

Άρθρο Ανασκόπησης

Παθοφυσιολογία Χρόνιας Καρδιακής Ανεπάρκειας και Σκοπιμότητα Αδρενεργικού Αποκλεισμού

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΚΟΥΡΟΣ¹, ΣΤΑΥΡΟΣ ΚΑΚΟΥΡΟΣ²

¹ Department of Cardiology, St George's Hospital, London

² Α' Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΜ «ΑΜΑΛΙΑ ΦΛΑΜΙΓΚ»

Λέξεις ευρετηρίου:
Χρόνια καρδιακή
ανεπάρκεια,
παθοφυσιολογία,
αδρενεργικός
αποκλεισμός,
β-αποκλειστές

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
23 Αυγούστου 2008
Ημερ. αποδοχής:
2 Φεβρουαρίου 2009

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
N. Kakouros

Cardiology Department,
St. George's Hospital,
Blackshaw Road,
Tooting, London
SW170QT
e-mail:
nkakouros@gmail.com

Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) είναι μια επιδημική νόσος η επίπτωση της οποίας αυξάνεται στις περισσότερες δυτικές χώρες παράλληλα με την αύξηση της ηλικίας στο γενικό πληθυσμό. Η επίπτωση στο γενικό πληθυσμό βάσει μελετών στηριζόμενων σε κλινικά κριτήρια είναι 0,3-2%, ανερχόμενη σε περισσότερο από 10% σε ηλικίες 65 ετών και άνω. Κατά την περίοδο 1985-2010 η επίπτωση της προκαλούμενης από στεφανιαία νόσο ΚΑ, έχει εκτιμηθεί ότι θα αυξηθεί κατά 70% περίπου. Λόγω των θεραπευτικών εξελίξεων, οι ασθενείς επιβιώνουν περισσότερο μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου και αναπτύσσουν χρόνια ΚΑ.¹

Από τους ασθενείς με διαπιστωμένη συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας στο ηχωκαρδιογράφημα (ΗΧΚΓ), μόνο ποσοστό 50% έχουν συμπτωματική χρόνια ΚΑ. Και επίσης από τους ασθενείς με χρόνια ΚΑ, διαπιστωμένη βάσει κλινικών κριτηρίων, μόνο ποσοστό περίπου 50% έχουν συστολική δυσλειτουργία στο ΗΧΚΓ. Οι υπόλοιποι έχουν διαστολική ΚΑ. Σε παθολογικά τμήματα, η χρόνια ΚΑ, αποτελεί την κυριότερη αιτία εισαγωγής ασθενών, ηλικίας άνω των 65 ετών, στο Νοσοκομείο.²

Η θνητότητα από χρόνια ΚΑ είναι συγκρίσιμη με αυτήν που οφείλεται σε

κακοήθη νοσήματα με ποσοστό περίπου 60% των ασθενών να πεθαίνουν μέσα σε 5 χρόνια από την αρχική διάγνωση. Η θνητότητα είναι ανάλογη με τη σοβαρότητα της κλινικής κατάστασης, δηλαδή με το λειτουργικό στάδιο κατά ΝΥΗΑ. Έτσι, ασθενείς με λειτουργικό στάδιο ΝΥΗΑ IV, έχουν ετήσια θνητότητα που φτάνει μέχρι 50%. Ασθενείς που χρειάζονται νοσηλεία για χρόνια ΚΑ, έχουν θνητότητα περίπου 20% τον πρώτο μήνα μετά την εισαγωγή τους και περίπου 40% τον πρώτο χρόνο μετά την εισαγωγή τους.¹

Μείζονες πρόσφατες θεραπευτικές εξελίξεις, σε φαρμακευτική αγωγή και συσκευές, βελτίωσαν κατά τι την πρόγνωση, αλλά φαίνεται ότι απαιτείται επιπλέον προσπάθεια για ακόμη περισσότερα μέτρα, τόσο για πρόληψη όσο και για θεραπεία της χρόνιας ΚΑ. Παρόλες όμως τις μοντέρνες αυτές θεραπείες, φαίνεται ότι ο νευροορμονικός ανταγωνισμός με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA) και β-αποκλειστές (β-β), δεν είναι πλήρης. Γνωρίζουμε από μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, ότι οι β-β προστιθέμενοι στη βασική θεραπεία της χρόνιας ΚΑ με α-MEA και διουρητικά, ελαττώνουν τη θνητότητα κατά 30% όπως και τις νοσηλείες. Παραμένει βέβαια σαν βασικό

πρόβλημα το χάσμα μεταξύ αποδεδειγμένου οφέλους και κλινικής πρακτικής, δεδομένου ότι ποσοστό λιγότερο από 40% των ασθενών με χρόνια ΚΑ, παίρνουν β-β. Από τη μελέτη «EuroHeart Failure Survey» προέκυψε ότι η συνταγογράφηση των β-β σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ είναι περιορισμένη (β-β συνταγογραφούνται σε ποσοστό 36,9%) και ακόμα η ημερήσια δόση του β-β ήταν πολύ χαμηλότερη από την προτεινόμενη δόση στόχο.³

Φαίνεται ότι είναι θέμα χρόνου να υιοθετηθεί η γνώση του προσδοκώμενου οφέλους, γιατί η μεταστροφή της επιστημονικής γνώσης για αντένδειξη χορήγησης β-β, σε επιστημονική γνώση επιβαλλόμενης χορήγησης, είναι εκ διαμέτρου αντίθετη. Επειδή όμως δεν είναι μόνο θέμα περιστασιακής ενημέρωσης, αλλά σε βάθος κατανόησης του προβλήματος, πιστεύουμε ότι η βαθιά γνώση της υποκείμενης πολύπλοκης παθοφυσιολογικής διεργασίας που διέπει τη χρόνια ΚΑ, θα αυξήσει την αυτοπεποίθηση του κλινικού γιατρού, οδηγώντας τον σε πιο επιθετική θεραπευτική στρατηγική. Δηλαδή, αναζητώντας μεγιστοποίηση του αναμενόμενου οφέλους, θα μεγιστοποιήσει και τον θεραπευτικό αδρενεργικό ανταγωνισμό. Αυτός βασικά είναι και ο σκοπός της ανασκόπησης αυτής. Να εξετάσει και να ερμηνεύσει την παθοφυσιολογία της χρόνιας ΚΑ, καταλήγοντας σε πειστικά επιχειρήματα για τη σκοπιμότητα της χρήσης κυρίως των β-β στη χρόνια ΚΑ. Με την ευρύτερη χρήση των β-β αναμένεται να επιτευχθεί επιβράδυνση της εξέλιξης, αναστροφή της αναδιαμόρφωσης και προφύλαξη από αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, με τελικό αποτέλεσμα την περαιτέρω ελάττωση της θνητότητας και της νοσηρότητας των ασθενών με χρόνια ΚΑ.⁴

Παθοφυσιολογία χρόνιας ΚΑ

Η χρόνια ΚΑ είναι ουσιαστικά μια κλινική οντότητα στην οποία η συσταλτική εφεδρεία του μυοκαρδίου είναι επηρεασμένη, πράγμα που καθιστά την καρδιά ανίκανη να ανταποκριθεί σε βραχύχρονη αύξηση των απαιτήσεων με αύξηση της καρδιακής παροχής. Μέσα στην περιγραφή αυτή εμπεριέχονται παθοφυσιολογικές μεταβολές που ευθύνονται για την αδυναμία αυτή και αφορούν κυρίως το σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης (ΡΑΑ) και το Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα (ΣΝΣ).

Το σύστημα ΡΑΑ αποτελεί το στόχο των α-ΜΕΑ, των αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ΑΒΒ) και των ανταγωνιστών της αλδοστερόνης. Το ΣΝΣ αποτελεί τον κύριο στόχο των β-β. Οι

β-β βέβαια, στοχεύουν επίσης και το σύστημα ΡΑΑ, αναστέλλοντας την απελευθέρωση της ρενίνης με αποκλεισμό των β1 υποδοχέων στην παρασπειραματική συσκευή των νεφρών. Η διαδικασία που οδηγεί στη χρόνια ΚΑ, πιστεύεται ότι ενεργοποιείται από κάποια μορφή μυοκαρδιακής βλάβης, όπως για παράδειγμα ένα έμφραγμα, μια παρατεταμένη υπερφόρτωση του καρδιαγγειακού συστήματος (από υπέρταση ή βαλβιδοπάθεια), κάποια τοξίνη (αλκοόλ), κυτταροτοξικά φάρμακα, ή κάποια λοίμωξη (ιογενής μυοκαρδίτις). Σε ορισμένες περιπτώσεις η αιτία δεν είναι και τόσο διευκρινισμένη (ιδιοπαθής διατακτική μυοκαρδιοπάθεια).^{4,5}

Ανεξάρτητα από τη φύση του αρχικού γεγονότος, η ΚΑ τελικά είναι αποτέλεσμα απώλειας κριτικού αριθμού λειτουργικών μυοκαρδιακών κυττάρων, που οδηγεί προοδευτικά σε καρδιακή δυσλειτουργία. Για διατήρηση καρδιακής παροχής και ικανοποιητικής αιμάτωσης ζωτικών οργάνων, ενεργοποιείται μια ακολουθία αντιρροπιστικών αιμοδυναμικών και νευροορμονικών μηχανισμών σε πρώιμο στάδιο χρόνιας ΚΑ. Αρχικά, η αυξημένη ενδοκοιλιακή τάση στη διαστολή (προφορτίο), που οφείλεται σε ελαττωμένη εκκένωση της κοιλίας κατά τη συστολή, προκαλεί αυξημένη συσταλτικότητα της κοιλίας (νόμος Frank-Starling). Παρόλα αυτά, η καρδιά βαθμιαία αδυνατεί να αυξήσει την παροχή της σε σημείο που να ανταποκρίνεται επαρκώς σε βραχύχρονη αύξηση των απαιτήσεων. Οι ασθενείς σε μια προσπάθεια συγχρονισμού απαιτήσεων και καρδιακής απόδοσης, ελαττώνουν τις ενεργειακές τους απαιτήσεις, περιορίζοντας για παράδειγμα τη δραστηριότητά τους στο ελάχιστο (ασθενείς σταδίου IV).⁶

Το ΣΝΣ ενεργοποιείται ενωρίς στη χρόνια ΚΑ. Και μάλιστα, τα επίπεδα της νορεπινεφρίνης στο πλάσμα σε ασυμπτωματική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, προβλέπουν την ανάπτυξη συμπτωματικής ΚΑ, όπως επίσης και την ολική καρδιαγγειακή θνητότητα. Η ενεργοποίηση του ΣΝΣ, ακολουθείται από ενεργοποίηση άλλων νευροορμονικών συστημάτων, όπως του συστήματος ΡΑΑ και από αυξημένη απελευθέρωση κυτοκινών. Η ενεργοποίηση του ΣΝΣ και του συστήματος ΡΑΑ, αρχικά διατηρούν φυσιολογική συστηματική αρτηριακή πίεση (με αγγειοσύσπασση) και ικανοποιητική καρδιακή παροχή (με κατακράτηση υγρών και με το νόμο Frank-Starling). Όμως η αναπόφευκτη ελάττωση της καρδιακής παροχής οδηγεί σε αυξημένο τελοδιαστολικό όγκο, που διατείνει το μυοκάρδιο, αποκαθιστώντας μεν, έστω προσωρινά, τη συστολική απόδοση, αλλά με κόστος αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση. Η ελάτ-

τωση της καρδιακής παροχής, οδηγεί σε περαιτέρω συμπαθητική ενεργοποίηση και αγγειοσυσπασση για διατήρηση της πίεσης. Η αύξηση όμως αυτή του μεταφορτίου, ελαττώνει ακόμη περισσότερο την καρδιακή παροχή, αυξάνει ακόμη περισσότερο την τελοδιαστολική πίεση και οδηγεί σε υπερτροφία και στη συνέχεια διάταση και της δεξιάς κοιλίας.⁶

Κατά τη φάση της αρχικής διάτασης, ενεργοποιούνται διάφοροι μηχανισμοί από τον καρδιακό μυ, σε μια προσπάθεια ομαλοποίησης του τοιχωματικού stress, αλλά η προσπάθεια αυτή εξανεμίζεται από τη συνεχιζόμενη διάταση και η συστολική απόδοση προοδευτικά ελαττώνεται, εξελίσσεται δηλαδή μια διαδικασία που είναι γνωστή ως καρδιακή αναδιαμόρφωση (remodelling). Η καρδιακή αναδιαμόρφωση αποτελεί βασικό στοιχείο μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας στη χρόνια ΚΑ. Η ενεργοποίηση του ΣΝΣ διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην αναδιαμόρφωση, οδηγώντας σε διαταραχή της λειτουργικότητας των β αδρενεργικών υποδοχέων, σε μυοκαρδιακή νέκρωση και ίνωση. Η καρδιακή ίνωση, δεν οδηγεί μόνο σε μυοκαρδιακή σκληρότητα (stiffness) και επακόλουθη διαστολική δυσλειτουργία, αλλά προκαλεί και ηλεκτρικές μεταβολές στο μυοκάρδιο που ευθύνονται για θανατηφόρες αρρυθμίες που αυξάνουν τον κίνδυνο για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.⁷

Σκοπιμότητα αδρενεργικού αποκλεισμού στη χρόνια ΚΑ

Παρόλα τα 30 χρόνια της έρευνας, ο τρόπος δράσης των β-β στη χρόνια ΚΑ δεν είναι ακόμη πλήρως διευκρινισμένος. Φαίνεται από τις μέχρι τώρα μελέτες ότι η δράση τους ασκείται μέσω πολλαπλών μηχανισμών.⁷

Δράση στην καρδιακή συχνότητα

Μεταξύ των θηλαστικών υπάρχει μια αντίστροφη ημιλογαριθμική σχέση που συνδέει την καρδιακή συχνότητα με το προσδόκιμο επιβίωσης. Το γινόμενο της καρδιακής συχνότητας με το προσδόκιμο επιβίωσης παραμένει σταθερό πολλαπλάσιο του 10⁹, παρόλη τη μεγάλη μέχρι και 35 φορές διαφορά του ενός προσδοκίμου από το άλλο. Η σκοπιμότητα της παράδοξης αυτής σχέσης είναι αδιευκρίνιστη. Φαίνεται όμως, ότι η καρδιακή συχνότητα είναι επιφανόμενο, δηλαδή το προσδόκιμο επιβίωσης καθορίζεται από τη βασική ενεργειακή δύναμη των κυττάρων ή κάποιο προκαθορισμένο αριθμό κυκλικής διαδοχής των κυττάρων και πιθανότατα η υποκειμένη σχέση μεταξύ προσδοκίμου επιβίωσης και καρδιακής συχνότητας μπορεί να είναι έμμεση.⁸

Είναι γνωστό ότι η αυξημένη καρδιακή συχνότητα που συνδέεται με αυξημένη ενεργοποίηση του ΣΝΣ, συνδέεται και με φτωχή πρόγνωση τόσο σε χρόνια ΚΑ όσο και μετά από έμφραγμα. Στις μελέτες GISSI-2 και GISSI-3, σε ασθενείς μετά από έμφραγμα, αποδείχθηκε ότι η καρδιακή συχνότητα μέσα στο Νοσοκομείο και μετά 6 μήνες ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγων τόσο για την ενδονοσοκομειακή θνητότητα, όσο και για τη θνητότητα μετά 6 μήνες.^{11,12} Στη μελέτη CONSENSUS, οι ασθενείς με τη μεγαλύτερη καρδιακή συχνότητα (> 85 σφ/λεπτό) είχαν και τη χειρότερη πρόγνωση. Σε άλλη μελέτη, σε ασθενείς με δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας και χαμηλό κλάσμα εξώθησης (KE < 40%), η μεγάλη καρδιακή συχνότητα προέβλεπε επικείμενη διάταση της αριστερής κοιλίας και αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα. Τέλος, σε μια ανάλυση-καταγραφή δεδομένων ασθενών με συμφορητική ΚΑ, όσο μεγαλύτερη ήταν η συχνότητα τόσο μεγαλύτερη ήταν και η πιθανότητα επικείμενης απορρύθμισης της ΚΑ.²

Η αυξημένη καρδιακή συχνότητα οδηγεί σε αυξημένη θνητότητα με διαφορετικούς τρόπους, παρόλο που είναι πιθανόν η αυξημένη συχνότητα να είναι δείκτης άλλων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που οδηγούν τελικά στο θάνατο. Είναι γνωστό ότι η αυξημένη καρδιακή συχνότητα συνδέεται με δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας και αναδιαμόρφωση. Μελέτες έδειξαν ότι η αυξημένη καρδιακή συχνότητα που οφείλεται σε κολπική μαρμαρυγή οδηγεί σε μυοκαρδιοπάθεια η οποία είναι δυνητικά αναστρέψιμη με ελάττωση της συχνότητας.⁹

Η αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου λόγω αυξημένης καρδιακής συχνότητας, οδηγεί σε μυοκαρδιακή ισχαιμία. Είναι πρόδηλο, ότι η ελάττωση της συχνότητας με β-β ελαττώνει τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, παρατείνει τη διαστολική φάση και αυξάνει το χρόνο της αιμάτωσης των στεφανιαίων. Σε μελέτες που έγιναν σε ασθενείς μετά έμφραγμα, η ελάττωση της θνητότητας που επετεύχθη με β-β, ήταν ανάλογη της ελάττωσης της καρδιακής συχνότητας. Στις μεγάλες μελέτες σε χρόνια ΚΑ με χορήγηση β-β, η ελάττωση της θνητότητας κατά 35% περίπου, συνδεόταν με έκδηλη ελάττωση της καρδιακής συχνότητας κατά 10-15 σφ/λεπτό.¹⁰

Δράση στη διακύμανση της καρδιακής συχνότητας

Η περιορισμένη ικανότητα αύξησης της καρδιακής συχνότητας κατά την άσκηση (chronotropic incompetence), τόσο σε δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, όσο και σε χρόνια ΚΑ, αποτελεί προγνωστικό

παράγοντα για θνητότητα. Η χρονοτροπική αυτή ανεπάρκεια αποδίδεται σε διαταραχή της ισορροπίας του αυτόνομου συστήματος και υπάρχουν στοιχεία που μαρτυρούν ότι οι β-β μπορεί να βελτιώσουν τη διαταραχή αυτή. Σε μια μελέτη με μπισοπρολόλη, φάνηκε ότι βελτιώνεται η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, αλλά μόνο σε ασθενείς με τα μεγαλύτερα RR διαστήματα. Αυτό σημαίνει ότι η προκαλούμενη από τους β-β ελάττωση της καρδιακής συχνότητας σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ, μπορεί να διορθώσει τη διαταραχή του αυτόνομου συστήματος και ότι η αυξημένη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού μπορεί να ασκήσει επιπρόσθετη ευεργετική δράση.¹¹

Πρώιμο και ουσιαστικό όφελος στη θνητότητα

Οι α-MEA απέδειξαν ότι ελαττώνουν τη θνητότητα στη χρόνια ΚΑ κατά 25-30%. Όμως η προσθήκη στη θεραπεία β-β, ελαττώνει ακόμη περισσότερο τη θνητότητα (35%) και η δράση αυτή φαίνεται να έρχεται σχετικά ενωρίς μετά την έναρξη της θεραπείας. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι οι β-β είναι τουλάχιστον εξίσου δραστικοί όσο και οι α-MEA στη βελτίωση της επιβίωσης πράγμα που δικαιολογεί αυτούς που υποστηρίζουν ότι πρέπει να δίνεται προτεραιότητα στη θεραπεία με β-β. Πρέπει να αναφερθεί επίσης ότι η πρώτη ευνοϊκή κλινική δράση των β-β στη χρόνια ΚΑ εκδηλώθηκε σε ασθενείς που δεν έπαιρναν α-MEA.¹²

Ενδιαφέροντα είναι τα ευρήματα από το τελευταίο OPTIMIZE-HF Registry (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure) που δημοσιεύτηκαν πρόσφατα στο JACC.¹³ Στην ενδιαφέρουσα αυτή μελέτη βρέθηκε ότι σε ηλικιωμένους ασθενείς που νοσηλεύονται για ΚΑ και συστολική δυσλειτουργία ΑΚ, η χρήση των β-β ήταν ωφέλιμη και ανεξάρτητα συνδεδεμένη με ελάττωση του κινδύνου για θάνατο ή επανεισαγωγή. Αντίθετα οι ασθενείς με διατηρημένη συστολική λειτουργία είχαν φτωχή έκβαση και οι β-β δεν επηρέασαν σημαντικά τη θνητότητα και τη νοσηλεία τους.

Δράση στην κοιλιακή μαρμαρυγή και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο

Η χρόνια συμπαθητική ενεργοποίηση, φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο αιφνιδίου καρδιακού θανάτου, σε χρόνια ΚΑ, ελαττώνοντας τον ουδό για κοιλιακή μαρμαρυγή. Στη δράση αυτή μπορεί να υπεισέρχονται διάφοροι μηχανισμοί, όπως αυξημένος αυτοματισμός των μυοκαρδιακών κυττάρων, υποκαλιαιμία

(λόγω μετακίνησης του καλίου μέσα στα κύτταρα) και πρόκληση ισχαιμίας. Η άμεση αντιαρρυθμική δράση των β-β συμπεραίνεται από την προστατευτική δράση που ασκούν στον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, όπως προκύπτει από πληθώρα πειραματικών και κλινικών μελετών. Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος είναι ο πιο συχνός τρόπος θανάτου σε πρώιμη και ήπια συμπτωματική ΚΑ.²

Σε σύγκριση με την κλασική θεραπεία με α-MEA και διουρητικά, η προσθήκη β-β, ελαττώνει τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο κατά 44%, όπως προκύπτει από τα δεδομένα της μελέτης CIBIS-II, κατά 41% σύμφωνα με τη μελέτη MERIT-HF, και κατά 54% όπως μαρτυρούν τα δεδομένα του US Carvedilol program. Η μέση ελάττωση του συνολικού κινδύνου όπως συμπεραίνεται από 6 μεγάλες μελέτες, υπολογίζεται στο 38%. Στη μελέτη AVID, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς υψηλού κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο με ιστορικό κοιλιακής μαρμαρυγής ή συμπτωματικής κοιλιακής ταχυκαρδίας, ο κίνδυνος για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο ελαττώθηκε κατά 53% στην ομάδα των ασθενών που χορηγήθηκαν β-β σε σύγκριση με την ομάδα που δεν χορηγήθηκαν. Σε μια άλλη μελέτη των Levine και συν., ασθενείς με απινιδωτή και β-β, είχαν μικρότερη πιθανότητα ενεργοποίησης του απινιδωτή παρά ασθενείς που παρέμειναν μόνο με απινιδωτή (χωρίς χρήση β-β). Αλλά και μελέτες σε ασθενείς μετά έμφραγμα, έδειξαν ότι οι β-β ελαττώνουν τον κίνδυνο αιφνιδίου καρδιακού θανάτου κατά 28-47%, σε σύγκριση με ελάττωση κατά 3-26% που διαπιστώθηκε σε ασθενείς υπό αγωγή με α-MEA. Μια μεταανάλυση 31 μελετών δευτερογενούς προφύλαξης με β-β, απέδειξε ότι ελαττώνεται σημαντικά, κατά 28%, ο κίνδυνος για επανέμφραγμα που αποτελεί δυνητική πηγή αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Σε αντίθεση με τους β-β, οι α-MEA φαίνεται να προστατεύουν τους ασθενείς με ΚΑ από θάνατο οφειλόμενο σε ανεπάρκεια αντλίας.²

Ανταγωνισμός (counteraction) διέγερσης του συστήματος ΡΑΑ

Η χρόνια συμπαθητική ενεργοποίηση ενισχύει τη δραστηριότητα του συστήματος ΡΑΑ, οδηγώντας σε κατακράτηση άλατος και νερού, αρτηριακή και φλεβική αγγειοσύσπαση, αυξημένο κοιλιακό προφορτίο και μεταφορτίο. Οι β-β αναστέλλουν την ενεργοποίηση του ΣΝΣ, και έμμεσα τη δράση των β1 υποδοχέων στα παρασπειραματικά κύτταρα του νεφρού, ελαττώνοντας την απελευθέρωση της ρενίνης, αναστέλλοντας έτσι και το σύστημα ΡΑΑ.

Σε αντίθεση οι α-MEA επηρεάζουν κυρίως το σύστημα ΡΑΑ και έχουν μόνο μικρή δράση στο ΣΝΣ, εμποδίζοντας την αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας που οφείλεται σε ελαττωμένα επίπεδα αγγειοτενσίνης ΙΙ (ΑΙΙ). Πλήρης καταστολή των δύο αυτών υπερνευροποιημένων νευροορμονικών συστημάτων, που ασκούν δηλητηριώδη βιολογική δράση στη χρόνια ΚΑ, αποτελεί το θεραπευτικό στόχο και φαίνεται ότι μπορεί να επιτευχθεί καλύτερα και δραστικότερα με τους β-β.

Σε μια μελέτη, 50% των ασθενών με χρόνια ΚΑ είχαν υψηλά επίπεδα ΑΙΙ, παρόλη τη χρόνια αγωγή με α-MEA. Η πιο πιθανή πορεία των ασθενών αυτών είναι να αποβιώσουν ή να υποστούν επανειλημμένες νοσηλείες λόγω απορρύθμισης της ΚΑ. Η καταστολή της ΑΙΙ με α-MEA, επιτυγχάνεται καλύτερα σε ασθενείς που θεραπεύονται και με β-β, και η διαφυγή της ΑΙΙ από αναστολή του ΜΕΑ, εξασθενεί περισσότερο στους ασθενείς που παίρνουν και β-β. Επομένως, η προσθήκη β-β σε βασική αγωγή με α-MEA μπορεί να επιφέρει πλήρη καταστολή της ΑΙΙ.¹¹

Αναστροφή της αναδιαμόρφωσης (remodelling)

Η ελάττωση της θνητότητας που επιτυγχάνεται με τη χορήγηση β-β σε χρόνια ΚΑ, μπορεί να σχετίζεται με τροποποίηση της διεργασίας αναδιαμόρφωσης. Οι α-MEA φαίνεται να προφυλάσσουν από προοδευτική διάταση, ενώ οι β-β μπορούν πραγματικά να αναστρέψουν τη διαδικασία, ελαττώνοντας τους όγκους και βελτιώνοντας τη συστολική λειτουργία. Υπάρχουν στοιχεία από τη μελέτη CARMEN που δείχνουν ότι ο β-β μπορεί να είναι πιο δραστικός από τον α-MEA όσον αφορά στην αναστροφή της αναδιαμόρφωσης σε ασθενείς με μέτρια και ήπια χρόνια ΚΑ. Στη μελέτη αυτή ο τελοσυστολικός όγκος όπως ελέγχεται με το ΗΧΚΓ, ελαττώθηκε περισσότερο στην ομάδα με συνδυαστική θεραπεία β-β και α-MEA, παρά στην ομάδα υπό μονοθεραπεία με α-MEA. Ανάλογο βελτίωση διαπιστώθηκε και σε ομάδα ασθενών υπό μονοθεραπεία με β-β.¹⁴

Στη μελέτη CAPRICORN που έγινε σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, φάνηκε ότι ο συνδυασμός καρβεντιλόλης και α-MEA επέφερε αναστροφή της αναδιαμόρφωσης, ενώ μόνος του ο α-MEA δεν επέτυχε το ίδιο αποτέλεσμα. Ανάλογο αποτέλεσμα (αναστροφή αναδιαμόρφωσης), επέφεραν και άλλοι β-β όπως η μετοπρολόλη και η μπισοπρολόλη. Η μπισοπρολόλη, χορηγούμενη σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ, μετά 3 μήνες αύξησε το κλάσμα εξωθήσεως από 31% σε 41% με πα-

ράλληλη ελάττωση του τελοσυστολικού και τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας, ενδεικτικό αναστροφής της αναδιαμόρφωσης.¹⁵

Ο μηχανισμός αναστροφής της αναδιαμόρφωσης δεν είναι διευκρινισμένος αλλά μπορεί να σχετίζεται με δράση σε κυτταρικό επίπεδο. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η ενεργοποίηση των β υποδοχέων του μυοκαρδίου προάγει τη δυσλειτουργία και το θάνατο των μυοκαρδιακών κυττάρων. Η δράση αυτή μπορεί να αποδίδεται σε αύξηση του cAMP που προκαλεί αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου, που αν παραταθεί, μπορεί να οδηγήσει σε υπερφόρτωση και κυτταρική νέκρωση.

Οι κατεχολαμίνες μπορεί επίσης να δράσουν άμεσα σαν παράγοντες ανάπτυξης στα μυοκαρδιακά κύτταρα και η μυοκαρδιακή υπερτροφία μέσω οξειδωτικού stress να ενεργοποιήσει τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση). Οι β-β προστατεύουν από αυτή τη δράση.¹⁶

Νεφροπροστατευτική δράση των β-β στην ΚΑ

Η προστασία της νεφρικής λειτουργίας είναι συχνά παραβλεπόμενος θεραπευτικός στόχος, σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ. Η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου σε ΚΑ και ο κίνδυνος θανάτου αυξάνεται ανάλογα με την κρεατινίνη του ορού. Ο κίνδυνος για ανάπτυξη ΚΑ, διπλασιάζεται σε ασθενείς με κρεατινίνη > 1,7mg/dl σε σύγκριση με ασθενείς που έχουν κρεατινίνη < 1,1 mg/dl. Ποσοστό περίπου 20-50% των ασθενών με χρόνια ΚΑ έχουν από ήπια μέχρι μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Είναι επομένως σημαντικό να ελέγχεται και να αντιμετωπίζεται τυχόν νεφρική δυσλειτουργία σε ασθενείς με ΚΑ. Η θεραπεία που στοχεύει το σύστημα ΡΑΑ με α-MEA και ARBs είναι ωφέλιμη, προστατεύουσα από νεφρική ανεπάρκεια την πλειοψηφία των ασθενών με ΚΑ. Παρά ταύτα, σε ποσοστό περίπου 10-20% των ασθενών με ΚΑ, ιδιαίτερα ηλικιωμένους και ασθενείς με σοβαρή ΚΑ, η διατήρηση της ήδη επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας, στηρίζεται κριτικά σε υποστήριξη από την ΑΙΙ. Σε τέτοιους ασθενείς η θεραπεία με α-MEA ή ARBs, μπορεί να επιδεινώσει σημαντικά τη νεφρική λειτουργία με δυνητικά σοβαρές κλινικές συνέπειες. Επιπρόσθετα μια ομάδα ασθενών με σοβαρή ΚΑ δεν ανέχονται τους α-MEA λόγω νεφρικής δυσλειτουργίας ή υπερκαλιαιμίας. Οι ασθενείς αυτοί έχουν πολύ φτωχή πρόγνωση και ίσως οι β-β είναι για τους ασθενείς αυτούς, ίσως η μόνη διαθέσιμη σωτήρια θεραπεία.¹⁷

Δεδομένα από η μελέτη SOLVD, δείχνουν ότι η εναλλακτική αύξηση τον κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας κατά 33%. Πιο έντονο ήταν το φαινόμενο αυτό σε ομάδα ασθενών με παράλληλη λήψη διουρητικών, με διαβήτη και προχωρημένη ηλικία. Η θεραπεία με β-β όπως και το υψηλό ΚΕ, ήταν δύο παράμετροι που συμβάδιζαν με νεφροπροστασία, ανεξάρτητα από κάθε άλλο είδος θεραπείας. Ως εκ τούτου ανεγείρεται θέμα πρώιμου αδρενεργικού αποκλεισμού για προστασία του νεφρού. Ίσως σε ασθενείς με σοβαρή ΚΑ, ο β-β μπορεί να χρησιμοποιηθεί απουσία α-MEA, ιδιαίτερα στις προαναφερόμενες υψηλού κινδύνου ομάδες, για αποφυγή επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Στους ασθενείς με ΚΑ και νεφρική δυσλειτουργία υπάρχουν δεδομένα που μαρτυρούν οι β-β μπορεί να χορηγηθούν με ασφάλεια. Στη μελέτη CIBIS II, η μπισοπρολόλη ελάττωσε τη θνητότητα ανεξάρτητα από την κάθαρση κρεατινίνης των ασθενών.¹⁵

Περιφερική δράση β-β

Περιφερικές μεταβολές στην ΚΑ, συμπεριλαμβανομένων και ανωμαλιών στο σκελετικό μυϊκό σύστημα, επηρεασμένο καρδιοαναπνευστικό αντανακλαστικό και παθολογική ανοσολογική λειτουργία, μπορεί να διορθωθούν εν μέρει με τη χρήση β-β. Η προβληματική αναπνευστική επάρκεια των ασθενών με ΚΑ, σχετίζεται με μη ανοχή στη άσκηση και υψηλή θνητότητα. Η θεραπεία με β-β ελαττώνει την υπέρμετρη αναπνευστική απάντηση στην άσκηση.

Η απώλεια βάρους, είναι ένα δυσοίωνο σημείο στην ΚΑ και οποιαδήποτε στρατηγική για την αντιμετώπισή της είναι επιθυμητή. Δεδομένα της μελέτης CIBIS II, αποκαλύπτουν ότι η μπισοπρολόλη αυξάνει το βάρος του σώματος και ελαττώνει την επίπτωση της καχεξίας σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ΚΑ. Επίσης οι ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες της καρβεντιλόλης τόσο σε πειραματικές μελέτες όσο και σε μελέτες σε ανθρώπους φάνηκε ότι ελαττώνουν τα επίπεδα των κυκλοφορούντων προφλεγμονωδών κυτοκινών. Επιπρόσθετες, πιθανολογούμενες ευεργετικές δράσεις των β-β στη χρόνια ΚΑ, φαίνονται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 1).

Συμπέρασμα

Τα τελευταία χρόνια έγινε μια πραγματική επανάσταση όσον αφορά στη θέση των β-β στην ΚΑ. Μόλις δέκα χρόνια πριν, οι τρέχουσες επιστημονικές γνώσεις θεωρούσαν αντένδειξη τη χορήγησή τους.

Πίνακας 1. Επιπρόσθετες πιθανές ευεργετικές δράσεις των β-β στη χρόνια ΚΑ

Βελτιώνουν τη σχέση δύναμης/συχρότητας
Βελτιώνουν τη σχέση μυοκαρδιακό έργο/κατανάλωση οξυγόνου
Ελαττώνουν την υπενδογάρδια ισχαιμία
Ελαττώνουν τη διασπορά του QT
Ελαττώνουν την απελευθέρωση ρενίνης
Ελαττώνουν την παραγωγή και απελευθέρωση ενδοθηλίνης
Αυξάνουν την επαναπρόσληψη νορεπινεφρίνης
Αναβαθμίζουν τους β αδρενεργικούς υποδοχείς
Ελαττώνουν τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες
Έχουν αντιοξειδωτική δράση

Σήμερα γνωρίζουμε ότι η χορήγηση τους αποτελεί δυνητικά σωτήρια θεραπεία και πρέπει να αφορά σχεδόν όλους τους ασθενείς με ΚΑ. Τα αποτελέσματα των μεγάλων μελετών δείχνουν ότι οι β-β ελαττώνουν τη θνητότητα στην ΚΑ κατά 30% περίπου, προσφέροντας ένα επιπρόσθετο σημαντικό όφελος, επιπλέον από αυτό που προσφέρεται με α-MEA και διουρητικά.

Ολοένα και περισσότερο αναγνωρίζεται το γεγονός ότι η ενεργοποίηση του ΣΝΣ διαδραματίζει σημαντικό κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΚΑ και ότι οι β-β πιθανότατα δρουν με πολύπλοκους μηχανισμούς για να προσφέρουν το όφελος τους, δηλαδή τη μείωση στη θνητότητα. Αρκετά ακόμη παραμένουν αδιευκρίνιστα όσον αφορά στη δράση της «γοητευτικής» αυτής ομάδας φαρμάκων.

Προς το παρόν η μόνη πρόκληση για τον κλινικό γιατρό είναι να κατοχυρώνει την πρόωμη χρήση τους σε όσο το δυνατόν περισσότερους ασθενείς με ΚΑ, έτσι ώστε να εκμεταλλεύεται στο μέγιστο τη δυνατότητα ελάττωσης της νοσηρότητας και θνητότητάς τους.

Βιβλιογραφία

1. Mc Murray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000; 83: 596-602.
2. Silke B. Beta-blockade in CHF: Pathophysiological considerations. *Eur Heart J* 2006 (suppl C); 8: C13-C18.
3. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al. The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2. treatment. *Eur Heart J*. 2003; 24: 464-474.
4. MERIT-HF Study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2009.
5. Packer M, Coats Aj, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure: *N Engl J Med*. 2001; 344: 1651-1658

6. Kats AM. Pathophysiology in heart failure: Identifying targets for pharmacotherapy. *Med Clin North Am* 2003; 87: 303-316.
7. Waagstein F. Beta-blockers in congestive heart failure: The evolution of a new treatment concept-mechanisms of action and clinical implications. *J Clin Basic Cardiol* 2002; 5: 215-223.
8. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 1104-1106.
9. Tavazzi L. Rest heart rate as a therapeutic target in heart failure. *Eur Heart J* 2003; 5 (suppl G) : G15-G18.
10. Nuttall SL, Langford Nj, Kendall Mj. Beta-blockers in heart failure. Mode of action. *J Clin Pharm Ther*. 2001; 26: 1-4.
11. Piotr P. Rational and design of CIBIS III. *Eur Heart J*. 2006 (suppl C); 8: C13-C18.
12. CIBIS-II investigators and Committees. The cardiac insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999; 353: 9-13.
13. Hernandez A, Bradley G, Hammill, MS, et al. Clinical Effectiveness of Beta-Blockers in Heart Failure. Findings From the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 184-192.
14. Udelson JE. Ventricular remodelling in heart failure and the effect of beta-blockade. *Am J Cardiol*. 2004; 93: 43B-48B.
15. Remme WJ, Riegger G, Hildebrandt P, et al. The benefits of early combination treatment of carvedilol and an ACE-inhibitor in mild heart failure and left ventricular systolic dysfunction. The carvedilol and ACE-inhibitor remodelling mild heart failure evaluation trial (CARMEN). *Cardiovasc Drugs Ther*. 2004; 18: 57-66
16. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, Gamble GD, Lopez-Sendon J, Sharpe N. Effects of carvedilol on left ventricular remodelling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy. *Circulation*. 2004; 109: 201-206
17. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *JAM Coll Cardiol*. 2000; 35: 681-689.