

Αποκλειστές β-αδρενεργικών υποδοχέων

1

Lionel H. Opie - Phillip A. Poole-Wilson

"Το β-αδρενεργικό σύστημα μετάδοσης μηνυμάτων ελέγχει τη συσταλτικότητα της καρδιάς"

DORN και MOKLENTIN, 2004



Οι αποκλειστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων παραμένουν ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας όλων των σταδίων της ισχαιμικής νόσου της καρδιάς, με εξαίρεση την αγγειοσυσπαστική στηθάγχη Prinzmetal. Ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων είναι σταθερό τμήμα της θεραπείας για τη στηθάγχη προσπαθείας, ηρεμίας και την ασταθή στηθάγχη. Οι β-αποκλειστές μειώνουν τη θνητότητα στην οξεία φάση του εμφράγματος και τη μετεμφραγματική περίοδο. Οι β-αποκλειστές κατέχουν σημαντική θέση ανάμεσα στις θεραπείες για πολλές άλλες καταστάσεις, μεταξύ των οποίων είναι η υπέρταση, σοβαρές αρρυθμίες και οι μυοκαρδιοπάθειες (Πίνακας 1-1). Σε αυτή τη μακρά λίστα πρέπει να προστεθεί ο καλά τεκμηριωμένος και με διαρκώς αυξανόμενη σημαντικότητα ρόλος τους στη μείωση της θνητότητας στην καρδιακή ανεπάρκεια.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Οι β₁-αδρενεργικοί υποδοχείς και ο μηχανισμός μεταβίβασης του ερεθίσματος

Οι β₁-αδρενεργικοί υποδοχείς βρίσκονται στο σαρκείλημα των καρδιακών κυττάρων και αποτελούν τμήμα του συστήματος της αδενυλικής κυκλάσης (Εικόνα 1-1). Το σύστημα της πρωτεΐνης G συνδέει τον β₁-αδρενεργικό υποδοχέα με την αδενυλική κυκλάση (AC), όταν η πρωτεΐνη G βρίσκεται στη διεγερμένη της μορφή (G_s ή G_{as}). Η σύνδεση διακόπτεται από την ανασταλτική μορφή (G_i ή G_{ai}) της πρωτεΐνης, ο σχηματισμός της οποίας προκαλείται από τη διέγερση των μουςκαρινικών υποδοχέων που ακολουθεί τη διέγερση του παρασυμπαθητικού. Όταν ενεργοποιηθεί, η αδενυλική κυκλάση προκαλεί την παραγωγή cAMP από το ATP. Το

Πίνακας 1-1

Ενδείξεις β-αποκλειστών και φάρμακα που έχουν εγκριθεί από το FDA

Ενδείξεις β-αποκλεισμού	Φάρμακα
1) Ισχαιμική νόσος της καρδιάς	
Στηθάγχη	Προπρανολόλη, ναδολόλη ατενολόλη, μετοπρολόλη
Σιωπηρή ισχαιμία	Κανένα
OEM, πρώιμη φάση	Ατενολόλη, μετοπρολόλη
OEM, follow-up	Προπρανολόλη, τιμολόλη μετοπρολόλη, καρβεδιλόλη
Περιεγχειρητική ισχαιμία	(Βισοπρολόλη, ατενολόλη)
2) Υπέρταση	
Συστηματική υπέρταση	Ακεμπουταλόλη, ατενολόλη βισοπρολόλη, λαμπεταλόλη μετοπρολόλη, ναδολόλη πινδολόλη, προπρανολόλη τιμολόλη
Σοβαρή υπέρταση (επείγουσα αντιμετώπιση)	Λαμπεταλόλη
Υπέρταση με υπερτροφία αρ. κοιλίας	Προτιμότερος ένας ATIΙ αποκλειστής
Φαιοχρωμοκύττωμα (προϋπόθεση η λήψη α-αποκλειστή)	Προπρανολόλη
Μόνο συστολική υπέρταση	Δεν υπάρχουν μελέτες (κα- λύτερα διουρητικό ή απο- κλειστής διαύλων ασβεστί- ου)
Σοβαρή περιεγχειρητική υπέρταση	Εσμολόλη
3) Αρρυθμίες:	
Υπερβολική φλεβοκομβική ταχυκαρδία (επείγουσα αντιμετώπιση)	Εσμολόλη
Ταχυκαρδίες (φλεβοκομβικές, υπερ- κοιλιακές, Κοιλιακές)	Προπρανολόλη
Υπερκοιλιακές, περιεγχειρητικές	Εσμολόλη
Παροξυσμοί κοιλιακής μαρμαρυγής ή πτερυγισμού	Σοταλόλη
Έλεγχος κοιλιακής συχνότητας σε κοιλιακό πτερυγισμό ή μαρμαρυγή	Προπρανολόλη
Ταχυαρρυθμίες από δακτυλίτιδα	Προπρανολόλη
Αρρυθμίες από αναισθητικά	Προπρανολόλη
Έλεγχος εκτάκτων κοιλιακών συστολών	Ακεμπουταλόλη, σοταλόλη
Σοβαρή κοιλιακή ταχυκαρδία	Σοταλόλη
4) Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	Καρβεδιλόλη, μετοπρολόλη (βισοπρολόλη)
5) Μυοκαρδιοπάθεια	
Υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια	Προπρανολόλη

Συνεχίζεται

Πίνακας 1-1

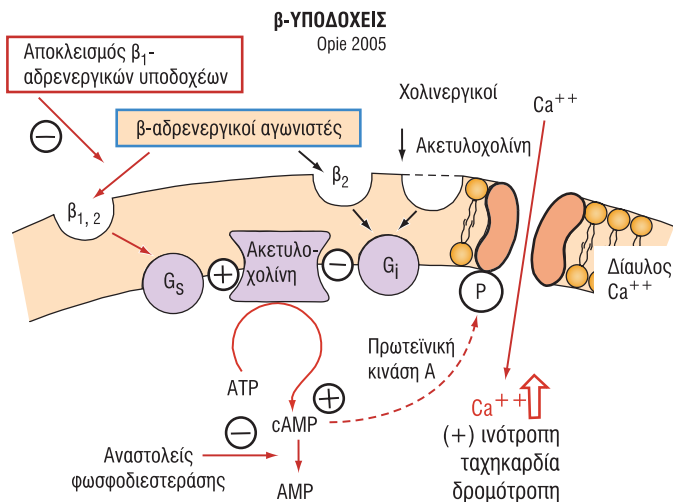
Ενδείξεις β-αποκλειστών και φάρμακα που έχουν εγκριθεί από το FDA (συνέχεια)

Ενδείξεις β-αποκλεισμού	Φάρμακα
6) Άλλες ενδείξεις για το καρδιαγγειακό Νευροκαρδιογενής συγκοπή, αορτικός διαχωρισμός Σ. Marfan, πρόπτωση μιτροειδούς, συγγενής παράταση του QT Τετραλογία Fallot, εμβρυϊκή ταχυκαρδία	(Προπρανολόλη, ? όλοι)
7) Ενδείξεις από το ΚΝΣ Άγχος Ιδιοπαθής τρόμος Προφύλαξη από την ημικρανία Διακοπή αλκοόλ	(Προπρανολόλη) Προπρανολόλη Προπρανολόλη, ναδολόλη (Προπρανολόλη, ατενολόλη)
8) Ενδοκρινικές παθήσεις Θυρεοτοξίκωση (αρρυθμίες)	Προπρανολόλη
9) Γαστρεντερικές παθήσεις Κιρσοί οισοφάγου	(Προπρανολόλη)
10) Γλαύκωμα (τοπική χρήση)	Τιμολόλη, βηταξολόλη, καρτεολόλη, λεβομπουνολόλη, μεπιπρανολόλη

cAMP είναι ο ενδοκυττάριος 2^{ος} αγγελιαφόρος της β₁ διέγερσης. Μεταξύ των δράσεων του είναι το άνοιγμα των διαύλων ασβεστίου για την αύξηση της συχνότητας ισχύος της καρδιακής συστολής (θετική ινότροπη δράση) καθώς και η επαναρρόφηση του κυττοπλασματικού ασβεστίου ενός σαρκοπλασματικού δικτύου ("λυσιτροπική" δράση, ευοδωτική της χάλασης, Εικόνα 1-2). Στο φλεβόκομβο, η ηλεκτρική δραστηριότητα αυξάνεται (θετική χρονότροπη δράση), ενώ και η ταχύτητα αγωγής αυξάνεται (θετική δρομότροπη δράση). Οι δράσεις ενός αναστολέα των β-αδρενεργικών υποδοχέων εξαρτάται από την οδό απορρόφησης, τη σύνδεσή του με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, τη δημιουργία μεταβολιτών και την ανασταλτική του ισχύ στον αδρενεργικό υποδοχέα (ταίριασμα κλειδιού-κλειδαριάς).

B₂- (αδρενεργικοί) υποδοχείς

Κλασικά οι β- (αδρενεργικοί) υποδοχείς χωρίζονται στους β₁-υποδοχείς που βρίσκονται στον καρδιακό μυ και τους β₂-υποδοχείς που βρίσκονται στο λείο μυϊκό δίκτυο των βρόγχων και των αγγείων. Εάν ο αποκλειστής των β-αδρενεργικών υποδοχέων αλληλεπιδρά καλύτερα με τους β₁-υποδοχείς, απ' ότι με τους β₂-υποδοχείς, τότε ονομάζεται β₁-εκλεκτικός αποκλειστής και είναι πιο απίθανο



ΕΙΚΟΝΑ 1-1. Ο β-αδρενεργικός υποδοχέας συνδέεται με την αδενυλική κυκλάση (AC) μέσω της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης G ή G_s. Ο επακόλουθος σχηματισμός του 2^{ου} αγγελιοφόρου, του κυκλικού AMP (c-AMP), ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A (PKA) να φωσφορυλιώσει το διάυλο ιόντων ασβεστίου ούτως ώστε να αυξηθεί η είσοδος ιόντων ασβεστίου. Η δραστηριότητα της αδενυλικής κυκλάσης μπορεί να μειωθεί από τα ανασταλτικά τμήματα της συνδεόμενης με την ακετυλοχολίνη ανασταλτικής πρωτεΐνης G_i. Το κυκλικό AMP διασπάται από τη φωσφοδιεστεράση (PDE) και έτσι τα φάρμακα που την αναστέλλουν έχουν συμπαθομιμητική δράση. Μια πρόσφατα διατυπωμένη υπόθεση είναι ότι η διέγερση των β₂-υποδοχέων προκαλεί διέγερση της ανασταλτικής G_i πρωτεΐνης εξηγώντας έτσι τη βλάβη που προκαλεί η υπερβολική αδρενεργική διέγερση. ACh = ακετυλοχολίνη. (© LH Orpie, 2005).

να αλληλεπιδρά με τους β₂-υποδοχείς στο βρογχικό δένδρο προσφέροντας ένα βαθμό προστασίας σε σχέση με τους μη εκλεκτικούς β-αποκλειστές οι οποίοι έχουν την τάση να προκαλούν παρενέργειες από το αναπνευστικό. Υπάρχει σημαντικός πληθυσμός β₂-υποδοχέων στο μυοκάρδιο (20 με 25% του συνόλου των β-υποδοχέων με αύξηση ως και 50% στην καρδιακή ανεπάρκεια). Οι καρδιακοί β₂-υποδοχείς, όπως και οι β₁-υποδοχείς, συνδέονται με τη διεγερτική πρωτεΐνη G_s. Επίσης συνδέονται με την ανασταλτική πρωτεΐνη G_i¹ με την πιθανότητα προστατευτικών επιδράσεων από τους β₂-υποδοχείς δια μέσου της πρωτεΐνης G_i. Υποθετικά το ανασταλτικό αυτό μονοπάτι θα μπορούσε να περιορίσει τις αρνητικές επιδράσεις της υπερβολικής κατεχολαμινικής διέγερσης των β₁-υποδοχέων. Η έννοια του *ανάστροφου αγωνιστή* είναι μια σύλληψη περίπλοκη και ακόμα εξελισσόμενη, κατά την οποία, σε αντίθεση με τις μέχρι σήμερα επικρατούσες αντιλήψεις, ένας αποκλειστής των β₂-υποδοχέων θα μπορούσε να παίξει το ρόλο ενεργοποιητή

στη συζευγμένη μορφή της πρωτεΐνης G_i των β_2 -υποδοχέων σε μυοκαρδιακά κύτταρα από ανεπαρκούσες ανθρώπινες καρδιές.²

β_3 -υποδοχείς

Παρόλο που ο ρόλος των υποδοχέων αυτών είναι καλά τεκμηριωμένος στο λιπώδη ιστό, η ύπαρξη και λειτουργία τους δεν είναι πλήρως αποδεκτές για τον καρδιακό μυ. Προτείνεται ότι μηνύματα που εκπέμπονται από αυτούς τους υποδοχείς έχουν μια αρνητική ινότροπη δράση στην καρδιακή ανεπάρκεια μέσω παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου.³

Οι ποικίλες επιδράσεις του αποκλεισμού των β-υποδοχέων

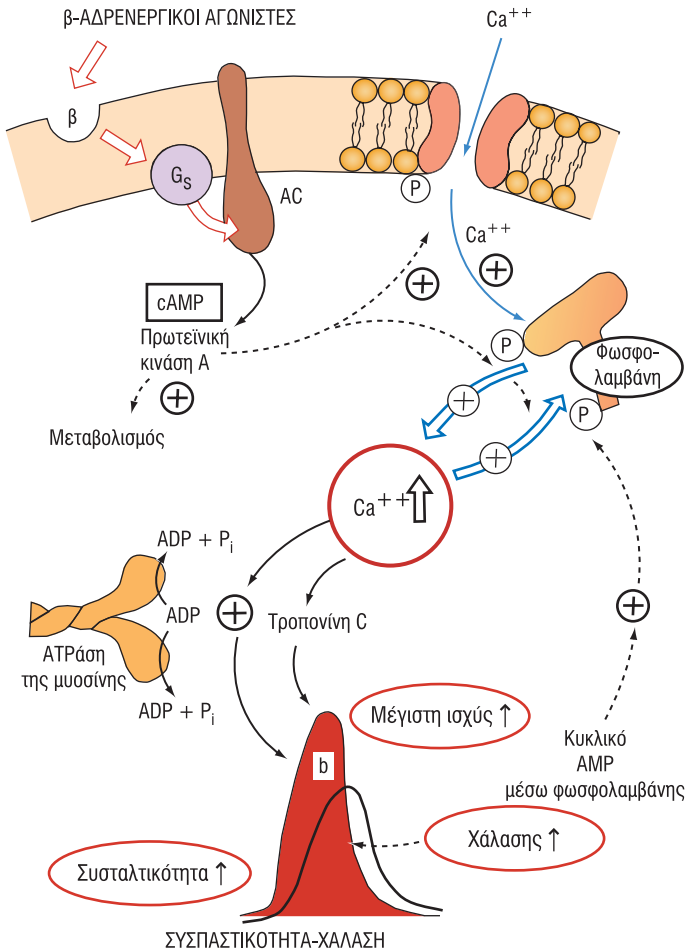
Κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής διέγερσης των β-αδρενεργικών υποδοχέων η αυξημένη συσταλτικότητα λόγω της μεγαλύτερης και ταχύτερης αύξησης του κυτταροπλασματικού ασβεστίου συνδέεται με αυξημένη διάσπαση του ATP από την ATPάση της μυοσίνης (Εικόνα1-2). Η αυξημένη ταχύτητα χάλασης συνδέεται με αυξημένη δραστηριότητα της SERCA-2, μιας αντλίας επαναπρόσληψης ασβεστίου από το κυτταρόπλασμα στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Έτσι η επαναπρόσληψη ασβεστίου αυξάνεται με αποτέλεσμα ένα πιο γρήγορο ρυθμό πτώσης του κυτταροπλασματικού ασβεστίου και γρηγορότερη χάλαση. Το αυξημένο κυκλικό AMP αυξάνει με τη σειρά του τη φωσφορυλίωση της τροπονίνης-I έτσι ώστε τα άκρα της ακτίνης και της μυοσίνης να αλληλεπιδρούν ταχύτερα. Το αποτέλεσμα όλων αυτών είναι η καρδιά η οποία έχει υποστεί αποκλεισμό των β-αδρενεργικών υποδοχέων δε θα συστέλλεται απλά με χαμηλότερη συχνότητα λόγω αναστολής των εκπολωτικών ρευμάτων στο φλεβόκομβο αλλά θα εμφανίζει και μειωμένη συσταλτικότητα και μειωμένο ρυθμό χάλασης. Μεταβολικά ο αποκλεισμός των β-υποδοχέων μεταστρέφει τον καρδιακό μυ από την κατανάλωση λιπαρών οξέων, οπότε και χρειάζεται περισσότερο οξυγόνο, στην κατανάλωση γλυκόζης οπότε και η κατανάλωση οξυγόνου είναι χαμηλότερη.⁴ Όλες αυτές οι ιδιότητες των β-αποκλειστών οι οποίες οδηγούν και σε *χαμηλότερη κατανάλωση οξυγόνου* έχουν ιδιαίτερη σημασία και στη θεραπεία της ισχαιμικής νόσου της καρδιάς. Αναστολή της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό μπορεί να εξηγήσει γιατί η αύξηση του σωματικού βάρους μπορεί να είναι παρενέργεια της μακροχρόνιας θεραπείας με β-αποκλειστές.

Μείωση των υποδοχέων (downregulation)

Στην καρδιακή ανεπάρκεια στους ανθρώπους οι μυοκαρδιακοί β-αδρενεργικοί υποδοχείς απαντούν στην παρατεταμένη και υπερβολική αδρενεργική διέγερση με μετανάστευση στο εσωτερικό του κυττάρου και μείωση του αριθμού τους, έτσι ώστε η β-αδρενεργική ινό-

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΤΩΝ Β-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ

Ορίε 2005



ΕΙΚΟΝΑ 1-2. Τα β-αδρενεργικά συστήματα σημάτων που εμπλέκονται στη θετική ινóτροπη και "λυσιτροπική" (αυξημένη ικανότητα χάλασης) δράση. Αυτά μπορούν να εξηγηθούν με αλλαγές στον κύκλο του ασβεστίου στον καρδιακό μυ. Όταν ο β-αδρενεργικός αγωνιστής αλληλεπιδρά με τον β-υποδοχέα, μια σειρά από αλλαγές προκαλούμενες από την G πρωτεΐνη οδηγούν σε ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης και σχηματισμό του 2^{ου} αγγελιοφόρου του κυκλικού AMP (*c*-AMP). Το τελευταίο δρα μέσω της πρωτεϊνικής κινάσης A ώστε να διεγερθεί ο μεταβολισμός και να φωσφορυλιωθεί ο διάλογος ιόντων ασβεστίου, αυξάνοντας την πιθανότητα διάνοιξης αυτού του καναλιού. Περισσότερα ιόντα ασβεστίου διέρχονται δια μέσου του σαρκειλημιατικού διαύλου. Έτσι ώστε να απελευθερωθούν περισσότερα ιόντα από το σαρκοπλασματικό δίκτυο. Με αυτό τον τρόπο το ενδοκυττάριο ασβέστιο αυξάνει το ρυθμό διάσπασης της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) σε διφωσφορική αδενοσίνη και ανόργανο φωσφόρο (P_i). Η αυξημένη δραστηριότητα της ATPάσης της μυοσίνης εξηγεί την αυξημένη συχνότητα συστολής, η οποία σε συνδυασμό με

τροπη απάντηση να ελαχιστοποιείται.⁵ Αυτή η "ενδογενής αντιαδρενεργική στρατηγική" μπορεί να θεωρηθεί ως ένας μηχανισμός αυτοπροστασίας δεδομένων των γνωστών ανεπιθύμητων παρενεργειών της υπερβολικής αδρενεργικής διέγερσης.⁵ Το πρώτο βήμα για τη μετακίνηση των β-υποδοχέων στο εσωτερικό των κυττάρων είναι η αυξημένη δραστηριότητα της *κινάσης των β-αδρενεργικών υποδοχέων* (β₁-ARK) σε απάντηση της υπερδραστηριότητας των β₁-αδρενεργικών αγωνιστών,⁶ όπως συμβαίνει σε προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια. Η β₁-ARK τότε φωσφορυλιώνει τον β₁-υποδοχέα, ο οποίος παρουσία της "β-αρρεστίνης" αποχωρίζεται από την G_s και μετακινείται στο εσωτερικό του κυττάρου. Εάν η β-διέγερση συνεχιστεί, τότε οι υποδοχείς που έχουν μεταναστεύσει στο εσωτερικό του κυττάρου μπορεί να καταστραφούν από τα λυσοσώματα με αληθινή μείωση της πυκνότητας των υποδοχέων (downregulation). Παρόλα αυτά ο όρος αυτός χρησιμοποιείται συχνά σε οποιοδήποτε στάδιο απώλειας της ευαισθησίας των υποδοχέων.

Η κλινική έκφραση της μείωσης των υποδοχέων μπορεί να παρατηρηθεί σε μακροχρόνια χορήγηση β-αγωνιστών ή σε σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ). Κατά τη διάρκεια συνεχιζόμενης χορήγησης του β-αγωνιστή δοβουταμίνη μπορεί να υπάρξει προοδευτική μείωση της θεραπευτικής του ικανότητας, φαινόμενο που ονομάζεται ταχυφυλαξία. Ο ρυθμός της μείωσης εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες συμπεριλαμβανόμενης της δόσης και του ρυθμού έγχυσης, της ηλικίας του ασθενούς και της προηγηθείσας μείωσης των β-υποδοχέων λόγω ΣΚΑ. Π.χ. το 1/3 της αιμοδυναμικής απάντησης στη χορήγηση δοβουταμίνης μπορεί να χαθεί ύστερα από 72 ώρες (βλ. Κεφάλαιο 6). Στη ΣΚΑ οι β₁-υποδοχείς είναι μειωμένοι λόγω των υψηλών επιπέδων των κυκλοφορουσών κατεχολαμινών, έτσι η απάντηση στη διέγερση των β₁-υποδοχέων είναι περιορισμένη.⁵ Οι β₂-υποδοχείς οι οποίοι δεν έχουν υποστεί μείωση, εμφανίζονται κατ' αναλογία αυξημένοι, παρότι εμφανίζουν κάποιες ατέλειες στους μηχανισμούς σύζευξης. Πρόσφατη αναγνώριση της διπλής οδού διέγερσης των β₂-υποδοχέων οδήγησε στην υπόθεση ότι στη ΣΚΑ η συνεχιζόμενη δραστηριότητα των β₂-υποδοχέων μπορεί να έχει ευνοϊκά αποτελέσματα, όπως προστασία από τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο και την απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων (βλ. παρακάτω σε αυτό το κεφάλαιο, Εικόνα 1-7).

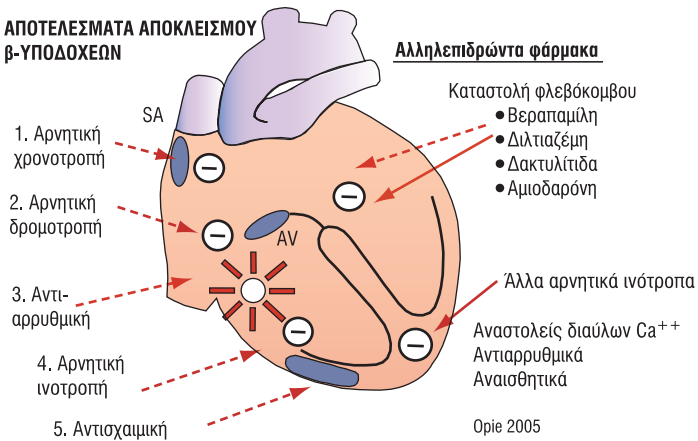
← αυξημένη δραστηριότητα της τροπονίνης C εξηγεί την αυξημένη μέγιστη δύναμη συστολής. Η μεγαλύτερη ταχύτητα χάλασης ("λυσιτροπική δράση") οφείλεται στη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης φωσφολαμβάνη (PL), η οποία καθορίζει το ρυθμό επαναπρόσληψης του ασβεστίου στο σαρκοπλασματικό δίκτυο. (© LH Opie, 2005).

Αύξηση των υποδοχέων (upregulation)

Αντίθετα, όταν οι β-υποδοχείς αποκλείονται χρονίως, όπως συμβαίνει σε συνεχιζόμενη θεραπεία με β-αποκλειστές, ο αριθμός των β-υποδοχέων αυξάνεται.⁷ Αυτή η αύξηση στον αριθμό των β-υποδοχέων μπορεί να εξηγήσει τα εντυπωσιακά αποτελέσματα του μακροχρόνιου β-αποκλεισμού στην καρδιακή ανεπάρκεια, με βελτίωση της συστολικής λειτουργίας της καρδιάς παρά τη βραχυχρόνια αρνητική ινότροπη δράση.⁵ Το αποτέλεσμα αυτό δεν εμφανίζεται στη θεραπεία με άλλα φάρμακα τα οποία μειώνουν τη θνητότητα στη ΣΚΑ, όπως είναι οι α-MEA.

ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΤΩΝ Β-ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

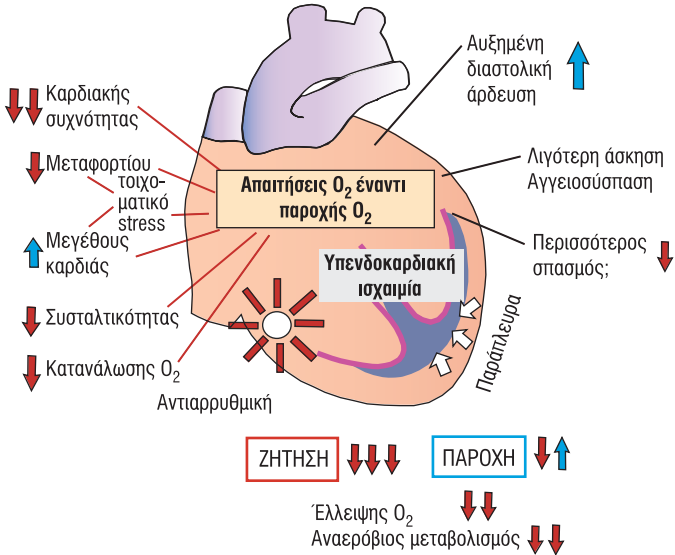
Οι αποκλειστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων σχεδιάστηκαν αρχικά (από τον τιμημένο με Nobel Sir James Black) με σκοπό να ανταγωνιστούν τις ανεπιθύμητες ενέργειες της αδρενεργικής διέγερσης. Η τελευταία, όπως ο ίδιος υποστήριζε, αυξάνει τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο και επιδεινώνει τη σπληθάγχη. Οι εργασίες του οδήγησαν στο σχεδιασμό της *προπρανολόλης*, του πρωτότυπου β-αποκλειστή. Αυτός απέδειξε ότι, μέσω του αποκλεισμού των β-υποδοχέων, τα φάρμακα αυτά θα μπορούσαν να προκαλέσουν τις γνωστές πλέον ανασταλτικές τους ιδιότητες στο φλεβόκομβο, το κολποκοιλιακό κόμβο καθώς και στη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου. Αυτές είναι η αρνητική χρονότροπη, δρομότροπη και ινότροπη δράση αντίστοιχα (Εικόνα 1-3). Από αυ-



ΕΙΚΟΝΑ 1-3. Επίδραση του β-αδρενεργικού αποκλεισμού στο φλεβόκομβο, τον κολποκοιλιακό κόμβο, το σύστημα αγωγής και το μυοκάρδιο. Μείζονες φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις φαίνονται στο δεξί μέρος της σελίδας. AV = κολποκοιλιακός κόμβος, SA = φλεβόκομβος. (© LH Orie, 2005).

ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΟΞΥΓΟΝΟΥ ΣΤΟ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ

Opie 2004



ΕΙΚΟΝΑ 1-4. Επίδραση του β-αποκλεισμού στην ισχαιμική καρδιά. Ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων έχει ευνοϊκή επίδραση στο ισχαιμικό μυοκάρδιο εκτός αν υπάρχει αγγειοσυσπαστική σπηθάγη στην οποία ο σπασμός μπορεί να προαχθεί σε ορισμένες περιπτώσεις. Υπάρχει πρόταση ότι ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων ελαττώνει τον οφειλόμενο σε άσκηση αγγειόσπασμο (© LH Opie, 2005).

τές η βραδυκαρδία και η αρνητική ινότροπη δράση σχετίζονται με το θεραπευτικό αποτέλεσμα στη σταθερή σπηθάγη, διότι προκαλούν μείωση των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο (Εικόνα 1-4). Η ανασταλτική δράση στο κολποκοιλιακό κόμβο είναι πολύ σημαντική στη θεραπεία των υπερκοιλιακών αρρυθμιών (βλ. Κεφάλαιο 8), ή όταν ο αποκλεισμός των β-υποδοχέων χρησιμοποιείται στον έλεγχο της κοιλιακής συχνότητας στην κολπική μαρμαρυγή.

Επιδράσεις στη στεφανιαία ροή και την αιμάτωση του μυοκαρδίου

Η αυξημένη διέγερση των β-υποδοχέων, όπως συμβαίνει στην άσκηση, οδηγεί σε διαστολή των στεφανιαίων αγγείων. Το σύστημα μετάδοσης του ερεθίσματος στον αγγειακό λείο μυ περιλαμβάνει το σχηματισμό κυκλικού AMP, αλλά παρά το ότι το τελευταίο αυξάνει το σαροπλασματικό ασβέστιο στα κύτταρα του καρδιακού μυός, παραδόξως μειώνει τα επίπεδα ενδοκυττάριου ασβεστίου στα λεία μυϊκά κύτταρα (βλ. Εικόνα 3-2). Έτσι, κατά τη διάρκεια

της άσκησης η καρδιά χτυπά γρηγορότερα και δυνατότερα ενώ η στεφανιαία ροή αυξάνεται, που είναι λογικός συνδυασμός. Αντίθετα, ο αποκλεισμός των β-υποδοχέων θα έπρεπε να έχει αγγειοσυσπαστική επίδραση στα στεφανιαία με αύξηση της στεφανιαίας αγγειακής αντίστασης. Παρόλα αυτά η μεγαλύτερη διαστολική περίοδος που οφείλεται στη μειωμένη καρδιακή συχνότητα στην άσκηση έχει ως αποτέλεσμα την καλύτερη αιμάτωση του μυοκαρδίου και συνολικά το αποτέλεσμα είναι θεραπευτικό.

Επιδράσεις στη συστηματική κυκλοφορία

Οι δράσεις των αποκλειστών των β-αδρενεργικών υποδοχέων εξηγούν γιατί τα φάρμακα αυτά έχουν αντιστηθαγχική δράση, όπως προβλέφθηκε από τους δημιουργούς τους. Η αντιϋπερτασική τους δράση είναι μέχρι τώρα λιγότερο καλά κατανοητή. Εκτός από κάποιους β-αποκλειστές με περιφερική αγγειοδιασταλτική δράση (βλ. αντίστοιχο κεφάλαιο), οι β-αποκλειστές αρχικά μειώνουν την καρδιακή παροχή στην ηρεμία κατά 20% με αντιρροπιστική αύξηση στις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις. Έτσι τις πρώτες 24 ώρες της θεραπείας η αρτηριακή πίεση παραμένει σταθερή. Οι περιφερικές αντιστάσεις αρχίζουν να πέφτουν 1-2 μέρες μετά και η αρτηριακή πίεση αρχίζει να μειώνεται σε απάντηση στη μειωμένη καρδιακή συχνότητα και παροχή. Επιπρόσθετοι αντιϋπερτασικοί μηχανισμοί μπορεί να είναι και οι ακόλουθοι: 1) αποκλεισμός των β-υποδοχέων στους τελικούς νευρώνες που ευοδώνουν την έκκριση νορεπινεφρίνης (προσυναπτικοί β-υποδοχείς), ο οποίος μειώνει ακόμη περισσότερο την αγγειοσύσπαση μέσω αδρενεργικής διέγερσης, 2) επίδραση στο κεντρικό νευρικό σύστημα με μείωση της έκκρισης ουσιών με αδρενεργική δράση, και 3) μειωμένη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης διότι οι β-υποδοχείς είναι μεσολαβητές στην έκκριση ρενίνης (το τελευταίο μπορεί να εξηγήσει μερικά το όφελος από τη θεραπεία με β-αποκλειστές στην καρδιακή ανεπάρκεια).

ΣΤΗΘΑΓΧΗ

Ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων μειώνει τις απαιτήσεις της καρδιάς σε οξυγόνο (Εικόνα 1-4) μειώνοντας το διπλό γινόμενο (καρδιακή συχνότητα επί αρτηριακή πίεση) και μειώνοντας την επαγόμενη από την άσκηση αύξηση της συσταλτικότητας. Από αυτές η πιο σημαντική και ευκολότερο να μετρηθεί είναι η μείωση της καρδιακής συχνότητας. Επιπρόσθετα μια παράμετρος η οποία συχνά παραβλέπεται είναι η αυξημένη ζήτηση σε οξυγόνο λόγω της διάτασης της αριστερής κοιλίας, έτσι κάθε συμπαρομαρτούσα ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας χρειάζεται ενεργό θεραπεία.

Όλοι οι β-αποκλειστές είναι δυναμικά εξίσου αποτελεσματικοί

στην αντιμετώπιση της στηθάγχης (Πίνακας 1-1), και η επιλογή συγκεκριμένου φαρμάκου δεν παίζει ιδιαίτερο ρόλο σε ασθενείς που δεν έχουν συνυπάρχουσες παθήσεις. Αλλά μια μειοψηφία ασθενών οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται σε κανένα β-αποκλειστή, εξαιτίας: 1) υποκείμενης σοβαρής στεφανιαίας νόσου, υπεύθυνης για στηθάγχη ακόμη και σε χαμηλά επίπεδα άσκησης και σε καρδιακή συχνότητα κάτω από 100 σφύξεις ανά λεπτό, ή 2) μιας παθολογικής αύξησης στην τελοδιαστολική πίεση λόγω έντονης αρνητικής ινότροπης δράσης και συνεπακόλουθης μείωσης στην υπενδοκαρδιακή αιματική ροή. Παρότι είναι σύνηθες η δόση του β-αποκλειστή να ρυθμίζεται ώστε να εξασφαλιστεί μια καρδιακή συχνότητα ηρεμίας 55-60 σφύξεις ανά λεπτό, σε ορισμένους ασθενείς συχνότητες κάτω από 50 σφύξεις ανά λεπτό μπορεί να είναι αποδεκτές με την προϋπόθεση ότι δεν προκαλείται κολποκοιλιακός αποκλεισμός και δεν εμφανίζονται συμπτώματα. Η μειωμένη καρδιακή συχνότητα αντικατοπτρίζει τη σχετική αύξηση του τόνου του παρασυμπαθητικού όσο μειώνεται η αδρενεργική διέγερση. Ένα μείζον όφελος είναι η περιορισμένη αύξηση της *καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια της άσκησης*, η οποία δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 100 σφύξεις ανά λεπτό σε ασθενείς με στηθάγχη. Στην περίπτωση των β-αποκλειστών με πρόσθετες αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες (βλ. παρακάτω), μπορεί να μην είναι δυνατό ή επιθυμητό να επιτυγχάνονται χαμηλές συχνότητες ηρεμίας, διότι η μείωση του μεταφορτίου παίζει σημαντικό ρόλο στη μείωση των αναγκών του μυοκαρδίου σε οξυγόνο. Πάντως οι β-αποκλειστές με πρόσθετες αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες δεν έχουν δοκιμαστεί καλά στη στηθάγχη, π.χ. η καρβεδιλόλη, η οποία είναι αυτή τη στιγμή ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος από τους β-αποκλειστές, έχει λάβει άδεια χρήσης για την αντιμετώπιση της στηθάγχης στο Ηνωμένο Βασίλειο αλλά όχι στις ΗΠΑ.

Συνδυασμένη αντι ισχαιμική αγωγή για τη θεραπεία της στηθάγχης

Οι β-αποκλειστές συνδυάζονται συχνά με νιτρώδη και αποκλειστές διαύλων ασβεστίου στη θεραπεία της στηθάγχης. Είναι σύνηθες να γίνεται έναρξη της θεραπείας με 2 παράγοντες, νιτρώδη με β-αποκλειστές ή αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, και εν συνεχεία να ακολουθείται τριπλή θεραπεία ενώ ο ασθενείς παρακολουθείται για την εμφάνιση τυχόν παρενεργειών, όπως η υπόταση. Ο μηχανισμός δράσης των τριών τύπων φαρμάκων είναι διαφορετικός και μπορεί να είναι αθροιστικός. Έτσι οι β-αποκλειστές δρουν κυρίως μειώνοντας τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, ενώ τα νιτρώδη διαστέλλουν τα παράπλευρα αγγεία της στεφανιαίας κυκλοφορίας και μειώνουν το προφορτίο (Εικόνα 2-1), και οι απο-

κλειστές διαύλων ασβεστίου προλαμβάνουν την προκαλούμενη από την άσκηση σύσπαση των στεφανιαίων και μειώνουν το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας. Οι β-αποκλειστές μπορούν να βελτιώσουν τη ροή αίματος στο μυοκάρδιο αυξάνοντας το χρόνο της ροής αίματος στα στεφανιαία κατά τη διάρκεια της διαστολής.

Άλλοι παράγοντες που συγχωρηγούνται στη στηθάγχη

Στο παρελθόν έμφαση δινόταν στην τριπλή αντι-ισχαιμική αγωγή με νιτρώδη, β-αποκλειστές και αποκλειστές διαύλων ασβεστίου. Παρότι τέτοιοι συνδυασμοί είναι ακόμη σημαντικοί, ιδίως σε ασθενείς στους οποίους η παρέμβαση με αγγειοπλαστική ή επέμβαση *by pass* δεν είναι εύκολη, σημασία δίνεται στο γεγονός ότι η στηθάγχη είναι κυρίως μια αγγειακή νόσος η οποία χρειάζεται ειδική θεραπεία σχεδιασμένη να παρέχει μακροχρόνια προστασία στα αγγεία. Οι ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων πρέπει να περιλαμβάνονται στη θεραπεία κάθε ασθενούς με στηθάγχη: 1) ασπιρίνη ή/και κλοπιδογρέλη ως αντιαιμοπεταλιακά, 2) στατίνες σε συνδυασμό με υπολιπιδαιμική δίαιτα με σκοπό τον περιορισμό της βλάβης των αγγείων που προάγεται από την υπερλιπιδαιμία, και 3) α-MEA, διαλέγοντας έναν ο οποίος έχει αποδείξει ότι προστατεύει από το έμφραγμα του μυοκαρδίου και στη δοσολογία η οποία έχει μελετηθεί (βλ. Κεφάλαιο 5).

Στηθάγχη Prinzmetal

Ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων θεωρείται αναποτελεσματικός ακόμη και βλαπτικός. Από την άλλη πλευρά υπάρχουν πολύ σημαντικές ενδείξεις για το όφελος από τη θεραπεία με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου η οποία είναι η καθιερωμένη. Στην περίπτωση των *στηθαγγικών κρίσεων που προκαλούνται στην άσκηση σε ασθενείς με στηθάγχη Prinzmetal*, μια μικρή προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη σε 20 ασθενείς έδειξε ότι η νιφεδιπίνη είναι αξιοσημείωτα πιο αποτελεσματική από την προπρανολόλη.⁸

Δυσανεξία στο ψύχος και στηθάγχη

Κατά την έκθεση σε έντονο ψύχος, η στηθάγχη προσπαθείας μπορεί να επέλθει ταχύτερα και ευκολότερα. Ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων με προπρανολόλη δεν ήταν εξίσου καλός με την αγγειοδιασταλτική θεραπεία με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου.⁹

Μικτή στηθάγχη (προσπάθειας και ηρεμίας)

Στο παρελθόν πολλά είχαν ειπωθεί για την υπόθεση ότι ο σπα-

σμός των στεφανιαίων συμβάλλει στη συμπτωματολογία της "μικτής" στηθάγχης στην οποία εκτός από τη συνηθέστερη στηθάγχη προσπαθείας εμφανίζεται και στηθάγχη στην ηρεμία. Παρόλα αυτά 2 μελέτες δείχνουν ότι ο αποκλεισμός των β-υποδοχέων παραμένει η καλύτερη θεραπεία.

Σιωπηρή ισχαιμία του μυοκαρδίου

Αυξημένη έμφαση δίνεται στη σημασία της σιωπηρής ισχαιμίας του μυοκαρδίου σε ασθενείς με στηθάγχη. Επεισόδια σιωπηρής ισχαιμίας όπως καταγράφονται σε συνεχείς καταγραφές ΗΚΓ, μπορεί να προκληθούν από ελάχιστες αυξήσεις της καρδιακής συχνότητας, εξηγώντας γιατί οι β-αποκλειστές είναι τόσο αποτελεσματικοί στη μείωση της συχνότητας και του αριθμού των επεισοδίων σιωπηρής ισχαιμίας. Σε ασθενείς με ήπια ή καθόλου στηθαγικά ενοχλήματα, η ατενολόλη χορηγούμενη για 1 χρόνο μείωσε τα νέα συμβάματα (επιδείνωση στηθάγχης, ανάγκη επανααγγείωσης) και μείωσε τα συνδυασμένα τελικά σημεία.¹⁰

Απόσυρση των β-αδρενεργικών αποκλειστών

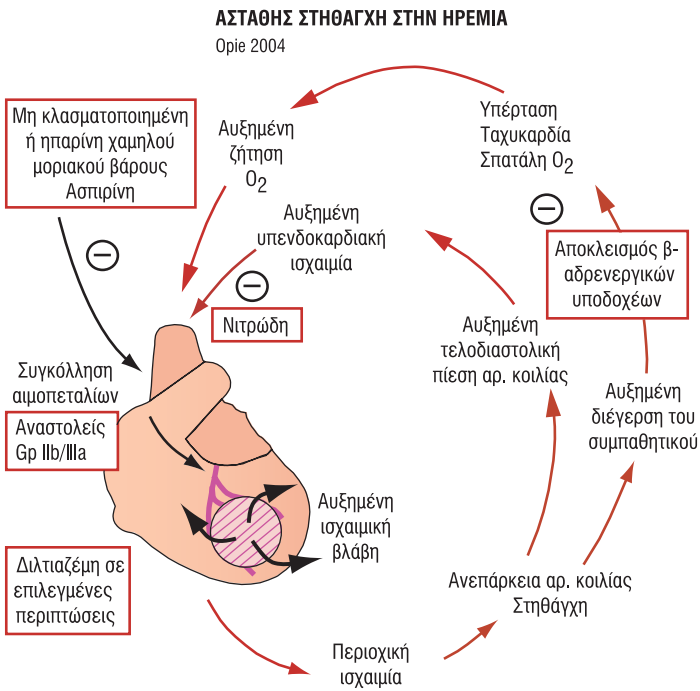
Η χρόνια θεραπεία με β-αδρενεργικούς αποκλειστές αυξάνει την πυκνότητα των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Όταν οι αναστολείς των β-αδρενεργικών υποδοχέων αποσυρθούν απότομα από την αγωγή του ασθενούς, η στηθάγχη μπορεί να ενταθεί, καταλήγοντας μερικές φορές σε έμφραγμα του μυοκαρδίου. Θεραπεία του "συνδρόμου απόσυρσης" είναι η επαναχορήγηση ενός β-αδρενεργικού αποκλειστή.

ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Ο όρος οξέα στεφανιαία σύνδρομα είναι ένας γενικός όρος που περιλαμβάνει την ασταθή στηθάγχη και άλλες κλινικές οντότητες στις οποίες η θεραπεία εξαρτάται από τη διαστρωμάτωση κινδύνου. (βλ. Εικόνα 11-3). Διάσχιση της πλάκας στο τοίχωμα της στεφανιαίας αρτηρίας με μερική θρόμβωση του αυλού της στεφανιαίας αρτηρίας ή προσκόλληση αιμοπεταλίων στο σημείο της βλάβης στο ενδοθήλιο είναι τα κύρια παθολογοανατομικά ευρήματα. Επείγουσα αντιθρομβωτική αγωγή με ηπαρίνη και ασπιρίνη είναι η βασική θεραπεία. Πλέον ο πρώιμος αποκλεισμός των υποδοχέων GPIIb/IIIa των αιμοπεταλίων χρησιμοποιείται στους ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. Εικόνα 9-5). Σε αυτούς τους ασθενείς είναι συχνή η πρώιμη στεφανιογραφία η οποία συχνά οδηγεί σε αγγειοπλαστική με χρήση επικαλυμμένων ενδοστεφανιαίων προθέσεων (drug eluting stents) ή σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.

Ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων είναι μέρος

της τετραπλής ιδανικής ενδονοσοκομειακής αγωγής, με τους υπόλοιπους 3 παράγοντες να είναι οι στατίνες, οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Ο συνδυασμός αυτών των παραγόντων εξασφαλίζει μείωση της θνητότητας των ασθενών που τον λαμβάνουν κατά 90% σε σχέση με αυτούς που δε λαμβάνουν κανένα από αυτούς τους παράγοντες.¹¹ Ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων ξεκινά νωρίς, ιδίως σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και καρδιακή συχνότητα, με σκοπό να μειώσει τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο και να περιορίσει την ισχαιμία (Εικόνα 1-5). Το μείζον επιχείρημα για τον πρώιμο α-



ΕΙΚΟΝΑ 1-5. Υποθετικοί μηχανισμοί για την ασταθή στηθάγχη στην ηρεμία και προτεινόμενη θεραπεία. Αυξημένη έμφαση δίνεται στο ρόλο των αντιθρομβωτικών και των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων όπως είναι οι αναστολείς IIb/IIIa των αιμοπεταλίων. Ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμος όταν υπάρχει διέγερση του συμπαθητικού με συνοδό αύξηση της ΑΠ και της καρδιακής συχνότητας. Όσον αφορά τους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου αυτοί πρέπει να διαχωριστούν. Η διυδριπιδίνη, ένας αποκλειστής διαύλων ασβεστίου μπορεί να χρησιμοποιηθεί από του στόματος ή ενδοφλεβίως. Οι διυδροπυριδίνες, όπως είναι η νιφεδιπίνη ή η αμιλοδιπίνη πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και μόνο μαζί με έναν αποκλειστή β-υποδοχέων. *LMWH* = Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. (© LH Opie, 2005).

ποκλεισμό των β-αδρενεργικών υποδοχέων είναι το επαπειλούμενο έμφραγμα στο οποίο μπορεί να εξελιχθεί η ασταθής στηθάγχη και το οποίο χάρη στον πρώιμο αποκλεισμό των β-υποδοχέων μπορεί τελικά να μην γίνει εμφανές.¹² Λογικά, όσο χαμηλότερη είναι η καρδιακή συχνότητα τόσο μικρότερος είναι ο κίνδυνος για την εμφάνιση ισχαιμίας. Τα αντικειμενικά στοιχεία τα οποία είναι διαθέσιμα αυτή τη στιγμή και τα οποία υποστηρίζουν τη χρήση των β-αποκλειστών στην ασταθή στηθάγχη περιορίζονται σε οριακά αποτελέσματα από μια μελέτη που συνέκρινε τους β-αποκλειστές με placebo,¹³ και νεότερα έμμεσα στοιχεία από τη μελέτη για την τετραπλή θεραπεία.¹¹

ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

Πρώιμα στάδια του οξέος εμφράγματος

Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση 35 μελετών, σε OEM (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου), η πρώιμη χορήγηση β-αποκλειστών, όταν δεν υπάρχουν σαφείς κλινικές αντενδείξεις, έχει απογοητευτικά μικρή επίδραση στη θνητότητα.¹⁴ Επιπλέον, η στρατηγική της επείγουσας επαναγγείωσης (μέσα στις πρώτες ώρες από την έναρξη του εμφράγματος) με αγγειοπλαστική ή με θρομβολυτικούς παράγοντες έχει επισκιάσει τα πιθανά οφέλη από την πρώιμη ενδοφλέβια χορήγηση των β-αποκλειστών για την αποφυγή των ανεπιθύμητων δράσεων των κατεχολαμινών που απελευθερώνονται στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Δεν υπάρχουν ικανοποιητικά στοιχεία από κλινικές μελέτες για την πρώιμη χορήγηση των β-αποκλειστών στη εποχή των θρομβολυτικών. Λογικά, η χρήση των β-αποκλειστών πρέπει να είναι πιο χρήσιμη όταν υπάρχει συνεχιζόμενος πόνος,¹⁵ απρόσφορη ταχυκαρδία, υπέρταση ή αστάθεια του κοιλιακού ρυθμού.¹⁶ Στους υπόλοιπους, η πρώιμη χρήση των β-αποκλειστών έχει περιορισμένη χρησιμότητα,¹⁴ ιδίως επειδή είναι πιο εύκολο να εισαχθούν αργότερα στην αγωγή του ασθενούς, όταν η αιμοδυναμική του κατάσταση θα έχει σταθεροποιηθεί. Συνολικά, ενδοφλέβιος β-αποκλειστής χρησιμοποιείται στο 10% περίπου των ασθενών.¹⁷ Στις ΗΠΑ, η μετοπρολόλη και η ατενολόλη είναι οι μόνοι β-αποκλειστές που έχουν πάρει έγκριση για χρήση ενδοφλεβίως στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Πλεονεκτήματα του μετεμφραγματικού β- αποκλεισμού

Στη μετεμφραγματική περίοδο οι β-αποκλειστές έχουν μειώσει τη θνητότητα κατά 23% σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών,¹⁴ και 35-40% σε μελέτες παρατήρησης σε ένα φάσμα ασθενών που περιλαμβάνει και διαβητικούς ασθενείς.¹⁸ Η τιμολόλη, η προ-

πρανολόλη, η ατενολόλη είναι αποτελεσματικές και έχουν λάβει άδεια για αυτό το σκοπό. Η μετοπρολόλη έχει εξαιρετικά στοιχεία για τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητά της.¹⁹ Η καρβεδιλόλη είναι ο μοναδικός β-αποκλειστής που έχει χρησιμοποιηθεί στην εποχή της θρομβόλυσης και σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης.¹⁷ Η δυσλειτουργία της αρ. κοιλίας ήταν η προϋπόθεση εισόδου των ασθενών στη μελέτη, η δόση της καρβεδιλόλης αυξάνονταν σταδιακά, και η θνητότητα απ' όλα τα αίτια μειώθηκε. Οι μηχανισμοί οι οποίοι σχετίζονται με τη μείωση της θνητότητας είναι πολλαπλοί και περιλαμβάνουν μείωση των κοιλιακών ταχυκαρδιών²⁰ και μείωση των επανεμφραγμάτων.¹⁷ Οι β-αποκλειστές με μερική δράση αγωνιστή είναι σχετικά ανενεργοί, πιθανώς λόγω υψηλότερων καρδιακών συχνοτήτων.

Τα μόνα σημαντικά ερωτηματικά είναι: 1) Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου ωφελούνται πραγματικά από τον αποκλεισμό των β-αδρενεργικών υποδοχέων; Ασθενείς με εμφράγματα nonQ, υψηλό κλάσμα εξώθησης, φυσιολογικές τιμές κρεατινίνης, και φυσιολογικές τιμές συστολικής ΑΠ επωφελούνται από τον αποκλεισμό των αναστολέων των β-αδρενεργικών υποδοχέων.¹⁸ 2) Πότε πρέπει να ξεκινάει ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων; Ο χρόνος έναρξης δεν είναι απόλυτα καθορισμένος, και καθώς τα στοιχεία για άμεσο αποκλεισμό των β-αδρενεργικών υποδοχέων δεν είναι ιδιαίτερα ισχυρά,¹⁴ η από του στόματος χορήγηση πρέπει να ξεκινάει όταν το επιτρέπει όταν η κατάσταση του ασθενούς, π.χ. από την 3η μέρα και μετά,¹⁷ ή ακόμα αργότερα, περίπου 1-3 εβδομάδες μετά το έμφραγμα. 3) Για πόσο καιρό θα πρέπει να συνεχίζεται ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων; Έχοντας κατά νου τον κίνδυνο της απόσυρσης των β-αποκλειστών σε ασθενείς με στηθάγχη, πολλοί κλινικοί συνεχίζουν τη χορήγηση β-αποκλειστών επί μακρόν από τη στιγμή που έχει επιτευχθεί καλό αποτέλεσμα από τη χρήση τους. Το όφελος για ασθενείς υψηλού κινδύνου (ηλικιωμένοι, ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης) αυξήθηκε προοδευτικά μέσα σε 24 μήνες.¹⁸

Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου οι οποίοι προβλέπεται να αποκομίσουν το μεγαλύτερο όφελος είναι αυτοί που θεωρητικά έχουν αντενδείξεις για τη λήψη β-αποκλειστών.¹⁸ Παρότι η ΣΚΑ θεωρούνταν παλαιότερα αντένδειξη για λήψη β-αποκλειστών, οι μετεμφραγματικοί ασθενείς με ΣΚΑ ωφελήθηκαν περισσότερο από τους υπόλοιπους από τον αποκλεισμό των β-αδρενεργικών υποδοχέων.¹⁸ Σήμερα αυτή η κατηγορία ασθενών πρέπει να λαμβάνει έναν β-αποκλειστή, με προσεκτικά αυξανόμενες δόσεις καρβεδιλόλης, μετοπρολόλης ή βισοπρολόλης. Η μελέτη SAVE²¹ έδειξε ότι η δράση των α-MEA και β-αποκλειστών είναι προσθετική στη μείωση της θνητότητας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

ου, τουλάχιστο σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Το όφελος στη μείωση της θνητότητας από την προσθήκη β-αποκλειστών σε θεραπεία με α-ΜΕΑ ήταν 23-40%.^{17,18} Συγχωρήγηση ασπιρίνης ή αποκλειστών διαύλων ασβεστίου δε μειώνει το όφελος από τον αποκλεισμό των β-αδρενεργικών υποδοχέων μετεμφραγματικά.

Παρά όλα αυτά τα σημαντικά στοιχεία, και παρά τις συχνές συστάσεις, οι β-αποκλειστές *χρησιμοποιούνται λιγότερο από όσο πρέπει σε μετεμφραγματικούς ασθενείς*, με αποτέλεσμα πολλές ανθρώπινες ζωές να έχουν χαθεί. Μακροπρόθεσμα 42 ασθενείς πρέπει να λάβουν θεραπεία για 2 χρόνια για να αποφευχθεί 1 θάνατος, το οποίο είναι ευνοϊκός αριθμός σε σχέση με άλλες θεραπείες.¹⁴

ΕΛΛΕΙΨΗ ΑΠΟ ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗ ΣΤΗΘΑΓΧΗ

Σαφείς ενδείξεις για μείωση της θνητότητας μετά από έμφραγμα με τη χρήση β-αποκλειστών οδήγησε στο συμπέρασμα ότι αυτή η θεραπεία μπορεί επίσης να βελτιώσει την έκβαση στη στηθάγχη προσπαθείας και την ασταθή στηθάγχη. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν πειστικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα των β-αποκλειστών σ' αυτές τις περιπτώσεις. Στην ασταθή στηθάγχη, τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα της μετοπρολόλης ήταν οριακά.¹³ Στη στηθάγχη προσπαθείας, η μετα-ανάλυση 90 μελετών έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των β-αποκλειστών και των αποκλειστών διαύλων ασβεστίου ήταν παρόμοια, αλλά οι β-αποκλειστές ήταν καλύτερα ανεκτοί.²² Το πιθανό όφελος του β-αποκλεισμού αυτού καθ' εαυτού στα κλινικά συμβάματα στη σιωπηρή ισχαιμία με ήπια ή καθόλου στηθάγχη καθορίστηκε από τη μελέτη ASSIST¹⁰ στην οποία η ατενολόλη έδειξε αυξημένη επιβίωση χωρίς συμβάματα στον 1 χρόνο. Στην πραγματικότητα μείζονα συμβάματα, όπως ο θάνατος, το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή η ασταθής στηθάγχη δε μειώθηκαν, πιθανώς διότι η μελέτη ήταν μειωμένης ισχύος.

ΟΙ Β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Οι β-αποκλειστές δε συνιστώνται πλέον ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την υπέρταση από το Joint National Council των ΗΠΑ, αλλά παραμένουν ως φάρμακα 2^{ης} επιλογής μετά τα διουρητικά (βλ. Κεφάλαιο 7). Αυτή τη στιγμή το JNC7 αναφέρει τις ακόλουθες ενδείξεις ως "υποχρεωτικές" για τη χρήση των β-αποκλειστών στην ΑΥ (αρτηριακή υπέρταση): καρδιακή ανεπάρκεια, ΣΔ (σακχαρώδης διαβήτης), ΑΥ μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και υψηλός κίνδυνος για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου.²³ Οι Ευρωπαϊκές

κατευθυντήριες οδηγίες τίθενται υπέρ της χρήσης β-αποκλειστών σε συνυπάρχουσα στηθάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια, ταχυαρρυθμίες καθώς και μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.²⁴ Ο ακριβής μηχανισμός της μείωσης της ΑΠ με τη χρήση των β-αποκλειστών παραμένει ένα ανοιχτό ερώτημα. Η μείωση στην καρδιακή παροχή και η όψιμη μείωση στις περιφερικές αντιστάσεις (μετά από μια αρχική αύξηση) είναι σημαντικές. Αναστολή της απελευθέρωσης της ρενίνης μπορεί να συμβάλλει, ιδίως στην εμφάνιση όψιμης αγγειοδιαστολής. Από το μεγάλο αριθμό των β-αποκλειστών που είναι σήμερα διαθέσιμοι, όλοι είναι αντιυπερτασικοί παράγοντες αλλά λίγοι είναι το αντικείμενο μελετών αποτελεσματικότητας.²⁵

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Σε κάποιες υποκατηγορίες ασθενών, όπως είναι οι ηλικιωμένοι, ιδίως αυτοί με υπερτροφία αριστερής κοιλίας, συγκριτικές μελέτες δείχνουν καλύτερα αποτελέσματα με άλλους παράγοντες, όπως τα διουρητικά²⁶ και τον αποκλειστή των υποδοχέων 1 της αγγειοτασίνης II (AT1 αποκλειστή) λοσαρτάνη.²⁷ Μια πιθανή απάντηση είναι ότι σε ίσες πιέσεις στη βραχιόνιο ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων μειώνει την κεντρική αορτική πίεση λιγότερο από άλλους παράγοντες.²⁸

Μαύροι ασθενείς

Σε ηλικιωμένους μαύρους ασθενείς, η ατενολόλη είναι οριακά πιο αποτελεσματική από το placebo.²⁹ Αντίθετα απ' ότι αναμενόταν, σε νεότερους μαύρους ασθενείς (ηλικία <60), η ατενολόλη ήταν ο δεύτερος πιο αποτελεσματικός παράγοντας μετά τη διλτιαζέμη, και πιο αποτελεσματικός από το διουρητικό υδροχλωροθειαζίδη.²⁹ Έτσι, παρότι ο β-αποκλεισμός θεωρείται γενικά αποτελεσματικός σε θεραπεία στους μαύρους ασθενείς, αυτό θα πρέπει να περιορίζεται μόνο στους ασθενείς άνω των 60 ετών.

Διαβητικοί υπερτασικοί ασθενείς

Στην 9ετή μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο, μείωση της μέσης ΑΠ σε 144/82 mmHg είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση των μακρο-αγγειακών τελικών σημείων.³⁰ Η θεραπεία με ατενολόλη δεν έδειξε μεγάλες διαφορές από τη θεραπεία με καπτοπρίλη, παρότι άτομα που ελάμβαναν β-αποκλειστή κέρδισαν βάρος και χρειαζόντουσαν πρόσθετη υπογλυκαιμική αγωγή για τον έλεγχο του σακχάρου του αίματος.³¹ Στην πράξη, για την επίτευξη των νέων χαμηλότερων στόχων ρύθμισης της ΑΠ σε διαβητικούς ασθενείς, δηλαδή μέση ΑΠ 130/80 mmHg²³ συνήθως θα χρειαστεί μια πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή, συχνά με ένα διουρητικό και έναν αναστολέα διαύλων ασβεστίου εκτός από ένα β-αποκλειστή και έναν α-MEA.