

Ο ρόλος των β-αδρενεργικών αποκλειστών στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Για πολύ καιρό, οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές (β-blockers, β-b) αποτελούσαν αντένδειξη στη θεραπεία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (ΧΚΑ) και είναι εύλογο ακόμη η δυσκολία στην απόφαση της χορήγησης των φαρμάκων αυτών σε ασθενείς με ΧΚΑ. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ), που επάγεται από τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, και οι αρνητικές βιολογικές επιπτώσεις αυτής της ενεργοποίησης στα καρδιακά κύτταρα παρέχει τη λογική βάση της χρήσης των β-b στη ΧΚΑ. Τα αποτελέσματα της θεραπείας με β-b στην ανοχή της άσκησης και στην ποιότητα ζωής των ασθενών είναι αμφιλεγόμενα, ωστόσο κλινικές μελέτες έχουν σαφώς δείξει βελτίωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, μείωση του μεγέθους της, καθώς και λιγότερες εισαγωγές στο νοσοκομείο για νοσηλεία από επιδείνωση της ΧΚΑ. Τέσσερις μεγάλες κλινικές μελέτες (US Carvedilol, CIBIS II, MERIT-HF και COPERNICUS) έδειξαν ότι η θεραπεία με β-b ελάττωσε σημαντικά τη θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία και από αιφνίδιο θάνατο σε ασθενείς με ΧΚΑ. Σήμερα, οι β-b συστήνονται για τη θεραπεία ασθενών με ήπια έως βαριά ΧΚΑ (λειτουργική κατηγορία κατά NYHA II-IV) και με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Περισσότερα δεδομένα απαιτούνται για τη χρήση των β-b σε ασθενείς με λειτουργική τάξη I κατά NYHA και σε ειδικές κατηγορίες ασθενών. Η έναρξη της θεραπείας με β-b πρέπει να γίνεται με πολύ χαμηλές δόσεις, οι οποίες θα αυξάνονται προσεκτικά στις μέγιστες ανεκτές από τον κάθε ασθενή δόσεις. Επί του παρόντος, και παρά τα θετικά αποτελέσματα των κλινικών μελετών στην ελάττωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας με τους β-b, η χορήγησή τους στους ασθενείς με ΧΚΑ υπολείπεται σημαντικά και μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών με ΧΚΑ επωφελούνται από αυτούς.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μέχρι και την προηγούμενη δεκαετία εθεωρείτο ότι οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές (β-blockers, β-b) είναι φάρμακα επικίνδυνα για τους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ).¹⁻³ Πρόσφατες μελέτες, όμως, έχουν δείξει ότι τα φάρμακα αυτά ελαττώνουν σημαντικά τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα,⁴⁻¹⁰ ενώ κατευθυντήριες οδηγίες σταθερά υποστηρίζουν τη χρήση τους σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.¹¹⁻¹³ Έτσι, η ιατρική κοινότητα βρίσκεται τώρα μπροστά σε μια νέα πραγματικότητα, με νέες ριζοσπαστικές φαρμακολογικές θεραπείες στην καρδιακή ανεπάρκεια. Αρχικά, οι β-b χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπεία της στηθάγχης και της αρτηριακής υπέρτασης, ενώ ουσιώδους σημασίας είναι η χρήση τους στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και σε ασθενείς με ταχυαρρυθμίες. Πολύ πριν φανεί το όφελος των β-b στη

ΧΚΑ, η Nobel Committee είχε δηλώσει ότι η ανακάλυψη της προπρανολόλης από τον James W. Black αποτέλεσε τη μεγαλύτερη επιστημονική ανακάλυψη φαρμάκου στην καρδιακή νόσο, μετά την εισαγωγή της διγοξίνης 200 χρόνια νωρίτερα.^{14,15} Ο ενθουσιασμός για τη χρήση των β-b στη θεραπεία της ΧΚΑ αναφάνηκε αργά, καθώς η κλασική άποψη για την παθογένειά της τη θεωρούσε αποκλειστικά απότοκο ελάττωσης της συστολικής λειτουργίας του μυοκαρδίου και ως εκ τούτου η συνταγογράφηση οποιουδήποτε φαρμάκου με αρνητική ινότροπη δράση εθεωρείτο ως απόλυτη αντένδειξη. Αρχικά, μικρές μελέτες, που έδειξαν τις σημαντικές αρνητικές ινότροπες δράσεις των β-b και τη φτωχή απάντηση των ασθενών στη χορήγησή τους,^{16,17} ενίσχυσαν ακόμη περισσότερο την παραπάνω άποψη. Ως συνέπεια όλων αυτών, οι μελέτες με β-b στην υπέρταση ή στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου απέκλειαν ασθενείς με ΧΚΑ.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2003, 20(1):18-29
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2003, 20(1):18-29

Π.Ν. Γεωργακόπουλος,
Μ. Κυριακίδης

Γ' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΠΓΝΝΘΑ
«Σωτηρία»

The role of β-blockers
in chronic heart failure

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ανάστροφη αναδιαμόρφωση
β-αδρενεργικοί αποκλειστές
Συμπαθητικό νευρικό σύστημα
Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Υποβλήθηκε 12.7.2002
Εγκρίθηκε 7.11.2002

Τέλος, κατευθυντήριες οδηγίες του 1994 και 1995 θεωρούσαν τη χορήγηση των β-β ως αντένδειξη σε ασθενείς με ΧΚΑ.¹⁸⁻²¹

Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ) είναι ένα σύνθετο σύνδρομο, που συνδέεται με μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα. Στην παθοφυσιολογία της αναγνωρίζεται ο κεντρικός ρόλος του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ). Τα κυκλοφορούντα επίπεδα κατεχολαμινών στο αίμα αυξάνουν ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου²² και οι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα νορεπινεφρίνης στο αίμα έχουν τη χειρότερη πρόγνωση.²³ Πριν από 30 χρόνια, παρόμοιες παρατηρήσεις οδήγησαν στην υπόθεση ότι βραχείας διάρκειας ενεργοποίηση του ΣΝΣ υποστηρίζει την κυκλοφορία στη ΧΚΑ διαμέσου της αύξησης της συσταλτικότητας και της καρδιακής συχνότητας και ως εκ τούτου η χρήση των ανταγωνιστών του συμπαθητικού (π.χ. β-β) θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ΧΚΑ.²⁴ Παρόλα αυτά, έχει γίνει πλέον πεποίθηση ότι η μακροχρόνια ενεργοποίηση του ΣΝΣ εξασκεί ανεπιθύμητες βιολογικές δράσεις, που επάγονται διαμέσου α_1 , β_1 και β_2 -αδρενεργικών υποδοχέων και οι οποίες συνεισφέρουν σε μεγάλο βαθμό στην πρόοδο της καρδιακής ανεπάρκειας.²⁵

2. ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΒΑΣΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ Β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΩΝ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η παρατεταμένη ενεργοποίηση του ΣΝΣ και οι αυξημένες συγκεντρώσεις κατεχολαμινών προκαλούν πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες στην καρδιά και τα αγγεία, μέσω διαφόρων μηχανισμών:

- α. Μέσω της αύξησης του c-AMP, η νοραδρεναλίνη αυξάνει τη συγκέντρωση του ενδοκυττάρου Ca, η οποία, όταν παραταθεί, οδηγεί σε μυοκαρδιακή νέκρωση.²⁶ Η νοραδρεναλίνη επάγει την αύξηση των καρδιακών κυττάρων και την ανάγκη τους για περισσότερο O₂ και επιτείνει την ισχαιμία και το οξειδωτικό stress με την αυξημένη ινότροπη και χρονότροπη δράση της.^{27,28} Οι μηχανισμοί αυτοί επάγουν τη διεργασία της απόπτωσης διαμέσου της δράσης της νορεπινεφρίνης στους β_1 -υποδοχείς.^{29,30}
- β. Η ενεργοποίηση του ΣΝΣ μεταβάλλει τις αιμοδυναμικές συνθήκες με τη δράση του στους α_1 -υποδοχείς,³¹⁻³³ με αποτέλεσμα πρόκληση περιφερικής αγγειοσπαστικής και αύξησης του ενδαγγειακού όγκου, λόγω μείωσης της αποβολής Na και H₂O από τους νεφρούς. Επακόλουθα των παραπάνω είναι η υπερτροφία του μυοκαρδίου και η επιδείνωση της ισχαιμίας.³⁴

γ. Η νοραδρεναλίνη προκαλεί αρρυθμίες σε ασθενείς με ΧΚΑ, αυξάνοντας τον αυτοματισμό του καρδιακού κυττάρου³⁵ διά των β_1 και β_2 -υποδοχέων,³⁶ ενώ, παράλληλα, η ενεργοποίηση των β_2 -υποδοχέων είναι δυνατό να προκαλέσει υποκαλιαμία, μεταφέροντας κάλιο από το εξωκυττάριο στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα.³⁷ Η ενεργοποίηση των α_1 -υποδοχέων μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερημένη μετεκπόλωση (after depolarization), ειδικά σε συνθήκες μυοκαρδιακής ισχαιμίας.³⁸

δ. Με τη δράση του στους β_1 και στους β_2 -υποδοχείς, το ΣΝΣ αυξάνει την καρδιακή συχνότητα και ενώ στη φυσιολογική καρδιά η δύναμη της συστολής αυξάνει με την αύξηση της συχνότητας, στην ανεπαρκούσα καρδιά η δύναμη της συστολής ελαττώνεται καθώς αυξάνεται η καρδιακή συχνότητα.³⁹

Με βάση τα ανωτέρω, οι β-β, θεωρητικά, μπορούν να ανταγωνιστούν αυτές τις επιβλαβείς δράσεις του ΣΝΣ και να επιδράσουν θετικά στη ΧΚΑ με τους παρακάτω μηχανισμούς:

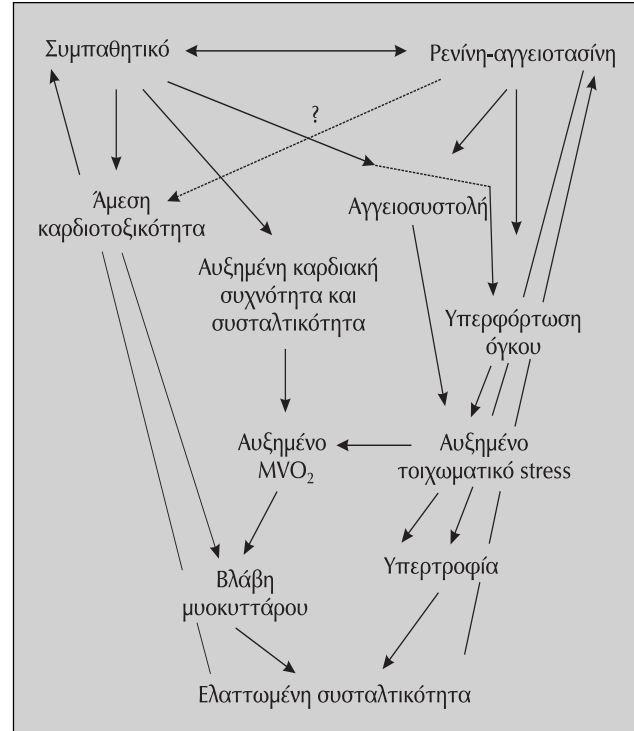
- α. Η αύξηση της καρδιακής συχνότητας στη ΧΚΑ είναι, ως γνωστό, δείκτης δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας²² και αποτελεί δυσοίονο προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης.²³ Η επιβράδυνση της καρδιακής συχνότητας αυξάνει τη δύναμη της συστολής.³⁹ Το φαινόμενο αυτό καλείται συχνοεξαρτώμενος ινοτροπισμός (rate-dependent inotropism) και υποδηλώνει ότι τα φάρμακα που επιβραδύνουν την καρδιακή συχνότητα μπορεί να δράσουν ευεργετικά στη δύναμη της συστολής μόνο με την ιδιότητα αυτή. Η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (heart rate variability, HRV), που εκφράζει τη δυναμική ισορροπία και αλληλεπίδραση του ΣΝΣ με το παρασυμπαθητικό σύστημα, βελτιώνεται με τους β-β, όχι μόνο λόγω της ελάττωσης της δράσης του ΣΝΣ, αλλά και λόγω αύξησης του τόνου του παρασυμπαθητικού συστήματος.^{4,40}
- β. Στην καρδιακή ανεπάρκεια, οι β_1 -υποδοχείς της καρδιάς υφίστανται προς τα κάτω ρύθμιση⁴¹ (down-regulation), που θεωρείται ένας αυτοπροστατευτικός μηχανισμός απέναντι στα αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών.⁴² Οι β-αδρενεργικοί υποδοχείς συνδέονται διαμέσου της G-πρωτεΐνης με το ένζυμο αδενολική κυκλάση, το οποίο καταλύει την αντίδραση μετατροπής του Mg-ATP σε c-AMP. Το c-AMP είναι ένας θετικός ινότροπος και χρονότροπος δεύτερος αγγελιοφόρος, που επίσης προάγει την κυτταρική αύξηση.⁴³ Στη ΧΚΑ συμβαίνει αποσύζευξη των β-υποδοχέων⁴⁴ από την G-πρωτεΐνη. Τα παραπάνω οδηγούν σε ελαττωμένη ανταπόκριση του μυοκαρδίου στο αδρενεργικό ερέθισμα και, επιπλέον, σε ελάττωση της συσταλτικότητας του.

Μελέτες με τη μετοπρολόλη και τη βισοπρολόλη έδειξαν (α) σταθερή αύξηση της πυκνότητας των β-καρδιακών υποδοχέων μετά τη θεραπεία⁴⁵ και (β) αποκατάσταση της φυσιολογικής διαβίβασης των αδρενεργικών ερεθισμάτων μέσω της επανασύνδεσης των αποσυζευγμένων β-υποδοχέων.⁴⁴ Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι η συσχέτιση των παραπάνω μεταβολών με την αύξηση του κλάσματος εξώθησης δεν είναι σαφής.⁴⁶

γ. Κατά την πορεία της ΧΚΑ συμβαίνουν αλλαγές της γεωμετρίας (σχέση όγκου-μάζας και σχήματος) αλλά και της δομής της αριστερής κοιλίας, μια αρχικά αντισταθμιστική διεργασία για τη διατήρηση του όγκου παλμού και τη μείωση της τοιχωματικής τάσης. Η περαιτέρω όμως ενεργοποίηση νευροορμονικών και ανοσολογικών μηχανισμών οδηγεί σε μια δυσπροσαρμοστική διεργασία του καρδιακού ιστού, με αποτέλεσμα την απόκτηση σφαιρικού τύπου γεωμετρίας της αριστερής κοιλίας και την περαιτέρω αύξηση των ενδοκοιλοτικών πιέσεων και της τοιχωματικής τάσης, ένα φαινόμενο που καλείται καρδιακή αναδιαμόρφωση (cardiac remodeling). Οι παραπάνω μεταβολές έχουν ως αποτέλεσμα την ισχαιμία των υπενδοκάρδιων στιβάδων της καρδιάς, την έκπτωση της ικανότητάς της να δρα ως αντλία, την αρρυθμογένεση και την εκδήλωση ή επιδείνωση των συμπτωμάτων των ασθενών (εικ. 1). Οι αναστολείς των β-υποδοχέων μπορούν να εμποδίσουν και να αναστρέψουν τις δομικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της προόδου της ΧΚΑ⁴⁷ και να παρατείνουν τη ζωή σε πειραματικά μοντέλα με ΧΚΑ.⁴⁸

Έτσι, με την εφαρμογή θεραπείας με β-β για 4-12 μήνες, όχι μόνο προλαβάζεται η προοδευτική αύξηση της αριστερής κοιλίας, αλλά συμβαίνει και υποστροφή των αυξημένων διαστάσεών της, ένα φαινόμενο που καλείται αναστροφή αναδιαμόρφωση (reverse remodeling).^{44,49-52} Η αναστροφή αναδιαμόρφωση, καθώς και τα αποτελέσματα πάνω στη συστολική λειτουργία του μυοκαρδίου, αποτελούν χαρακτηριστική ιδιότητα των β-β. Μολονότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-ΜΕΑ) μπορούν να αμβλύνουν την πορεία της αναδιαμόρφωσης, δεν μπορούν να την αναστρέψουν, όπως και δεν μπορούν να βελτιώσουν την ενδογενή συστολική λειτουργία του μυοκαρδίου.⁴⁹

δ. Οι β-β ελαττώνουν την κατανάλωση οξυγόνου από το μυοκάρδιο και βελτιώνουν τις ανεπιθύμητες δράσεις της υποξίας.⁵³ Τα αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών σε ασθενείς με ΧΚΑ επάγουν τη λιπόλυση. Τα



Εικόνα 1. Αιμοδυναμικές και βιολογικές συνέπειες της σύγχρονης ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης στην καρδιακή ανεπάρκεια. MVO₂= μυοκαρδιακές απαιτήσεις σε οξυγόνο.

ελεύθερα λιπαρά οξέα είναι η λιγότερο αποτελεσματική πηγή ενέργειας για το μυοκάρδιο και οδηγούν σε ελαττωμένα επίπεδα ΑΤΡάσης.⁵⁴ Οι β-β προκαλούν στροφή του μεταβολισμού των καρδιακών κυττάρων προς χρήση γλυκόζης, η οποία είναι αποτελεσματικότερη πηγή ενέργειας.

ε. Το οξειδωτικό stress αυξάνει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και έχει ως αποτέλεσμα βλάβη των μυοκαρδιακών κυττάρων και απόπτωση. Μια θετική συσχέτιση ανάμεσα στη ΧΚΑ και στις αυξημένες ελεύθερες ρίζες οξυγόνου έχει βρεθεί σε πειραματικά μοντέλα και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.⁵⁵ Ο μη εκλεκτικός β-β καρβεδιλόλη αναστέλλει το σχηματισμό ελευθέρων ριζών οξυγόνου και την οξείδωση των λιπιδίων και αποτρέπει *in vitro* τον κυτταρικό θάνατο.^{56,57} Τέτοιες δράσεις δεν έχουν καταγραφεί με τη χρήση της μετοπρολόλης. Παρόλα αυτά, σε μια πρόσφατη κλινική μελέτη, όπου συγκρίνεται η καρβεδιλόλη με τη μετοπρολόλη σε ασθενείς με ΧΚΑ, και οι δύο παράγοντες ελάττωσαν το οξειδωτικό stress στον ίδιο βαθμό, υποδηλώνοντας την έλλειψη επιπρόσθετου αντιοξειδωτικού οφέλους με την καρβεδιλόλη.⁵⁸ Αντίθετα, σε άλλη κλινική μελέτη,⁵⁹ στην οποία συγκρίθηκε επίσης η καρβεδιλόλη με τη μετοπρολό-

λη, δείχθηκε ότι η καρβεδιλόλη είχε σημαντικές αντιοξειδωτικές ιδιότητες, τις οποίες εστερείτο η μετοπρολόλη.

Σε αντίθεση με τους α-ΜΕΑ, οι β-β μείωσαν τη συχνότητα του αιφνιδίου θανάτου στις μελέτες ασθενών με ΧΚΑ.^{4,5,8-10,60,61} Η μείωση των αιφνιδίων θανάτων οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην εξουδετέρωση των αρρυθμιογόνων δράσεων των κατεχολαμινών και στην ελάττωση της καρδιακής συχνότητας. Η επίδραση των β-β στον τόνο του παρασυμπαθητικού συστήματος, με τη δράση τους σε ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα, είναι ουσιώδους σημασίας.⁴⁰ Πέρα από την πρωτογενή, και η δευτερογενής πρόληψη των θανάτων από ισχαιμική νόσο οφείλεται στις αντιισχαιμικές ιδιότητες των β-β. Η κατά μέσο όρο ελάττωση της θνητότητας, μετά από 12 μήνες θεραπεία με α-ΜΕΑ σε διάφορες κλινικές μελέτες, ήταν 16%. Η μείωση της θνητότητας ως αποτέλεσμα της σύγχρονης χορήγησης α-ΜΕΑ και β-β ανερχόταν σε 46%, γεγονός που αποτελεί πολύ σημαντική πρόοδο στη θεραπεία της ΧΚΑ (πίν. 1).

3. ΓΕΝΙΕΣ Β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΩΝ

Υπάρχουν 3 γενιές β-β διαθέσιμοι στην κλινική πράξη. Παράγοντες της πρώτης γενιάς, όπως η προπρανολόλη και η τιμολόλη, είναι μη εκλεκτικοί β-β, με ισοδύναμη συγγένεια και για τους β₁ και για τους β₂-υποδοχείς. Αυτά τα φάρμακα στερούνται άλλων φαρμακολογικών ιδιοτήτων. Στη δεκαετία του 1970 χρησιμοποιήθηκαν οι παράγοντες της δεύτερης γενιάς, οι οποίοι εμφανίζουν σχετική εκλεκτικότητα για τους β₁ (κυρίως καρδιακούς) υποδοχείς, όταν χορηγούνται σε χαμηλές δόσεις. Η μετοπρολόλη είναι περίπου 75 φορές πιο εκλεκτική για τους ανθρώπινους β₁-υποδοχείς σε σύγκριση με τους β₂, ενώ η βισοπρολόλη 120 φορές πιο εκλεκτική για τους β₁.

Οι παράγοντες της τρίτης γενιάς έχουν επιπρόσθετες αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες και αρχικά χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπεία της υπέρτασης. Ο πρώτος παράγοντας της τρίτης γενιάς β-β ήταν η λαβηταλόλη, ένας αποκλειστής α και β-υποδοχέων, με υψηλότερη συγγένεια για τους α₁ σε σύγκριση με τους β₁ ή β₂-υποδοχείς. Παρότι η λαβηταλόλη δεν χρησιμοποιήθηκε συστηματικά σε κλινικές μελέτες ασθενών με ΧΚΑ, βελτίωσε τη λειτουργία του μυοκαρδίου σε μελέτες ασθενών με υπερτασική μυοκαρδιοπάθεια.⁶² Δύο άλλοι β-β τρίτης γενιάς, η καρβεδιλόλη και η βουκινδολόλη, έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στη θεραπεία ασθενών με ΧΚΑ. Η καρβεδιλόλη, ένας ελάχιστος (περίπου 7 φορές) β₁-εκλεκτικός αναστολέας, έχει υψηλή συγγένεια για τους α₁-υποδοχείς,⁶³ προκαλώντας διαμέσου αυτών προτριχο-

λότητα και η τιμολόλη, είναι μη εκλεκτικοί β-β, με ισοδύναμη συγγένεια και για τους β₁ και για τους β₂-υποδοχείς. Αυτά τα φάρμακα στερούνται άλλων φαρμακολογικών ιδιοτήτων. Στη δεκαετία του 1970 χρησιμοποιήθηκαν οι παράγοντες της δεύτερης γενιάς, οι οποίοι εμφανίζουν σχετική εκλεκτικότητα για τους β₁ (κυρίως καρδιακούς) υποδοχείς, όταν χορηγούνται σε χαμηλές δόσεις. Η μετοπρολόλη είναι περίπου 75 φορές πιο εκλεκτική για τους ανθρώπινους β₁-υποδοχείς σε σύγκριση με τους β₂, ενώ η βισοπρολόλη 120 φορές πιο εκλεκτική για τους β₁.

Πίνακας 1. Σύγκριση της ετήσιας θνησιμότητας στις μελέτες με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-ΜΕΑ) και β-αποκλειστές (β-β) στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια* (από: Bristow MR. *Circulation* 2000, 101:565).

Μελέτη	Φάρμακο	ΝΥΧΑ Τάξη	Ενταγμένοι ασθενείς	Ετήσια θνησιμότητα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, %	Ετήσια ελάττωση θνησιμότητας, %
α-ΜΕΑ CONSENSUS-I	Εναλαπρίλη	IV	253	52	31
SOLVD-Rx	Εναλαπρίλη	I-III	2.569	15	21
SOLVD-Asx	Εναλαπρίλη	I, II	4.228	5	0
Σύνολο		I-IV	7.050	11	16
β-β					
CIBIS-I	Βισοπρολόλη	III, IV	641	11	20
Carvedilol US	Καρβεδιλόλη	II, III	1.094	10	66
CIBIS-II	Βισοπρολόλη	III, IV	2.647	13	33
MERIT-HF	Μετοπρολόλη CR	II-IV	3.991	11	35
Σύνολο		II-IV	8.373	11	36
Συνδυασμένη ελάττωση της θνησιμότητας, α-ΜΕΑ + β-β					
Σύγκριση α-ΜΕΑ με β-β					
Σύνολο ασθενών					P=0,006
Τάξη II-IV (SOLVD-Asx αποκλείονται)					P=0,17

Το SOLVD-Asx δηλώνει τη μελέτη SOLVD για ασυμπτωματική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας

* Ετήσια θνησιμότητα χρησιμοποιείται στις καμπύλες επιβίωσης, όταν τα δεδομένα δεν είναι άμεσα διαθέσιμα στις δημοσιεύσεις

ειδική αγγειοδιαστολή. Σε χαμηλές δόσεις ($\leq 6,25$ mg δύο φορές ημερησίως) μπορεί να εμφανίσει κάποια β_1 -εκλεκτικότητα σε ασθενείς με ΧΚΑ.⁶⁴ Σε υψηλές δόσεις δεσμεύει και τους 3 αδρενεργικούς υποδοχείς (α_1 , β_1 , β_2),⁶³ που συνδέονται με υπερτροφία και άλλα αρνητικά βιολογικά αποτελέσματα, τα οποία συμμετέχουν στην αναδιαμόρφωση και στη μυοκαρδιακή δυσλειτουργία στην ανεπαρκούσα ανθρώπινη καρδιά. Η καρβεδιλόλη έχει επίσης αντιοξειδωτική δράση,⁶⁵ ελαττώνει τα επίπεδα της καρδιακής νορεπινεφρίνης, δεν προκαλεί προς τα κάτω ρύθμιση των β_1 -υποδοχέων (up-regulation)⁴² και στερείται ενδογενούς συμπαθητικομυμπτικής δράσης.⁶⁶

Η βουκινδολόλη είναι ένας ολοκληρωτικά μη εκλεκτικός β -b, με ήπιες αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες οφειλόμενες σε αναστολή δράσης α_1 -υποδοχέων και χωρίς ενδογενή συμπαθητικομυμπτική δράση στο ανθρώπινο μυοκάρδιο.⁶⁷ Η βουκινδολόλη, σε σύγκριση με άλλους β -b που έχουν χρησιμοποιηθεί στη ΧΚΑ, κατέχει το μικρότερο ποσοστό ανάστροφου συναγωνισμού (inverse agonism),⁶⁸ δηλαδή της ικανότητας να απενεργοποιήσει ενεργοποιημένους υποδοχείς. Στην ιδιότητά της αυτή οφείλεται η καλή ανοχή της σε ασθενείς με ΧΚΑ και η χαμηλή επίπτωση συμπτωματικής βραδυκαρδίας.⁶⁸ Αξίζει να σημειωθεί ότι και η βουκινδολόλη, όπως και η καρβεδιλόλη, ελαττώνει το μεταφόρτιο και συνεπώς διατηρεί ικανοποιητική καρδιακή παροχή στην έναρξη της θεραπείας, γεγονός που επίσης συνεισφέρει στην καλή ανοχή του φαρμάκου.⁶⁹

Στα ερωτήματα σχετικά με την ύπαρξη διαφορών στην κλινική αποτελεσματικότητα ανάμεσα στους δεύτερης και τρίτης γενιάς β -b, απαντούν κλινικές μελέτες, μεταξύ των οποίων και η COMET, που συγκρίνει την καρβεδιλόλη με τη μετοπρολόλη στους ασθενείς με ΧΚΑ.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

4.1. Ιστορική αναδρομή

Η πρώτη ανακοίνωση χορήγησης β -b στην καρδιακή ανεπάρκεια έγινε από τους Waagstein et al⁷⁰ το 1975, όπου η πρακτολόλη βελτίωσε σημαντικά την κλινική κατάσταση μιας 59χρονης γυναίκας με καρδιακή ανεπάρκεια.⁷¹ Επόμενες μελέτες, από την ίδια ομάδα, έδειξαν ότι οι β -b ήταν καλά ανεκτοί από τους ασθενείς με ΧΚΑ⁷² και ότι οι ασθενείς αυτοί εμφάνιζαν σημαντικό κλινικό όφελος.^{73,74} Παρόλα αυτά, οι μελέτες των Waagstein et al δεν έπεισαν την ιατρική κοινότητα για τη χρησιμότητα των β -b στη ΧΚΑ.

Τα επόμενα 30 χρόνια, ειδικό στην παθοφυσιολογία της ΧΚΑ άρχισαν να αντιλαμβάνονται ότι η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια σύνθετη οντότητα, όπου στην έκπτωση της συστολικής λειτουργίας του μυοκαρδίου προστίθενται και οι αρνητικές βιολογικές δράσεις της ενεργοποίησης του ΣΝΣ.⁷⁵ Μόνο μετά από δεκαετίες, όταν διάφορες κλινικές μελέτες έδειξαν τα ευεργετικά αποτελέσματα των β -b στην ικανότητα για άσκηση, τη λειτουργική κατηγορία κατά ΝΥΗΑ και στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, και ιδιαίτερα μετά από τις τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, στις οποίες εμφανίζεται και βελτίωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας,⁴⁻¹⁰ οι β -b έγιναν αποδεκτοί για χρήση στη θεραπεία της ΧΚΑ.

4.2. Αιμοδυναμική

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας βελτιώνεται μετά από μακροχρόνια θεραπεία με β -b (>1 μήνα θεραπείας, κυρίως μεταξύ 1–3 μηνών).⁵⁰ Αυτή η βελτίωση συνδυάζεται με ελάττωση του τελοσυστολικού και τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας, υποδηλώνοντας ένα ευνοϊκό αποτέλεσμα στην πορεία της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας.^{50,61}

Πολλές άλλες μελέτες, με μετοπρολόλη,^{45,50,54,76-78} έδειξαν βελτίωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Στη μελέτη των Engelmeier et al⁴⁵ διαπιστώθηκε προοδευτική βελτίωση του ραδιοϊσοτοπικού κλάσματος εξώθησης ηρεμίας, από $12,6 \pm 3\%$ σε $26,9 \pm 6\%$, ενώ η μελέτη MDC⁷⁸ έδειξε σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση του κλάσματος εξώθησης μετά από 12 μήνες θεραπεία με μετοπρολόλη ($P < 0,0001$). Στην εργασία των Hall et al⁵⁰ υπήρξε επιδείνωση του κλάσματος εξώθησης την πρώτη εβδομάδα ($P = 1,021$), με επάνοδο σε φυσιολογικά επίπεδα τον πρώτο μήνα και βελτίωση μεταξύ πρώτου και τρίτου μήνα. Τον τρίτο μήνα θεραπείας, το κλάσμα εξώθησης αυξήθηκε σημαντικά ($P = 0,013$) και συνέχισε να αυξάνει μετά τους τρεις μήνες θεραπείας. Σε μια ανάλυση υποομάδας ασθενών ($n = 41$) που είχαν ενταχθεί στη μελέτη MERIT-HF,⁵¹ θεραπεία με μετοπρολόλη CR/XL για 6 μήνες είχε ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση του κλάσματος εξώθησης, καθώς και σημαντική ελάττωση του δείκτη του τελοσυστολικού και τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας, σε σύγκριση με την τιμή του κλάσματος εξώθησης πριν από την έναρξη των ασθενών στη μελέτη.

Μελέτες με την καρβεδιλόλη, όπως η μελέτη των Krum et al,⁷⁹ έδειξαν αύξηση του κλάσματος εξώθησης

από $17,2 \pm 11,2\%$ σε $23,7 \pm 12,0\%$. Επίσης, η μελέτη της Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group⁶¹ έδειξε αύξηση του κλάσματος εξώθησης κατά $5,3\%$ ($2P < 0,0001$) και ελάττωση των τελοσυστολικών και τελοδιαστολικών διαστάσεων της αριστερής κοιλίας κατά $1,7$ mm ($2P = 0,06$) και $3,2$ mm ($2P = 0,001$), αντίστοιχα, μετά από 12 μήνες θεραπείας. Τέλος, στις μελέτες της US Carvedilol, το κλάσμα εξώθησης αυξήθηκε γραμμικά με την αύξηση της δόσης ($P < 0,01$).⁸⁰

4.3. Ανοχή στην άσκηση

Μελέτες, όπως των Currie και Ikram,^{16,17} όπου οι ασθενείς δεν παρακολούθηθηκαν πάνω από ένα μήνα, δεν έδειξαν όφελος από τη χορήγηση β-β. Τα περισσότερα δεδομένα με τους καρδιοεκλεκτικούς β-β αφορούν στη μετοπρολόλη. Στη μελέτη των Engel Meier et al⁴⁵ διαπιστώθηκε βελτίωση της ανοχής στην άσκηση, στην ομάδα των ασθενών που έπαιρναν 100 mg μετοπρολόλης ημερησίως. Στη μελέτη MDC,⁷⁸ στην ομάδα της μετοπρολόλης η ικανότητα για άσκηση ήταν μεγαλύτερη στους 6 μήνες ($P = 0,0006$) και στους 12 μήνες θεραπείας ($P = 0,0007$), σε σύγκριση με την ικανότητα για άσκηση πριν από την ένταξη των ασθενών στη μελέτη. Τα δεδομένα με έναν άλλο καρδιοεκλεκτικό β-β, τη νεπιβολόλη (nebivolol),⁸¹ υπήρξαν επίσης ευνοϊκά.

Τα αποτελέσματα της θεραπείας με μη εκλεκτικούς β-β στην ικανότητα άσκησης δεν οδηγούν σε σαφή συμπεράσματα. Η πλειονότητα των υπαρχόντων δεδομένων αφορά στα νεότερα, μη εκλεκτικά φάρμακα βουκινδοδόλη και καρβεδιλόλη. Η μελέτη των Pollock et al,⁸² σε μια μικρή ομάδα ασθενών, έδειξε βελτίωση του χρόνου άσκησης από 445 σε 630 sec ($P = 0,04$) με τη βουκινδοδόλη, ενώ η μελέτη των Woodley et al,⁸³ σε μια μεγαλύτερη ομάδα 50 ασθενών, δεν βρήκε διαφορά ανάμεσα στην ομάδα της βουκινδοδόλης και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Οι Krum et al⁷⁹ αξιολόγησαν την επίδραση της καρβεδιλόλης στην ικανότητα άσκησης ασθενών με προχωρημένη ΧΚΑ. Η μελέτη αυτή έδειξε βελτίωση της βάδισης κατά 6 min με την καρβεδιλόλη, αλλά όχι και μεταβολή της μέγιστης άσκησης. Στη μελέτη των Olsen et al⁸⁴ διαπιστώθηκε μια τάση βελτίωσης της υπομέγιστης άσκησης, χωρίς μεταβολή της μέγιστης άσκησης με την καρβεδιλόλη. Στις μελέτες της US Carvedilol,⁸ η βελτίωση στην ικανότητα για άσκηση δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε καμία από τις ομάδες της μελέτης. Επίσης, στη μελέτη Australia New Zealand⁶¹ δεν υπήρξαν δια-

φορές ανάμεσα στην ομάδα της καρβεδιλόλης και του εικονικού φαρμάκου στους 6 μήνες παρακολούθησης.

4.4. Συμπτώματα

Τα δεδομένα για την επίδραση των β-β στη συμπτωματολογία των ασθενών με ΧΚΑ είναι παρόμοια με τα δεδομένα για την επίδρασή τους στην ικανότητα άσκησης. Τα καρδιοεκλεκτικά φάρμακα φαίνεται ότι επιτυγχάνουν καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τα μη καρδιοεκλεκτικά. Με τη μετοπρολόλη, οι Engelmeier,⁴⁵ Paoliso⁸⁵ και Fisher⁸⁶ έδειξαν βελτίωση της λειτουργικής κατηγορίας κατά NYHA. Στη μελέτη MDC,⁷⁸ η ποιότητα ζωής βελτιώθηκε περισσότερο στην ομάδα της μετοπρολόλης σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (διαφορά στατιστικά σημαντική, $P = 0,01$) και η βελτίωση ήταν μεγαλύτερη στους 12 μήνες θεραπείας ($P = 0,01$). Υπήρξε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην ταξινόμηση κατά NYHA, που έγινε από το γιατρό, και στην εκτίμηση της ποιότητας ζωής, που έγινε από τον ίδιο τον ασθενή ($P < 0,0001$). Τέλος, βελτίωση των συμπτωμάτων, βάσει της ταξινόμησης κατά NYHA, όπως εκτιμήθηκε από το θεράποντα ιατρό, βρέθηκε και στη μελέτη MERIT-HF,⁶ $28,6\%$ έναντι $25,8\%$, στην ομάδα της μετοπρολόλης CR/XL και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα ($P = 0,003$), ενώ στατιστικά σημαντική ήταν και η βελτίωση των συμπτωμάτων, όπως εκτιμήθηκε από τους ασθενείς, στην ομάδα της μετοπρολόλης σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($P = 0,009$).

Τα δεδομένα με τους μη καρδιοεκλεκτικούς β-β υπήρξαν για μία ακόμη φορά αντικρουόμενα. Σε μια μικρή μελέτη, οι Leung et al⁸⁷ ανακοίνωσαν ευνοϊκή επίδραση επί των συμπτωμάτων με τη λαβηταδόλη. Τα στοιχεία αναφορικά με τη χορήγηση της βουκινδοδόλης περιλαμβάνουν βελτίωση μιας αυστηρότερης δοκιμασίας (ερωτηματολογίου), του Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, όπως σημειώθηκε από τους Pollock et al,⁸² ωστόσο η μελέτη των Bristow et al,⁸⁸ με κλιμάκωση της δοσολογίας της βουκινδοδόλης, δεν έδειξε βελτίωση ούτε της λειτουργικής κατηγορίας κατά NYHA ούτε της δοκιμασίας Minnesota. Χρησιμοποιώντας την καρβεδιλόλη, τόσο η ομάδα των Olsen et al⁸⁴ όσο και αυτή των Krum et al⁷⁹ έδειξαν βελτίωση της λειτουργικής κατηγορίας κατά NYHA και στα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου. Τέλος, στις μελέτες της US Carvedilol⁸ υπήρξε βελτίωση της λειτουργικής κατηγορίας κατά NYHA και της συνολικής εκτίμησης ασθενούς/ιατρού, ωστόσο δεν παρατηρήθηκε μεταβολή της βαθμολογίας

του ερωτηματολογίου Minnesota Living with Heart Failure.

Τα παραπάνω δεδομένα παρουσιάζουν τα μικτά αποτελέσματα μελετών για την ικανότητα άσκησης, ωστόσο αντικατοπτρίζουν πιθανώς τη δυσκολία εκτίμησης των συμπτωμάτων και του αισθήματος ευεξίας των ασθενών αυτών.

4.5. Νοσηρότητα και θνησιμότητα

Στοιχεία για τη θνησιμότητα καταγράφηκαν σε όλες τις μελέτες των β-β στη ΧΚΑ, όμως η θνησιμότητα υπήρξε κύριος ερευνητικός στόχος στις μελέτες MDC,⁷⁸ CIBIS,⁴ US Carvedilol,⁸ CIBIS II,⁵ BEST⁸⁹ και COPERNICUS.¹⁰

4.5.1. Μελέτη MDC. Στη μελέτη MDC⁷⁸ (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy), 383 ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας <0,4) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο ή μετοπρολόλη. Η θεραπεία με μετοπρολόλη συνοδεύτηκε με 34% ελάττωση του θανάτου από όλες τις αιτίες και της ανάγκης για καρδιακή μεταμόσχευση (95% CI 6–62%, P=0,058). Η θνησιμότητα, και κυρίως ο αιφνίδιος θάνατος, δεν βελτιώθηκε με τη μετοπρολόλη. Αντίθετα, η παράμετρος της μεταμόσχευσης ευνοούσε έντονα τη μετοπρολόλη (2 ασθενείς στην ομάδα της μετοπρολόλης και 19 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου υποβλήθηκαν σε καρδιακή μεταμόσχευση). Σημειώτεον ότι η μετοπρολόλη δεν ελάττωσε τη συχνότητα των εισαγωγών στο νοσοκομείο από επιδείνωση ΧΚΑ ή αρρυθμίες.

4.5.2. Μελέτη MERIT-HF. Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της μελέτης MDC⁷⁸ οδήγησαν στο σχεδιασμό της μελέτης MERIT-HF⁶ (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure), της οποίας πρωταρχικός στόχος ήταν η έρευνα της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες. Στη μελέτη εντάχθηκαν 3.991 ασθενείς με ισχαιμική και μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, τάξης II–IV κατά NYHA. Η μέση δόση της μετοπρολόλης ήταν 159 mg και έγινε καλά ανεκτή. Η μελέτη σταμάτησε πρόωρα, λόγω ελάττωσης της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες κατά 34% [145 (7,2% ετήσια θνητότητα) έναντι 217 (11,0%), P=0,00009], ενώ είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι υπήρξαν λιγότεροι αιφνίδιοι θάνατοι (79 έναντι 132, P=0,0002) και θάνατοι από επιδείνωση της ΧΚΑ (30 έναντι 58, P=0,0023). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι θάνατοι ήταν αιφνίδιοι στο 60% των ασθενών που πέθαναν. Στην ίδια μελέτη ερευνήθηκε ξεχωριστά η θνησιμότητα σε ασθενείς με ήπια ΧΚΑ και

από τα δεδομένα που προέκυψαν διαπιστώθηκε όφελος στην επιβίωση και σ' αυτή την ομάδα των ασθενών, γεγονός ουσιώδους σημασίας, επειδή οι ασθενείς αυτοί συνιστούν ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών με ΧΚΑ στην κλινική πρακτική. Η θνησιμότητα μειώθηκε στις περισσότερες ομάδες, όπως π.χ. στους ηλικιωμένους αλλά και στους νεότερους ασθενείς, στην ισχαιμική αλλά και στη μη ισχαιμική αιτιολογία ΧΚΑ και στο χαμηλότερο και στο υψηλότερο κλάσμα εξώθησης. Τέλος, η θεραπεία με μετοπρολόλη στις γυναίκες είχε ως αποτέλεσμα 21% ελάττωση της θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία και της εισαγωγής στο νοσοκομείο από οποιαδήποτε επίσης αιτία (P=0,004), ενώ ο αριθμός των εισαγωγών στο νοσοκομείο λόγω καρδιαγγειακών αιτιών ελαττώθηκε κατά 29% (P=0,013) και η εισαγωγή στο νοσοκομείο από επιδείνωση ΧΚΑ κατά 42% (P=0,021).⁹⁰

4.5.3. Μελέτες CIBIS και CIBIS II. Στη μελέτη CIBIS⁴ (The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study), σε 641 ασθενείς, κυρίως λειτουργικής κατηγορίας III κατά NYHA, χορηγήθηκε βισοπρολόλη (4 mg/ημέρα επί 23 μήνες). Η μελέτη είχε συνολικά ουδέτερο αποτέλεσμα στη θνησιμότητα, με στατιστικά μη σημαντική (20%) ελάττωση του κινδύνου του θανάτου, όμως μειώθηκε σημαντικά (34%) η εισαγωγή στο νοσοκομείο από επιδείνωση ΧΚΑ (P<0,01).

Στη μελέτη CIBIS II,⁵ 2.647 ασθενείς λειτουργικής κατηγορίας III–IV τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν βισοπρολόλη έως 10 mg ημερησίως επί 16 μήνες. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα, όταν το όφελος της βισοπρολόλης ξεπέρασε το προκαθορισμένο όριο. Τα τελικά αποτελέσματα έδειξαν ότι (α) η συνολική θνησιμότητα μειώθηκε κατά 32% με τη βισοπρολόλη [156 (11,8%) θάνατοι στην ομάδα της βισοπρολόλης έναντι 228 (17,3%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, με σχετικό κίνδυνο 0,66 (95% CI 0,54–0,81, P<0,0001)], (β) υπήρξαν σημαντικά λιγότεροι αιφνίδιοι θάνατοι (44%) [48 (3,6%) έναντι 83 (6,3%) θάνατοι, 95% CI 39–80%, P=0,0011] στους ασθενείς που ελάμβαναν βισοπρολόλη και (γ) οι παράμετροι της νοσηρότητας μειώθηκαν θεαματικά. Οι εισαγωγές στο νοσοκομείο για οποιαδήποτε αιτία μειώθηκαν κατά 20% (P=0,0006) και οι εισαγωγές για επιδείνωση ΧΚΑ κατά 32% (P=0,0001). Όμως, υπήρξαν περισσότερες εισαγωγές στο νοσοκομείο με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στην ομάδα της βισοπρολόλης (31 έναντι 16, P=0,04).

4.5.4. Μελέτη BEST. Η μελέτη BEST⁸⁹ (The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators) διερεύνησε την επιβίωση ασθενών με προχωρημένη ΧΚΑ και εκτίμησε το αποτέλεσμα της χορήγησης βουκινδο-

λόλης σε 2.708 ασθενείς με συμπτώματα τάξης III (92%) και τάξης IV (8%) κατά NYHA. Η βουκινδολόλη δεν μείωσε τη θνησιμότητα, σε μέση παρακολούθηση 2 ετών. Επηρέασε όμως ευνοϊκά τους δευτερογενείς στόχους, που περιλαμβάνουν νοσηλεία από οποιαδήποτε αιτία, νοσηλεία λόγω επιδείνωσης καρδιακής ανεπάρκειας, συνδυασμένο κίνδυνο θανάτου και καρδιακής μεταμόσχευσης και ποιότητα ζωής.

Μια ενδιαφέρουσα ανάλυση υποομάδων της μελέτης BEST, όσον αφορά στη φυλή (μαύροι έναντι λευκών ασθενών, $P=0,02$), έδειξε απουσία οφέλους στους μαύρους έναντι σημαντικού οφέλους επιβίωσης στους λευκούς ασθενείς (1,17% έναντι 18%, $P=0,27$ και $P=0,01$, αντίστοιχα).

Αντίθετα, η επίδραση της καρβεδιλόλης σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, εξαιτίας συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, ήταν η ίδια σε μαύρους και λευκούς ασθενείς.⁹¹

Μια πιθανή, θεωρητική, εξήγηση του λόγου για τον οποίο οι μαύροι εμφανίζουν καλύτερη έκβαση με τη χορήγηση καρβεδιλόλης σε σύγκριση με τη βουκινδολόλη στη ΧΚΑ, ενδεχομένως να αφορά στην ιδιότητα αποκλεισμού των α-αδρενεργικών υποδοχέων, που παρουσιάζει η καρβεδιλόλη.

4.5.5. Μελέτη US Carvedilol. Η US Carvedilol⁸ σχεδιάστηκε για να μελετήσει τα αποτελέσματα της καρβεδιλόλης στην επιβίωση και στην ανάγκη νοσηλείας από καρδιαγγειακά αίτια. 1.094 ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή ΧΚΑ, με κλάσμα εξώθησης $\leq 0,35$, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο (39,8%) είτε καρβεδιλόλη (69,6%) σε δόση 50–100 mg/ημέρα σε ένα από τα 4 θεραπευτικά πρωτόκολλα. Η διάρκεια της θεραπείας κυμαινόταν από 1 ημέρα έως 15,1 μήνες (μέσος όρος 6,5 μήνες).

Η μελέτη σταμάτησε πρόωρα, λόγω σημαντικής επίδρασης της καρβεδιλόλης στην επιβίωση, που είχε ως αποτέλεσμα την κατά 65% ελάττωση του κινδύνου του θανάτου (95% CI 39–80%, $P<0,001$) στους ασθενείς που πήραν το φάρμακο. Η θεραπεία με καρβεδιλόλη συνδυάστηκε με μεγάλη ελάττωση του κινδύνου του θανάτου από επιδείνωση ΧΚΑ και του κινδύνου του αιφνιδίου θανάτου. Η ελάττωση στη θνησιμότητα ήταν παρόμοια, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, την αιτία της ΧΚΑ, την ανοχή στην άσκηση, τη συστολική αρτηριακή πίεση, την καρδιακή συχνότητα ή το κλάσμα εξώθησης. Το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό. Στη μελέτη αυτή όμως υπήρξαν δύο σημαντικά μειονεκτήματα: (α) ο μικρός χρόνος παρακολούθησης των ασθενών και (β) η

ύπαρξη δοκιμαστικής περιόδου χορήγησης του φαρμάκου στους ασθενείς, πριν από την έναρξη της μελέτης. Στη δοκιμαστική αυτή περίοδο σημειώθηκαν 7 θάνατοι, που δεν συμπεριελήφθησαν στη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης.

4.5.6. Μελέτη COPERNICUS. Στόχος της ήταν η μελέτη της επίδρασης των β-β στη σοβαρή ΧΚΑ.¹⁰ 2.289 ασθενείς με συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, χωρίς κλινικά σημεία συμφόρησης και με κλάσμα εξώθησης $<25\%$, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο είτε καρβεδιλόλη για μια μέση περίοδο παρακολούθησης 10,4 μηνών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η καρβεδιλόλη μείωσε τη θνησιμότητα κατά 35% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [130 (11,4%) έναντι 190 (18,5%), $P=0,0014$, 95% CI 19–48%], ενώ ελαττώθηκε και κατά 24% ο συνδυασμένος κίνδυνος θανάτου και νοσηλείας με την καρβεδιλόλη (95% CI 13–33%, $P<0,001$).

Η ανάλυση παρόμοιας ομάδας ασθενών της MERIT-HF με κατηγορία III ή IV κατά NYHA και κλάσμα εξώθησης $<25\%$ έδειξε ότι και η μετοπρολόλη CR/XL ελάττωσε όχι μόνο τη θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία κατά 39%, αλλά και τον κίνδυνο θανάτου από επιδείνωση ΧΚΑ και τον κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου, κατά 55% και 45%, αντίστοιχα.⁹²

5. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

Υπάρχει έλλειψη δεδομένων όσον αφορά στη θεραπεία με β-β ασθενών με ΧΚΑ και συνυπάρχουσες παθήσεις, όπως σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και περιφερική αγγειοπάθεια. Ακόμη, προβληματίζει και η αιτιολογία, ισχαιμική ή μη, της ΧΚΑ, παρά το γεγονός ότι υπάρχουν ήδη ενδείξεις για το ότι ωφελούνται και οι δύο μορφές.⁶⁶

6. ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ Β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΩΝ ΣΤΗ ΧΚΑ

Οι β-β προτείνονται από τις ΑΗΑ (American Heart Association), ACC (American College of Cardiology) και την European Society of Cardiology για τη θεραπεία ασθενών με σταθερή, ήπια, μέτρια και σοβαρή ΧΚΑ ισχαιμικής ή μη αιτιολογίας, που ανήκουν στην κατηγορία II–IV κατά NYHA, προστιθέμενοι στη συμβατική θεραπεία με α-MEA και διουρητικά (ένδειξη κατηγορίας A).^{11–13}

Οι συστάσεις των παραπάνω έγκριτων ιατρικών εταιρειών είναι οι ακόλουθες:

- α. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία και με α-ΜΕΑ, αν δεν υπάρχει αντένδειξη.
- β. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι αιμοδυναμικά σταθεροί, χωρίς την ανάγκη ενδοφλέβιας χορήγησης ινóτροπων φαρμάκων και χωρίς ή με ελάχιστη κατακράτηση υγρών.
- γ. Η αρχική δόση θα πρέπει να είναι μικρή και να αυξάνει αργά και προοδευτικά σε μια δόση-στόχο, όπως συμβαίνει στις κλινικές μελέτες. Η δόση θα πρέπει να διπλασιάζεται κάθε 1-2 εβδομάδες, αν η προηγούμενη δόση ήταν καλά ανεκτή. Οι πιο πολλοί ασθενείς μπορεί να παρακολουθούνται εκτός νοσοκομείου.
- δ. Παροδική επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, υπόταση ή βραδυκαρδία μπορεί να συμβούν κατά τη

διάρκεια αύξησης της δοσολογίας του φαρμάκου ή μετά.

- ε. Αν απαιτηθεί φαρμακευτική υποστήριξη με ινότροπα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με β-β, θα πρέπει να προτιμώνται οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης, επειδή τα αιμοδυναμικά τους αποτελέσματα δεν ανταγωνίζονται τους β-β.

Η θεραπεία με β-β χρήζει ιδιαίτερης προσοχής (α) στη σοβαρή ΧΚΑ τάξης III-IV κατά NYHA, (β) στη ΧΚΑ άγνωστης αιτιολογίας, (γ) όταν η καρδιακή συχνότητα είναι μικρότερη από 60/min και η συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη από 90 mmHg, (δ) στη μη ανοχή του φαρμάκου σε χαμηλές δόσεις, (ε) σε προηγούμενη ανεπιτυχή χρήση β-β και (στ) σε υποψία άσθματος ή νόσου των βρόγχων. Απόλυτες αντενδείξεις για τη χρήση των φαρμάκων αυτών αποτελούν το βρογχικό άσθμα, η συμπτωματική βραδυκαρδία, η υπόταση και η προχωρημένη ΧΚΑ με αιμοδυναμική αποσταθεροποίηση.

ABSTRACT

The role of β-blockers in chronic heart failure

P.N. GEORGAKOPOULOS, M. KYRIAKIDIS

3rd Department of Internal Medicine, University of Athens, "Sotiria" Chest Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2003, 20(1):18-29

Until recently β-blockers were contraindicated for the treatment of chronic heart failure and their administration was avoided in heart failure patients. The use of β-blockers in heart failure is justified by the fact that increased activation of the adrenergic system in heart failure results in adverse biological signals to the cardiac myocytes. While the effects of β-blockers on exercise capacity and quality of life in heart failure patients are still controversial, clinical trials clearly show improvement in left ventricular function and reduction in its size, as well as fewer hospitalizations from aggravated heart failure. Four adequately powered β-blocker trials, US Carvedilol, CIBIS II, MERIT-HF and COPERNICUS, showed that treatment with β-blockers significantly reduced total and sudden death mortality in heart failure patients. Now, β-blockers are recommended for patients with mild to severe chronic heart failure (NYHA functional class II-IV) and with depressed left ventricular function. Uncertainties still persist about the use of β-blockers in patients with NYHA functional class I and in some specific patient groups with heart failure. Treatment with β-blockers should be started at a very low initial dosage and then titrated up to the maximal tolerated dosage. Today, despite impressive results in terms of morbidity and mortality, β-blocker use in heart failure patients is limited, with only a minority of them benefitting.

Key words: Adrenergic system, β-blockers, Chronic heart failure, Reverse remodeling

Βιβλιογραφία

1. LEVY JV. Catecholamine stores and the negative inotropic effect of beta-adrenergic blocking drugs on the isolated rabbit heart. *Arch Int Physiol Biochim* 1967, 75:381-404
2. NAYLER WD, CHIPPERFIELD D, LOWE TE. The negative inotropic effect of adrenergic beta-receptor blocking drugs on human heart muscle. *Cardiovasc Res* 1969, 3:30-36
3. EPSTEIN S, ROBINSON BF, KAHLER RL, BRAUNWALD E. Effects of beta-adrenergic blockade on the cardiac response to maximal and sub-maximal exercise in man. *J Clin Invest* 1965, 44:1745-1753
4. CIBIS INVESTIGATORS AND COMMITTEES. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994, 90:1765-1773

5. CIBIS-II INVESTIGATORS AND COMMITTEES. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II). *Lancet* 1999, 353:9–13
6. HJALMARSON A, GOLDSTEIN S, FAGERBERG B, WEDEL H, WAAGSTEIN F, KJEKSHUS J ET AL. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA-EXPRESS* 2000, 283:1295–1302
7. COHN JN, FOWLER MB, BRISTOW MR, COLUCCI WS, GILBERT EM, KINH V ET AL. Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. The US Carvedilol Heart Failure Study Group. *J Card Fail* 1997, 3:173–179
8. PACKER M, BRISTOW MR, COHN JN, COLUCCI WS, FOWLER MB, GILBERT EM ET AL. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure: US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996, 334:1349–1355
9. GOLDSTEIN S, HJALMARSON A. The mortality effect of metoprolol CR/XL in patients with heart failure: results of the MERIT-HF Trial. *Clin Cardiol* 1999, 22(Suppl 5):V30–V35
10. PACKER M, COATS AJ, FOWLER MB, KATUS HA, KRUM H, MOHACSI P ET AL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001, 344:1651–1658
11. HEART FAILURE SOCIETY OF AMERICA (HFSA). HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *J Card Fail* 1999, 5:357–382
12. REMME WJ, SWEDBERG K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001, 22:1527–1560
13. HUNT SA, BAKER DW, CHIN MH, CINQUEGRANI MP, FELDMAN AM, FRANCIS GS ET AL. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2001, 38:2101–2113
14. RAJU TN. The Nobel chronicles. *Lancet* 2000, 355:1022
15. MEIJLER FL. Sir James Black, FRS, FRCP, FACC. *J Am Coll Cardiol* 1989, 13:769–770
16. CURRIE PJ, KELLY MJ, MACKENZIE A, HARPER RW, LIM YL, FEDERMAN J ET AL. Oral beta-adrenergic blockade with metoprolol in chronic severe dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1984, 3:203–209
17. IKRAM H, FITZPATRICK D. Double-blind trial of chronic oral beta blockade congestive cardiomyopathy. *Lancet* 1981, ii:490–493
18. AGENCY FOR HEALTH CARE POLICY AND RESEARCH. Heart failure: management of patient with left-ventricular systolic dysfunction. *Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin* 1994, 11:1–25
19. 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). *Circulation* 1995, 92:2764–2784
20. BAKER DW, KONSTAM MA, BOTTORFF M, PITT B. Management of heart failure. *JAMA* 1994, 272:1361–1366
21. BROOKS NH. Five points from the AHCPR guideline on heart failure. *Am Fam Phys* 1994, 50:531–532
22. THOMAS JA, MARKS BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1978, 41:233–243
23. COHN JN, LEVINE TB, OLIVARI MT, CARBERG V, LURA D, FRANCIS GS ET AL. Plasma norepinephrines as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984, 311:819–823
24. GAFFNEY TE, BRAUNWALD E. Importance of adrenergic nervous system in the support of circulatory function in patients with congestive heart failure. *Am J Med* 1963, 34:320–324
25. PACKER M. Pathophysiology of chronic heart failure. *Lancet* 1992, 340:88–92
26. SEN LY, O'NEIL M, MARSH JD, SMITH TW. Inotropic and calcium channel agonist and antagonist in isolated cardiac myocytes from cardiomyopathic hamsters. *Circ Res* 1990, 67:599–608
27. KANAI AJ, MESAROS S, FINKEL S, ODDIS CV. Beta-adrenergic regulation of constitutive nitric oxide synthase in cardiac myocytes. *Am J Physiol* 1997, 273:C1371–C1377
28. ZIERHUT W, ZIMMER HG. Significance of alpha- and beta-adrenoreceptor in catecholamine-induced hypertrophy. *Circ Res* 1989, 65:1417–1425
29. PINSKY DJ, AJI W, SZABOLCS M, ATHAN ES, LIU Y, YANG YM ET AL. Nitric oxide triggers programmed cell death (apoptosis) of adult rat ventricular myocytes in culture. *Am J Physiol* 1999, 277:H1189–H1199
30. COMMUNAL C, SINGH K, PIMENTEL DR, COLLUCCI WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. *Circulation* 1998, 98:1329–1334
31. SMYTH DD, UMEMURA S, PETTINGER WA. Renal nerve stimulation causes alpha-1-adrenoreceptor-mediated sodium retention but not alpha-2-adrenoreceptor antagonism of vasopressin. *Circ Res* 1985, 57:304–311
32. IKEDA U, TSURUYA Y, YAGINUMA T. Alpha-1-adrenergic stimulation is coupled to cardiac myocyte hypertrophy. *Am J Physiol* 1991, 260:H953–H956
33. KNOWLTON KU, MICHEL MC, ITANI M, SHUBEITA HE, ISHIIHARA K, BROWN JH ET AL. The alpha-1 adrenergic receptor subtype mediates biochemical, molecular, and morphological features of cultured myocardial cell hypertrophy. *J Biol Chem* 1993, 268:15374–15380
34. ANVERSA P, RICCI R, OLIVETTI G. Quantitative structural analysis of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy: a review. *J Am Coll Cardiol* 1986, 7:1140–1149
35. LUBBE WF, PODZUWEIT T, OPIE LH. Potential arrhythmogenic role of cyclic adenosine monophosphate (AMP) and cytosolic calcium overload: implications for prophylactic effects of beta-blockers in myocardial infarction and proarrhythmic effects of phosphodiesterase inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 1992, 19:1622–1633
36. BILLMAN GE, CASTILLO LC, HENSLEY J, HOHL CM, ITSCHULD RA. β_2 -adrenergic receptor antagonists protect against ventricular fibrillation: *in vivo* and *in vitro* evidence for enhanced sensitivity to β_2 -adrenergic stimulation in animals susceptible to sudden death. *Circulation* 1997, 96:1914–1922
37. REID JL, WHYTE KF, STRUTHERS AD. Epinephrine-induced hypokalemia: the role of beta-adrenoreceptors. *Am J Cardiol* 1986, 57:23F–27F
38. MOLINA-VIAMONTE V, ANYUKHOVSKY EP, ROSEN MR. An alpha-1-adrenergic receptor subtype is responsible for delayed after depolarizations and triggered activity during simulated ischemia and reperfusion of isolated canine Purkinje fibers. *Circulation* 1991, 84:1732–1740

39. HASENFUSS G, HOLUBARSCH C, HERMANN HP, ASTHEIMER K, PIESKE B, JUST H. Influence of the force-frequency relationship on haemodynamics and left ventricular function in patients with non-failing hearts and in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1994, 15:164–170
40. COUMEL P, HERMIDA JS, WENNERBLUM B, LEENHARDT A, MAISON-BLANCHE P, CAUCHEMEZ B. Heart rate variability in left ventricular hypertrophy and heart failure, and the effects of beta-blockade. *Eur Heart J* 1991, 12:412–422
41. BRISTOW MR, GINSBURG R, UMANS V, FOWLER M, MINOBE W, RASMUSSEN R ET AL. β_1 and β_2 -adrenergic receptor subpopulations in non failing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective β_1 -receptor down regulation in heart failure. *Circ Res* 1986, 59:297–309
42. GILBERT EM, OLSEN SL, RENLUND DG, BRISTOW MR. Beta-adrenergic receptor regulation and left ventricular function in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993, 71:23C–29C
43. BRISTOW MR, PORT JD, KELLY RA. Treatment of heart failure: Pharmacological methods. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds) *Heart Disease—A Textbook of Cardiovascular Medicine*. WB Saunders Co, Philadelphia, 2001:562–599
44. BRISTOW MR. Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. *Am J Cardiol* 1997, 80:26L–40L
45. ENGELMEIER RS, O'CONNELL JB, WALSH R, RAD N, SCANLON PJ, GUNNA RM. Improvements in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1985, 72:536–546
46. SHAPE N. Beta-blockers in heart failure. *Heart Failure Reviews* 1996, 1:5–12
47. McDONALD KM, RECTOR T, CARLYLE PF, FRANCIS GS, COHN JN. Angiotensin-converting enzyme inhibition and beta-adrenoreceptor blockade regress established ventricular remodeling in canine model of discrete myocardial damage. *J Am Coll Cardiol* 1994, 24:1762–1768
48. VER DONCK L, WOUTERS L, OLBRICH HG, MUTSCHLER E, BORGERS M. Nebivolol increases survival in cardiomyopathic hamsters with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991, 18:1–3
49. EICHHORN EJ, BRISTOW MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart: a new era in the treatment of heart failure. *Circulation* 1996, 94:2285–2296
50. HALL SA, CIGGAROA CG, MARCOUX L, RISSER RC, GRAYBURN PA, EICHHORN EJ. Time course of improvement in left ventricular function, mass, and geometry in patients with congestive heart failure treated with β -adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995, 25:1154–1161
51. GROENNING BA, NILSSON JC, SONDERGAARD L, FRITZ-HANSEN T, LARSSON HBW, HILDEBRANDT PR. Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36:2072–2080
52. METRA M, NODARI S, D'ALOIA A. A rationale for the use of beta-blockers as standard treatment for heart failure. *Am Heart J* 2000, 139:511–521
53. SABBAH HN. The cellular and physiologic effects of beta-blockers in heart failure. *Clin Cardiol* 1999, 22(Suppl V):V16–V20
54. EICHHORN EJ, HEESCH CM, BARNETT JH, ALAVAREZ LG, FASS SM, GRAYBAM PA ET AL. Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy: a randomized double-blind, placebo controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1994, 24:1310–1320
55. DHALLA AK, HILL MF, SINGAL PK. Role of oxidative stress in transition of hypertrophy to heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996, 28:506–514
56. LOPEZ BL, CHRISTOPHER TA, TUE TL, RUFFOLO R, FEUERSTEIN GZ, MA XL. Carvedilol, a new beta-adrenoreceptor blocker antihypertensive drug, protects against free-radical-induced endothelial dysfunction. *Pharmacology* 1995, 51:165–173
57. MAGGI E, MARCHESI E, COVINI D, NEGRO C, PERANI G, BELLONO G. Protective effects of carvedilol, a vasodilating β -adrenoreceptor blocker, against *in vivo* low density lipoprotein oxidation in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996, 27:532–538
58. KUKIN ML, KALMAN J, CHARNEY RH, LEVY DK, BUCHHOLZ-VARIEY C, OCAMPO ON ET AL. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Circulation* 1999, 99:2645–2651
59. ARUMANAYAGAM M, CHAN S, TONG S, SANDERSON JE. Antioxidant properties of carvedilol and metoprolol in heart failure: A double-blind randomized controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001, 37:48–54
60. WAAGSTEIN F, HJALMARSON A, VARNAUSKAS E, WALLENTIN I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975, 37:1022–1036
61. AUSTRALIA-NEW ZEALAND HEART FAILURE COLLABORATIVE GROUP. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Lancet* 1997, 349:375–380
62. JOHNSON LL, CUBBON J, ESCALA E, SCIACCA R, RAMANATHAN KB, BERGER H ET AL. Hemodynamic effects of labetalol in patients with combined hypertension and left ventricular failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988, 12:350–356
63. YOSHIKAWA T, PORT JD, ASANO K, CHIDIAK P, BOUVIER M, DUTCHER D ET AL. Cardiac adrenergic receptor effects of carvedilol. *Eur Heart J* 1996, 17(Suppl B):8–16
64. LINDENFELD JA, LOEWS BD, BRISTOW MR. Hypertension with dobutamine. Beta-adrenergic antagonist selectivity at low doses of carvedilol. *Ann Pharmacother* 1999, 33:1266–1299
65. NOGUCHI N, NISHINO K, NIKI E. Antioxidant action of the antihypertensive drug, carvedilol, against lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol* 2000, 59:1069–1076
66. HEIDENREICH PA, LEE TT, MASSIE BM. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997, 30:27–34
67. SEDERBERG J, WICHMAN SE, LINDENFELD J, LOWES B, SHAKAR S, RODEN R ET AL. Bucindolol has no intrinsic sympathomimetic activity in nonfailing human ventricular preparations. *J Am Coll Cardiol* (in press)

68. LOWES BD, CHIDIAC P, OLSEN S, PORT JD, BOUVIER M, GILBERT EM ET AL. Clinical relevance of inverse agonism and guanine nucleotide modulatable binding properties of β -adrenergic receptor blocking agents. *Circulation* 1994, 90(Suppl I):543
69. GILBERT EM, ANDERSON JL, DEITCHMAN D, YANOWITZ FG, O'CONNELL JB, RENLUD DG ET AL. Chronic β -blocker-vasodilator therapy improves cardiac function in idiopathic dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized study of bucindolol versus placebo. *Am J Med* 1990, 88:223–229
70. WAAGSTEIN F, HJALMARSON AC, WASIR HS. Apex cardiogram and systolic time intervals in acute myocardial infarction and effects of practolol. *Br Heart J* 1974, 36:1109–1121
71. WAAGSTEIN F, HJALMARSON A, VARNAUSKAS E, WALLENTIN I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975, 37:1022–1036
72. WAAGSTEIN F, HJALMARSON AC. Double-blind study of the effect of cardioselective beta-blockade on chest pain in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1976, 587(Suppl):201–208
73. WAAGSTEIN F, HJALMARSON AC. Effect of cardioselective beta-blockade on heart function and chest pain in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1976, 587(Suppl):193–200
74. WAAGSTEIN F, REIZ S, ARINIEGO R, HJALMARSON A. Clinical results with prenaloterol in patients with heart failure. *Am Heart J* 1981, 102:548–554
75. KATZ AM. Heart failure in 2001: a prophecy. *Am J Cardiol* 1992, 70:126C–131C
76. ANDERSON JL, LUTZ JR, GILBERT EM, SORENSEN SG, YANOWITZ FG, MENLOVE RL ET AL. A randomized trial of low-dose beta-blockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985, 55:471–475
77. SANO H, KAWABATA N, YONEZAWA K. Metoprolol was more effective than captopril for dilated cardiomyopathy in Japanese patients. *Circulation* 1989, 80(Suppl II):118
78. WAAGSTEIN F, BRISTOW MR, SWEDBERG K, CAMERINI F, FOWLER MB, SILVER MA ET AL, FOR THE METOPROLOL IN DILATED CARDIOMYOPATHY (MDC) TRIAL STUDY GROUP. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993, 342:1441–1446
79. KRUM H, SCHWARTZ B, SACKNER-BEMSTEIN J. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe heart failure treated with converting-enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 1993, 21(Suppl A):114A
80. BRISTOW MR, GILBERT EM, ABRAHAM WT, ADAMS KF, FOWLER MB, HERSHBERGER RE ET AL. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996, 94:2807–2816
81. WISENBAUGH T, KATZ I, DAVIS J, ESSOP R, SKOULARIGIS J, MIDDLEMOST S ET AL. Long-term (3 month) effects of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993, 21:1094–1100
82. POLLOCK SG, LYSTASH J, TEDESCO C, CRADDOCK G, SMUCKER ML. Usefulness of bucindolol in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990, 66:603–607
83. WOODLEY SL, GILBERT EM, ANDERSON JL, O'CONNELL JB, DEITCHMAN D, YANOWITZ FG ET AL. Beta-blockade with bucindolol in heart failure caused by ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991, 84:2426–2441
84. OLSEN SL, GILBERT EM, RENLUND DG. Carvedilol improves symptoms and left ventricular function in patients with congestive heart failure due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993, 21(Suppl A):114A
85. PAOLISSO G, GAMBARDILLA A, MARRAZZO G, VERSA M, TEASURO P, VARRICHIO M ET AL. Metabolic and cardiovascular benefits deriving from β -adrenergic blockade in chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 1992, 123:103–110
86. FISHER ML, GOTTLIEB SS, PLOTTRICK CD, GREENBERG NL, PATTEN RD, BENNETT SK ET AL. Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1994, 23:943–950
87. LEUNG WH, LAU CP, WONG CR, CHENG GH, TAI YT, LIM SP. Improvement in exercise performance and hemodynamics by labetalol in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1990, 119:884–890
88. BRISTOW MR, O'CONNELL JB, GILBERT EM, FRENCH WJ, LEATHERMAN G, KANTROWITZ NE ET AL. Dose-response of chronic beta-blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. Bucindolol Investigators. *Circulation* 1994, 89:1632–1642
89. THE BETA-BLOCKER EVALUATION OF SURVIVAL TRIAL INVESTIGATORS (BEST). A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001, 344:1659–1667
90. GHALI JK, PINA IL, GOTTLIEB SS, DEEDWANIA PC, WIKSTRAND JC, ON BEHALF OF THE MERIT-HF STUDY GROUP. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure. Analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002, 105:1585–1591
91. YANCY CW, FOWLER MB, COLUCCI WS, GILBERT EM, BRITOW MR, COHN JN ET AL. Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002, 344:1358–1365
92. GOLDSTEIN S, FAGERBERG B, HJALMARSON A, KJEKSHUS J, WAAGSTEIN F, WEDEL H ET AL. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Cardiol* 2001, 38:932–938

Corresponding author:

P.N. Georgakopoulos, 3rd Department of Internal Medicine, University of Athens, Medical School, "Sotiria" General Hospital, 152 Messoghion Ave., GR-115 27 Athens, Greece