998;273(30): 18677-18680
  89. Pitcher JA, Freedman NJ, Lefkowitz RJ. G-protein-coupled receptor kinases. *Annu Rev Biochem*. 1998;67:653-692

90. Laporte SA, Oakley RH, Holt JA, et al. The interaction of beta-arrestin with the AP-2 adaptor is required for the clustering of beta 2-adrenergic receptor into clathrin-coated pits. *J Biol. Chem.* 2000;275(30):23120-23126
91. DeFea KA, Zalevsky J, Thoma MS, et al. Beta-arrestin-dependent endocytosis of proteinase-activated receptor 2 is required for intracellular targeting of activated ERK1/2. *J Cell Biol.* 2000;148(6):1267-1281
92. Perrino C, Naga Prasad SV, Schroder JN, et al. Restoration of beta-adrenergic receptor signaling and contractile function in heart failure by disruption of the betaARK1/phosphoinositide 3-kinase complex. *Circulation*, 2005;111(20):2579-2587
93. Lefkowitz RJ, Whalen EJ. Beta-arrestins: traffic cops of cell signaling. *Curr Opin Cell Biol.* 2004;16(2):162-168
94. Prasad SV, Perrino C, Rockman HA. Role of phosphoinositide 3-kinase in cardiac function and heart failure. *Trends Cardiovasc Med.* 2003;13(5):206-212
95. Perry SJ, Lefkowitz RJ. Arresting developments in heptahelical receptor signaling and regulation. *Trends Cell Biol.* 2002;12(3):130-138
96. Krueger KM, Daaka Y, Pitcher JA, et al. The role of sequestration in G-protein-coupled receptor resensitization. Regulation of beta2-adrenergic receptor dephosphorylation by vesicular acidification. *J Biol. Chem.* 1997;272(1):5-8
97. Odley A, Hahn HS, Lynch RA, et al. Regulation of cardiac contractility by Rab4-modulated beta2-adrenergic receptor recycling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(18):7082-7087
98. Barki-Harrington L, Perrino C, Rockman HA. Network integration of the adrenergic system in cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res.* 2004;63(3):391-402
99. Barki-Harrington L, Luttrell LM, Rockman HA. Dual inhibition of beta-adrenergic and angiotensin II receptors by a single antagonist: a functional role for receptor-receptor interaction in vivo. *Circulation.* 2003;108(13):1611-1618
100. George SR, O'Dowd BF, Lee SP. G-protein-coupled receptor oligomerization and its potential for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1(10):808-820
101. Bulenger S, Marullo S, Bouvier M. Emerging role of homo- and heterodimerization in G-protein-coupled receptor biosynthesis and maturation. *Trends Pharmacol Sci.* 2005;26(3):11-137



102. Jordan BA, Trapaidze N, Gomes I, et al. Oligomerization of opioid receptors with beta 2-adrenergic receptors : a role in trafficking and mitogen-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001;98(1):343-348
103. Rohrer DK, Desai KH, Jasper JR, et al. Targeted disruption of the mouse beta 1-adrenergic receptor gene: developmental and cardiovascular effects. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(14):7375-7380
104. Rohrer DK, Schauble EH, Desai KH, et al. Alterations in dynamic heart rate control in the beta 1-adrenergic receptor knockout mouse. *Am J Physiol*. 1998;274(4 Pt 2): H1184-H1193
105. Brodde OE. Beta 1- and beta 2-adrenoceptors in the human heart: properties, function, and alterations in chronic heart failure. *Pharmacol Rev*. 1991;43(2):203-242
106. Yanani 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* 2001; 142: 998-1002
107. Chruscinski AJ, Rohrer DK, Schauble E, et al. Targeted disruption of the beta2 adrenergic receptor gene. *J Biol. Chem*. 1999;274(24): 16694-16700
108. Colucci WS, Sawger DB, Singh K, et al. Adrenergic overload and apoptosis in heart failure: implications for therapy. *J Card Fail*. 2000;6(2 Suppl 1): 1-7
109. Bisognano JD, Weinberger HD, Bohlmeier TJ et al. Myocardial-directed overexpression of the human beta(1)-adrenergic receptor in transgenic mice. *J. Mol Cell Cardiol*, 2000;32(5):817-830
110. Engelhardt S, Hein L, Wiesmann F, et al. Progressive hypertrophy and heart failure in beta 1-adrenergic receptor transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(12):7059-7064
111. Engelhardt S, Grimmer Y, Fan GH, et al. Constitutive activity of the human beta(1)-adrenergic receptor in beta(1)-receptor transgenic mice. *Mol Pharmacol*. 2001;60(4):712-717
112. Engelhardt S, Boknik P, Keller U, et al. Early impairment of calcium handling and altered expression of junction in hearts of mice overexpressing the beta 1-adrenergic receptor. *Faseb J*. 2001; 15(14):2718-2720

113. Iwase M, Bishop SP, Uechi M, et al. Adverse effects of chronic endogenous sympathetic drive induced by cardiac GS alpha overexpression. *Circ. Res.* 1996;78(4):517-524
114. Bristow MR, Minobe WA, Raynolds MV, et al. Reduced beta 1 receptor messenger RNA abundance in the failing human heart. *J Clin Invest.* 1993;92(6):2737-2745
115. Milano CA, Dolber PC, Rockman HA, et al. Myocardial expression of a constitutively active alpha 1 B-adrenergic receptor in transgenic mice induces cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91(21):10109-10113
116. Liggett SB, Tepe NM, Lorenz JN, et al. Early and delayed consequences of beta(2)-adrenergic receptor overexpression in mouse hearts: critical role for expression level. *Circulation.* 2000;101(14):1707-1714
117. Xiang Y, Rybin VO, Steinberg SF, et al. Caveolar localization dictates physiologic signalling of beta 2-adrenoceptors in neonatal cardiac myocytes. *J Biol Chem.* 2002;277(37):3420-34286
118. Cohn JN. Structural basis for heart failure. Ventricular remodelling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995;91(10):2504-2507
119. Knowlton KU, Michel MC, Itani M. et al. The alpha 1 A-adrenergic receptor subtype mediates biochemical, molecular, and morphologic features of cultured myocardial cell hypertrophy. *J Biol Chem.* 199;268(21):15374-15380
120. Dorn GW, Force T. Protein kinase cascades in the regulation of cardiac hypertrophy. *J Clin Invest.* 2005;115(3):527-537
121. Colucci WS, Apoptosis in the heart. *N Engl J Med.* 1996;335(16):1224-1226
122. Narula J, Haider N, Virmani R, et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 1996;335(16):1182-1189
123. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. Apoptosis in the failing human heart. *N. Engl J Med.* 1997;336(16):1131-1141
124. Rona G, Catecholamine cardiotoxicity. *J. Mol Cell Cardiol.* 1985;17(4):291-306
125. Opie LH, Walpoth B, Barsacchi R. Calcium and catecholamines: relevance to cardiomyopathies and significance in therapeutic strategies. *J. Mol Cell Cardiol.* 1985;17 (Suppl 2):21-34
126. Singal PK, Kapur N, Dhillon KS, et al. Role of free radicals in catecholamine-induced cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol.* 1982;60(11):139-1397

127. Mann DL, Kent RL, Parsons B, et al. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation*. 1992;85(2):790-804
128. Communal C, Singh K, Pimentel DR, et al. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. *Circulation*. 1998;98(13):1329-1334
129. Iwase M, Uechi M, Vatner DE, et al. Cardiomyopathy induced by cardiac Gs alpha overexpression. *Am J Physiol*. 1997;272(1 Pt 2): H585-H589
130. Takahashi N, Calderone A, Izzo NJ, Jr., et al. Hypertrophic stimuli induce transforming growth factor-beta 1 expression in rat ventricular myocytes. *J Clin Invest*. 1994;94(4):1470-1476
131. Calderone A, Takahashi N, Izzo NJ, Jr., et al. Pressure-and volume-induced left ventricular hypertrophy are associated with distinct myocyte phenotypes and differential induction of peptide growth factor mRNAs. *Circulation*. 1995;92(9):2385-2390
132. Boluyt MO, Long X, Eschenhagen T, et al. Isoproterenol infusion induces alterations in expression of hypertrophy-associated genes in rat heart. *Am J Physiol*. 1995;269(2 Pt 2):H638-H647
133. Williams JF, Jr, Bristow MR, Fowler MB, et al ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of Heart failure: report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee on Evaluation and Management of Heart Failure) *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1376-98
134. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of heart failure: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-2113
135. Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur. Heart J* 2001; 1527-61
136. Sharon Ann Hunt, et al. ACC/AHA 2005. Guidelines update for the diagnosis and management of Chronic Heart failure in the Adult – Summary Article. *J Am Coll Cardiol* Vol 46, No 6, 1116-43, 2005
137. Foster RE, Johnson DB, Barilla F, et al: Changes in left ventricular mass and volumes in patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy

- for left ventricular dysfunction after Q-wave myocardial infarction. *Am Heart J* 136: 269-275, 1998
138. Francis GS: Changing the remodeling process in Heart failure Basic mechanisms and laboratory results. *Curr Opin Cardiol* 13: 156-161, 1998
  139. Cohn WS, Packer M, Bristow MR, et al: Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure: US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation* 94: 2800-2806, 1996
  140. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al: Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: A systematic overview of data from individual patients: ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 355: 1575-1581, 2000
  141. Reid J: From kinetics to dynamics. Are there differences between ACE inhibitors? *Eur Heart J* 18: E14-E18, 1997
  142. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effects 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*. 327: 669 – 677, 1992
  143. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *New Engl J Med* 325: 293-302, 1992
  144. Patten RD, Udelson JE, Konstam MA: Ventricular remodeling and its prevention in the treatment of heart failure. *Curr Opin Cardiol* 13: 162-167, 1998
  145. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 342: 821 – 28, 1993
  146. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New England J M* 342: 145-153, 2000
  147. Pitt B, Zannad F, Remme W, et al: The Effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New England J Med* 341: 709-717, 1999
  148. Pitt B, Remme N., Zannad F. Et al for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and survival study Investigators. Eplerenone

- a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction *N. Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321
149. Elkayam U, Karaalp IS, Wani OR, et al: The role of organic nitrates in the treatment of heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 41: 255-264, 1999
  150. 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* 314: 1547-1552, 1986
  151. 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* 325: 303-310, 1991
  152. Elkayam U: Prevention of nitrate tolerance with concomitant administration of hydralazine. *Can J Cardiol* 12 (suppl C): 17C – 21C, 1996
  153. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al., SEVIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005; 26: 215-225
  154. Andreka P, Aiyar N, Olson LC, et al. Bucindolol displays intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Circulation*. 2002; 105: 2429-2434
  155. Hershberger RE, Wynn JR, Sundberg L, et al. Mechanism of action of bucindolol in human ventricular myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990; 15: 959-967
  156. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 339 (25): 1810-1816
  157. Moe GW, Rouleau JL, Charbonneau L, et al. Neurohormonal activation in severe heart failure : relations to patient death and thw effect of treatment with flosequinan. *Am Heart J*. 2000; 139(4): 587-595
  158. Packer M, Bristow M, Cohn J et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349 – 1355
  159. Australia / New Zealand Heart: Failure Research Collaborative Group: Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet*. 1997; 349: 375 – 380

160. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Eng J Med*. 2001;344: 1651-1658
161. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of  $\beta$ -blockade in heart failure. The Cardiac insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation*. 1994; 90: 1765-1773
162. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet*. 1999;353: 9-13
163. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effect of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 1993;342:1441-1446
164. Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet* 1999; 353: 2001-2007
165. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1659-1667
166. Kendall MJ. Possible mechanisms of action in the positive effect of beta blockers in heart failure. *Heart* 1999; 82 Suppl 4: IV5-7
167. Satwani S, Dec GW, Narula J. Beta-adrenergic blockers in heart failure: review of mechanisms of action and clinical outcomes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004; 9: 243-55
168. Nagatsu M, Spinale FG, Koide M, et al. Bradycardia and the role of beta-blockade in the amelioration of left ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 653-9
169. Tevæarai HT, Koch WJ. Molecular restoration of beta-adrenergic receptor signalling improves contractile function of failing hearts. *Trends Cardiovasc Med* 2004; 14: 252-6
170. Asanuma H, Minamino T, Sanada S, et al. Beta-adrenoceptor blocker carvedilol provides cardioprotection via an adenosine-dependent mechanism in ischemic canine hearts. *Circulation* 2004; 109: 2773-9
171. Krum H. Tolerability of carvedilol in heart failure: clinical trials experience. *Am J Cardiol*. 2004; 93 (9A): 58B-63B
172. Gottlieb SS, Fischer ML, Kjekshus J, et al. MERIT-HF: tolerability of  $\beta$ -blocker initiation NYHA II, III, & IV CHF *Circulation*. 2000;102(Suppl II):-778 [Abstract]

173. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al., Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *JAMA*. 2003; 289: 712-718
174. Krum H. Beta-adrenoceptor blockers in chronic heart failure – a review. *Br J Clin Pharmacol*. 1997; 44: 111-118
175. Eichhorn EJ. The paradox of  $\beta$ -adrenergic blockade for the management of congestive heart failure. *Am J Med*. 1992; 92: 527-538
176. Du XJ, Gao XM, Wang B, et al. Age-dependent cardiomyopathy and heart failure phenotype in mice overexpressing beta (2)-adrenergic receptors in the heart. *Cardiovasc Res*. 2000;48:448-454
177. Ohlstein EH, Bouglas SA, Sung CP, et al. Carvedilol, a cardiovascular drug, prevents vascular smooth muscle cell proliferation, migration and neointimal formation following vascular injury. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:6189-6193
178. Yue T-L, Cheng H-Y, Lysko PG, et al. Carvedilol, a new vasodilator and beta adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;263:92-98
179. Ohlstein EH, Arleth AJ, Storer B, et al. Carvedilol inhibits endothelin-1 biosynthesis in cultured human coronary artery endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol*. 1998; 30: 167-173
180. Poole – Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13
181. Hori M, Sasayama S, Kitabatake A, et al. MUCHA Investigators. Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: the Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial. *Am Heart J* 2004; 147: 324-30
182. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, et al. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic

- pathway in patients with heart failure – a metaregression analysis. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 515-529
183. Felker GM, O’Gonnor CM. Inotropic therapy for heart failure: an evidence-based approach. *Am Heart J* 2001; 142: 393-401
  184. Bristow MR, Shakar SF, Linseman JV, et al. Inotropes and beta-blockers: is there a need for new guidelines? *J Card Fail* 2001, 7 (2 Suppl 1): 8-12
  185. Tuttle RR, Mills J. Dobutamine: development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ Res.* 1975; 36: 185-196
  186. Ruffolo RRJ, Spradlin TA, Pollock GD, et al. Alpha and beta adrenergic effects of the stereoisomers of dobutamine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1981; 219: 447-452
  187. Schumann HJ, Wagner J, Knorr A, et al. Demonstration in human atrial preparations of alpha-adrenoceptors mediating positive inotropic effects. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1978; 302: 333-336
  188. Unverferth DV, Magorien RD, Lewis RP, et al. Long-term benefit of dobutamine in patients with congestive cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1980; 100: 622-630
  189. Leier CV, Unverferth DV, Kates RE, The relationship between plasma dobutamine concentrations and cardiovascular responses in cardiac failure. *Am J Med.* 1979; 66: 238-242
  190. Beregovich J, Bianchi C, D’ Angelo R, et al. Haemodynamic effects of a new inotropic agent (dobutamine) in chronic cardiac failure: *Br Heart J.* 1975; 37: 629-634
  191. Leier CV, Webel J, Bush CA. The cardiovascular effects of the continuous infusion of dobutamine in patients with severe cardiac failure. *Circulation.* 1977; 56: 468-472
  192. Pozen RG, DiBianco R, Katz RJ, et al. Myocardial metabolic and hemodynamic effects of dobutamine in heart failure complicating coronary artery disease. *Circulation.* 1981; 63: 1279-1285
  193. Meyer SL, Curry GC, Donsky MS, et al. Influence of dobutamine on hemodynamics and coronary blood flow in patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1976; 38: 103-108
  194. Unverferth DA, Blanford M, Kates RE, et al. Tolerance to dobutamine after a 72-hour continuous infusion. *Am J Med.* 1980; 69: 262-266



195. Unverferth DV, Magorien RD, Altschuld R, et al. The hemodynamic and metabolic advantages gained by a three-day infusion of dobutamine in patients with congestive cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1983; 106: 29-34
196. Liang CS, Tuttle RR, Hood WBJ, et al. Conditioning effects of chronic infusions of dobutamine. Comparison with exercise training. *J Clin Invest*. 1979; 64: 613-619
197. Leier CV, Huss P, Lewis RP, et al. Drug-induced conditioning in congestive heart failure. *Circulation*. 1982; 65: 1382-1387
198. Applefeld MM, Newman KA, Grove WR, et al. Intermittent, continuous outpatient dobutamine infusion in the management of congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1983; 51: 455-458
199. Dies F. Intermittent dobutamine in ambulatory patients with chronic cardiac failure. *Br J Clin Pract*. 1986; 45: 37-40
200. Krell MJ, Kline EM, Bates ER, et al. Intermittent, ambulatory dobutamine infusions in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J*. 1986; 112: 787-791
201. Collins JA, Skidmore MA, Melvin DB, et al. Home intravenous dobutamine therapy in patients awaiting heart transplantation. *J Heart Transplant*. 1990; 9: 205-208
202. Lowes BD, Simon MA, Tsvetkova TO, et al. Inotropes in the beta-blocker era. *Clin Cardiol* 2000; 23(3 Suppl): III 11-16
203. Metra M, Nodari S, D' Aloia, et al. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1248 – 58
204. Varriale P. Role of dopamine in congestive heart failure: a contemporary appraisal. *Congest Heart Fail* 1999; 5: 120-124
205. Van De Borne P, Somers VK. Dopamine and congestive heart failure: pharmacology, clinical use and precautions. *Congest Heart Fail* 1999; 5: 216-221
206. Feenstra H, Grobbee RE, in't Veld BA, et al. Confounding by contraindication in a national cohort study of risk for death in patients taking ibopamine. *Ann Intern Med* 2001; 134: 569-572

207. Quigg RJ. Rationale for the short term use of intravenous milrinone under hemodynamic guidance in patients with severe systolic heart failure. *Congest Heart Fail* 2000; 6: 202-4
208. Hatzizacharias A, Makris T, Krespi P, et al. Intermittent milrinone effect on long-term hemodynamic profile in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1999; 138: 241-6
209. Hasenfuss G, Pleske B, Castell M, et al. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998; 98: 2141-2147
210. Fellath F, Cleland JGF, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202
211. 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* 2002; 23: 1422-32
212. Garean S, Leclercq C, Laveragne T, Danbert et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and interventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873-80
213. Morrow DA, Ginert MM. Modulation of Myocardial Energetic Emerges evidence for therapeutic target in cardiovascular disease. *Circulation* 2005; 112: 3218-21
214. Doenst T, Goodwin GW, Cedars AM, et al. Load induced changes in vivo alter substrate fluxes and insulin responsiveness of the heart in vitro. *Metabolism* 2001; 50: 1083-90
215. Essop MF, Opie LH. Metabolic therapy for heart failure. *Em Heart J* 2004; 25: 1765-68
216. Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fisler BI et al. Effects of intravenous infusion of potassium glucose insulin solution on the echocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1962; 9: 166-181
217. Michael F, Allard, William A, Stanley, Gary, Lopaschuk. Μεταβολικές επιδράσεις γλυκόζης, ινσουλίνης, καλίου στην καρδιά και Μεταβολισμός 2000; 3: 2-9

218. Diar R, Palasso FC, Piegas LS, et al. On behalf of the ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamericana Collaborative study Group. Metabolic modulation of acute myocardial infarction the ELCA Glucose – insulin – potassium Pilot trial *Circulation* 1998; 98: 2223-2226
219. Broder HJ, Nesto RW, Glucose insulin and potassium for metabolic support in Acute Myocardial infarction: Is the jury still out? *Rev Cardiovasc Med* 2006; 7(Suppl 2) 544-550
220. Victor G. Davila – Rowon, Giridhar V. Rollan IT, Fuentes L, Rogers JG, Kelly D, Groplerh. Altered Myocardial Fatty Acid and Glucose Metabolism in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 271-7
221. Geremurynski L, Buday A, Crepill A, Buzzycofki A, Gessek J, Wrabek K. Low dose glucose insulin – potassium is ineffective in acute myocardial infarction. Result of randomized multisenter Pol GIK trial. Pol GIK trial Investigators *Cardiovasc Drugs Ther.* 1999; 13: 191-200
222. Shiller NB, Shah PM, Grawford M, et al. Recommendations for quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements *Circulation* 1978; 58: 1072-83
223. Dujardin KS, TeiC, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB. Prognostic value of a doppler index combining systolic and diastolic performance in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1071-76
224. Stevenson LW, Teitelman JH, Hamilton M, et al. Importance of hemodynamic response to therapy predicting survival with ejection fraction less than or equal to 20% secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1348-54
225. Stevenson LW, Massie BM, Francis GS. Optimising therapy for complex or refractory heart failure: a management algorithm. *Am Heart J.* 1998; 135: S293-S309
226. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N England J Med* 1996; 334: 1349-55
227. Macdonald PS, Keogh AM, Aboyoun CL, Lund M, Amor R, McCaffey OJ. Tolerability and efficacy of carvedilol in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 924-31

228. Adams KF, Jr Fonarow GL, Emernan CL, Lejenikl TH, Costanro MC, Abraham WT, Berkovitz RS, Galvao M, Horton DP. Characteristics and out comes of patients hospitalized for heart failure in the united states: rational design and preliminary observations from the first 100.000 cases in the Acute Decompensated Heart failure Majonar Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149: 209-216
229. Metra M, Nodari 5, D'Aloia A, Muneretto C, Roberhson AD, Bristow NR, Deicash L. Reta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure : a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1248-58
230. Franciosa SA, Mossie BM, Lucas MA, Melso TJ, Lottes S, Abraham WT, Fowler M, Filbert EM, Greenbery B, COHERE Participant physician Beta blocker therapy for heart failure outside the clinical trial setting: finding of a community based registry. *Am Heart J* 2004; 148: 718-26
231. Komajda M, Follath, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-solal A, Dietz R, Gavarri A, Van Gilst WH, Hobb R, Korewicki J, Madeira HC, Moiscyev VS, Preda I, Widimishy J, Freemantle N, Eastaugh J, Maron J; Study group on Diagnosis of the working group of heart failure on European society of Cardiology the Euro Heart survey programme – a survey on the quality of care among patients with Heart failure in Europe Part 2 treatment. *Eur Heart J*. 2003; 24: 464-74
232. Bollano E, Tang MS, Hjalmarson A, Waagstein F, Anderson B. Different responses to dobutamine in the presence of carvedilol or metoprolol in patients with chronic Heart failure. *Heart* 2003; 89: 621-4
233. Metra M, Nardi M, Giubbini R, Dei Cas L. Effect of short and long term cariedilol administration on rest and exercise hemodynamie variables, exercise capacity and chemical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1678-87
234. Keating GM, Jarris B. Carvedilol: a review of its use in chronic heart failure. *Drugs* 2003; 63(16): 1697-741
235. Asano Zisman LS, Yoshikawa T, Headley U, Bristow MR, Rort JD. Bucidolol a nonselectine beta 1 and beta 2 adrenergic receptor antagonist, decrease beta-

- adrenergic receptor density in cultured embryonic chick cardiac myocyte membranes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37: 678-91
236. Kindermann M., Maach C, Schaller S, Finkler N, Schmidt KR, Leier S, Wuttke H, Schafers HJ., Böhm M. Carvedilol but not metoprolol reduces beta-adrenergic responsiveness after complete elimination from plasma in vivo. *Circulation* 2004; 109: 3182-90
  237. Lowes RD, Tsuetkova T, Eichorn RJ, Gilbert RM, Bristow MR. Milrinone Versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Card.* 2001; 81: 141-9
  238. Jun YL, Hu SJ, Wang LH, Hu Y, Zhou JV. Comparison of low and high doses of carvedilol on restoration of cardiac function and calcium handling proteins in failing Heart Clin Exp. *Pharmacol Physiol* 2005; 32: S53-60
  239. Braunwald E, Heart Disease textbook 5th edition 1997 W. B. Saunders Company p. 1010-1030
  240. Allard MF Schonekess 80. Henning SL et al. Contribution of oxidative metabolism and glycolysis to ATP production in hypertrophied hearts. *Am J Physiol* 1994, 267: H742-50
  241. Tebou JR, Annane D, Thuiller C., Depretz J, Bellissant E, Richad C. Effects of cardiovascular drugs on oxygen consumption /oxygen delivery relationship in patient with congestive. *Heart failure Chest* 1992, vol 101, 1582-87
  242. Paraskevaidis J, Adamopoulos S, Krenastinos D. Dobutamine Echocardiographic study in patients with non ischemic dilated cardiomyopathy a prognostically Borderline values of peak Exercise oxygen consumption. *J Am Col Cardiol* 2001: Vol 37 No 6: 1685-91
  243. Maack C, Elter T, Nickenig G, LaRosee Kg. Grivanom Stablein A, Wutthe H. Böhm M. Prospective Crossover Comparison of carvedilol and metoprolol in patients with chronic Heart failure. *J Am Col Cardiol* 2001, Vol 38, No 4 P 939-46
  244. Parsonage W, Hetwansk D, Cowley A, Beneficial hemodynamic effect of insulin in chronic heart failure. *Heart* 2001; 85: 508-13
  245. Pacher M. The neurohormonal hypothesis is a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Col cardiol* 1992; 20: 248-54

246. Bristow MR, Gilbert RM. Improvement in cardiac myocyte function by biological effects of medical therapy: a new concept in the treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16 (suppl F) F20-31
247. Colan SD, Borrow KM, Neuman A. Left ventricular end-systolic wall stress velocity of fiber shortening relation: a load independent of myocardial contractility.
248. Borrow KM, Layrence H, Green MD, Grossman W, Baunwold E. Left ventricular end systolic stress-shortening and stress-length relations in Human. *The Am Journ of Cardiol* 1981 Vol 50: 1301-8
249. Scutunio D, Napoli V, Passantino A, Ricci A, Lagiola R, Rizzon P. Low-dose dobutamine responsiveness in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to exercise capacity and clinical outcome. *Eur. Heart Journ* (2000) 21: 927-34
250. Binkley PF, van Fossen DB, Haus GJ, Leier CV. Increased ventricular contractility is not sufficient for effective positive inotropic intervention. *Am J Physiol* 1996 Oct 271: 1635-42
251. Wendy Johnson, MD, Torbjørn Owland MD, Christian Hall MD, Caroline Lucas, MD, Olaf L. Myking MD, Caroline Collins RN, Marc Pfeffer MD, FACC, Jen-Lucien Rouleau MD, FACC, Lynne W Stevenson MD. FACC  
Neurohormonal Activation Rapidly decreases After Intravenous Therapy with diuretics and Vasodilators for class IV Heart Failure.  
*Journ of the Am. Col Cardiol* Vol 35 No 10 1623-29, 2002
252. The Resolved Investigators. Effect of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the randomized evaluation of strategies for left dysfunction, pilot study. *Circulation* 2000; 101: 378-84
253. Yoshimoto T, Naruse M, Akiyoshi A et al. Potentiation of natriuretic peptide action by the beta-adrenergic Blocker carvedilol in hypertensive rats: a new antihypertensive mechanism. *Endocrinology* 1998; 139: 81-88
254. Roberto Latini, MD, Serge Masson, PhD, Inder Anand MD, J. W. Cohn: Incremental prognostic value of changes in B-type natriuretic peptide in Heart failure. *The Am Jour of Med* (2006) 119, 70 e23-70 e 30
255. Tsutsamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic Heart Failure *Circulation* 1997; 96: 509-16

256. Karen B. James MD, Richard W, Troughton MD, Joseph Feldschuh MD, Daniel Softis. BA, Desla Thomas RN, Fetnant Fanael, Parazi MD. Blood volume and Brain natriuretic peptide in congestive heart failure. A pilot study. *Am Heart Journal* 2005 vol 150 W.S. 984 e 1-6.
257. Troughton RW, Prior DL, Pereira JF et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure. *J Am Col Cardiol* 2004; 43: 416-22
258. V. K. Khoury, B. Haluska, J Prins, TH Marwick. Effects of glucose – insulin – potassium infusion on chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Heart* 2003; 89: 61-65
259. Baron A. Haemodynamic actions of insulin. *Am J Physiol* 1994; 267: F 187-202
260. Kannel WB, Phehnl J Cupples CA Cardiol failure and sudden death in the Framingham study. *Am Heart J* 1988; 115: 869-875
261. Rovere MT, Pinna G, Maestri R, Mortara A, Caponollas, Febo O, Ferrari R, Cobelli F. Short – Term Heart Rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic Heart failure patients. *Circulation* 2003; 107: 565-70
262. Bendorp B, Elwing H, Jun Li, Kber L, Malik M, Jensen G, Trop-Padersen C. QT Dispersion Has no prognostic information for patients with Advanced congestive Heart failure and reduced left ventricular systolic function *circulation* 2001; 103: 831-835
263. Nolan J, Batin P, Andreus R, Lindsay S, Brooksby P, Mullen M, Baig W, Flapan A, Cowles A, Pre scott R, Neilson J, Fox K. Prospective study of Heart rate variability and Mortality in chronic Heart failure. *Circulation* 1998; 98: 1510-1516
264. Singh Jameet P, Larson M, O’ Donnell Ch, Tsuff H, Evans J, Levy D. Heritability of Heart rate variability (The Framingham Heart study). *Circulation* 1999; 19: 2251-2254
265. Barr CS, Naas A, Freeman M, et al. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic Heart failure *Lancet* 1994; 343: 327-29
266. Beuckelmann DJ, Wabaner M, Erdman R. Alterations of K<sup>+</sup> currents in Isolated human ventricle myocytes from patients with terminal Heart failure *Circ. Res* 1993; 73: 379-85

267. Wolh R, Lusawa T, Geremuzynski L. Effects of Glucose – Insulin – Potassium Infusion on QT Dispersion in Patients with Acute Myocardial Infarction. A.N.E. 2001; 6(1): 50-54
268. Ugen M, Alan S, Andemir O, Toprak N. The effect of glucose – insulin – potassium, solution on ventricular late potentials and heart rate variability in acute myocardial infarction Cor. Artery Dis 2001; 12: 507-12
269. Poldemom D, Boersma E, Fiotetti P, Cornel J, Sciarra C, Salustri A, Boosma F, Roelandt J Man Int' Veld A.  
Haemodynamic changes, plasma catecholamines Responses and Echo cardiographically detected contractile Reserve During Two Different Dobutamine – infuse protocols. Journal of cardiovascular Pharmacology 1997; 29: 808-13
270. Mehta PA, Mc Donaghs, Poole Wilson PA, Grocott – Mason R, Dubrey JW. Heart failure in a district general hospital: are target doses of beta blockers realistic? QJM 2004; 97: 133-139
271. Lindenfeld J, Lowes BD, Bristow MR. Hypotension with dobutamine: beta-adrenergic antagonist selectivity at low doses of carvedilol. Ann Pharmacother 1999; 33: 1266-1269
272. Swedberg K, Cleland J, Dargie, Drexler H, Follath F, Koyuayda M, Tavazzi L, Swiserh DA, Garazzi A, Heverich A, Hoes A, Jaarswa T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Loper-Sendon JL, Niemines MS, Pierand L, Remme WJ: Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European society of cardiology. Eur Heart J 2005; 26: 1115-40
273. Bristow MR: Beta adrenergic receptor block in chronic heart failure. Circulation 2000; 101: 558-69
274. Miyagi Y, Sasayama S, Wavajima H, Fujita, Asanoi H, Comparative hemodynamic effect of intravenous dobutamine and dibutyryl cyclic AMP a new inotropic agent in severe heart failure. J Cardiology Pharmacol 1990; 15: 138-43