



Καρδιακή ανεπάρκεια

Δημήτρης Φαρμάκης
Καρδιολόγος
Α' Παθολογική Κλινική
ΕΚΠΑ

Ο ρ ι σ μ ό ς Κ Α

- “A condition in which the heart fails to discharge its contents adequately”

Thomas Lewis, 1933

- “A state in which the heart fails to maintain an adequate circulation for the needs of the body despite a satisfactory filling pressure”

Paul Wood, 1950

Ο ρ ι σ μ ό ς Κ Α

- *“A pathophysiological state in which an abnormality of cardiac function is responsible for the failure of the heart to pump blood at a rate commensurate with the requirements of the metabolizing tissues”*

Eugene Braunwald, 1980

- *“A clinical syndrome caused by an abnormality of the heart and recognized by a characteristic pattern of haemodynamic, renal, neural and hormonal responses”*

Philip Poole-Wilson, 1985

Ο ρ ι σ μ ό ς Κ Α – Α C C / Α Η Α

- Σύμπλοκο κλινικό σύνδρομο που προκαλείται από οποιαδήποτε δομική ή λειτουργική ανωμαλία της καρδιάς η οποία επηρεάζει την ικανότητα των κοιλιών να πληρούνται με αίμα ή να εξωθούν αίμα.

Ο ρ ι σ μ ό ς

Κ λ ι ν ι κ ό σ ύ ν δ ρ ο μ ο μ ε :

1. Τυπικά συμπτώματα ΚΑ

δύσπνοια, οίδημα σφυρών,
κόπωση-αδυναμία

2. Τυπικά σημεία ΚΑ

ταχυκαρδία, ταχύπνοια,
υγροίρόγχοι, πλευριτική
συλλογή,

διάταση σφαγιτίδων,
περιφερικό οίδημα,
ηπατομεγαλία

3. Αντικειμενικά ευρήματα

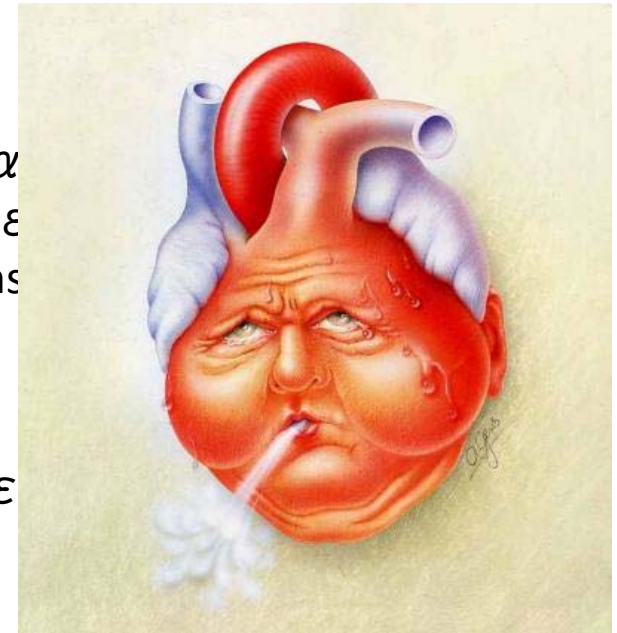
δομική ή λειτουργική

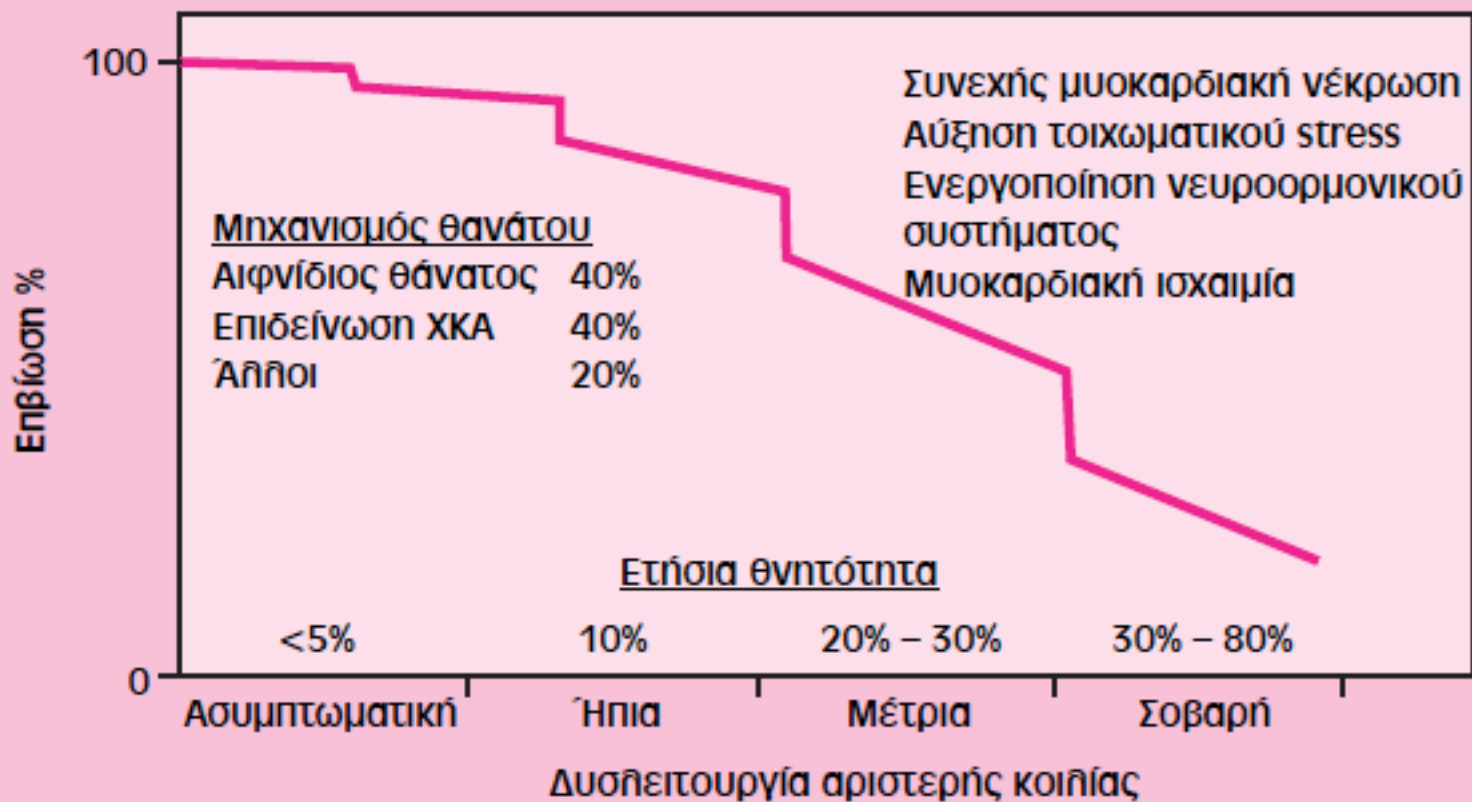
Επιδημιολογία

- Συχνότητα:
 - 2% γενικού πληθυσμού
 - 10% >65 έτη
 - Πρώτη αιτία νοσηλείας >65 έτη
- Πρόγνωση:
 - Θνητότητα 50% στα 5 έτη

Οξεία ΚΑ:

 - 5% ενδονοσοκ. θνητότητα
 - 15% θνητότητα στους 3 μήνες
 - 30% επανεισαγωγή in 2-3 months
- Κόστος:
 - 2% συνολικού κόστους Υγείας
 - 39 δις\$/έτος (ΗΠΑ)





Αίτια

- Στεφανιαία νόσος (60-70%)
- Αρτηριακή υπέρταση
- Βαλβιδοπάθειες
- Ιοί-μικρόβια
(μυοκαρδίτιδα)
- Τοξικοί παράγοντες
(αλκοόλ, φάρμακα)
- Πρωτοπαθείς
μυοκαρδιοπάθειες-
Γενετικές ανωμαλίες

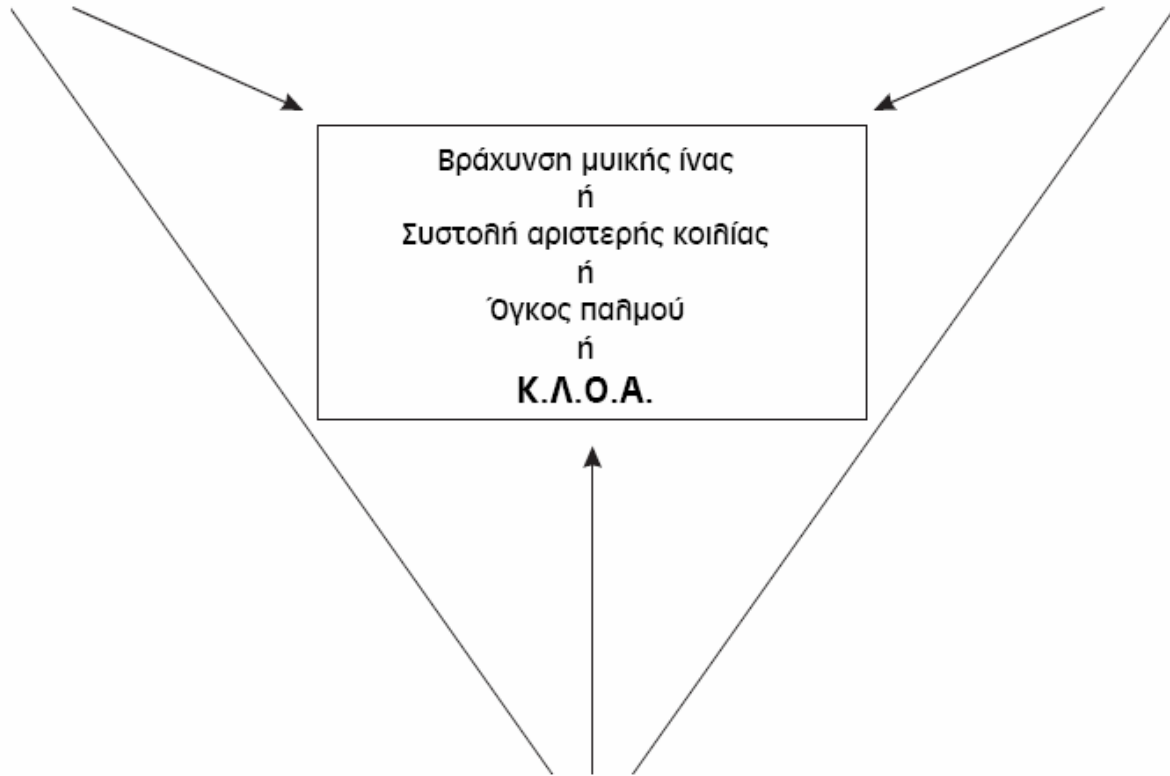
Παθολογία

ΠΡΟΦΟΡΤΙΟ

ΣΥΣΠΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

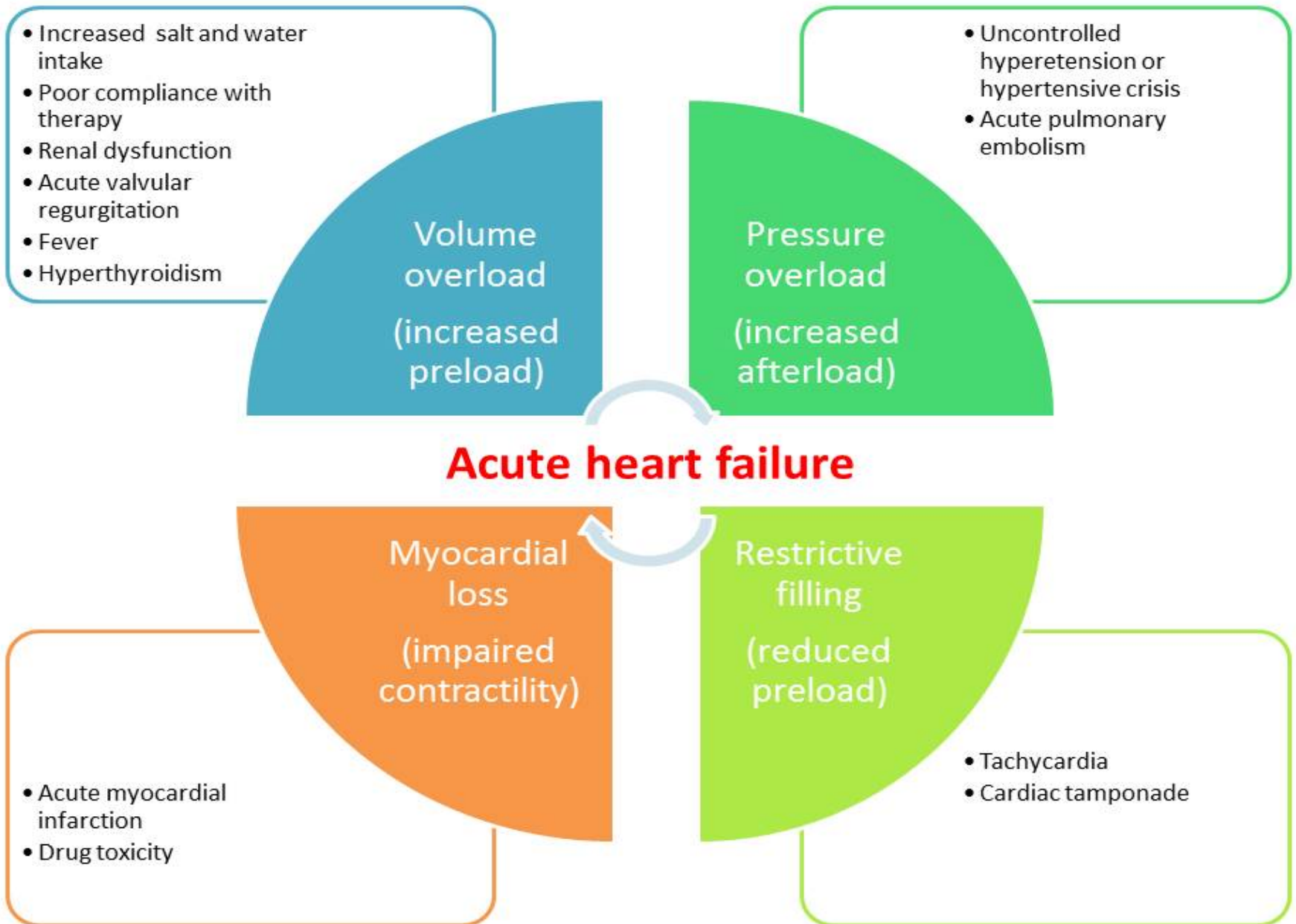
Βράχυνση μυϊκής ίνας
ή
Συστολή αριστερής κοιλίας
ή
Όγκος παλμού
ή
Κ.Λ.Ο.Α.

ΜΕΤΑΦΟΡΤΙΟ



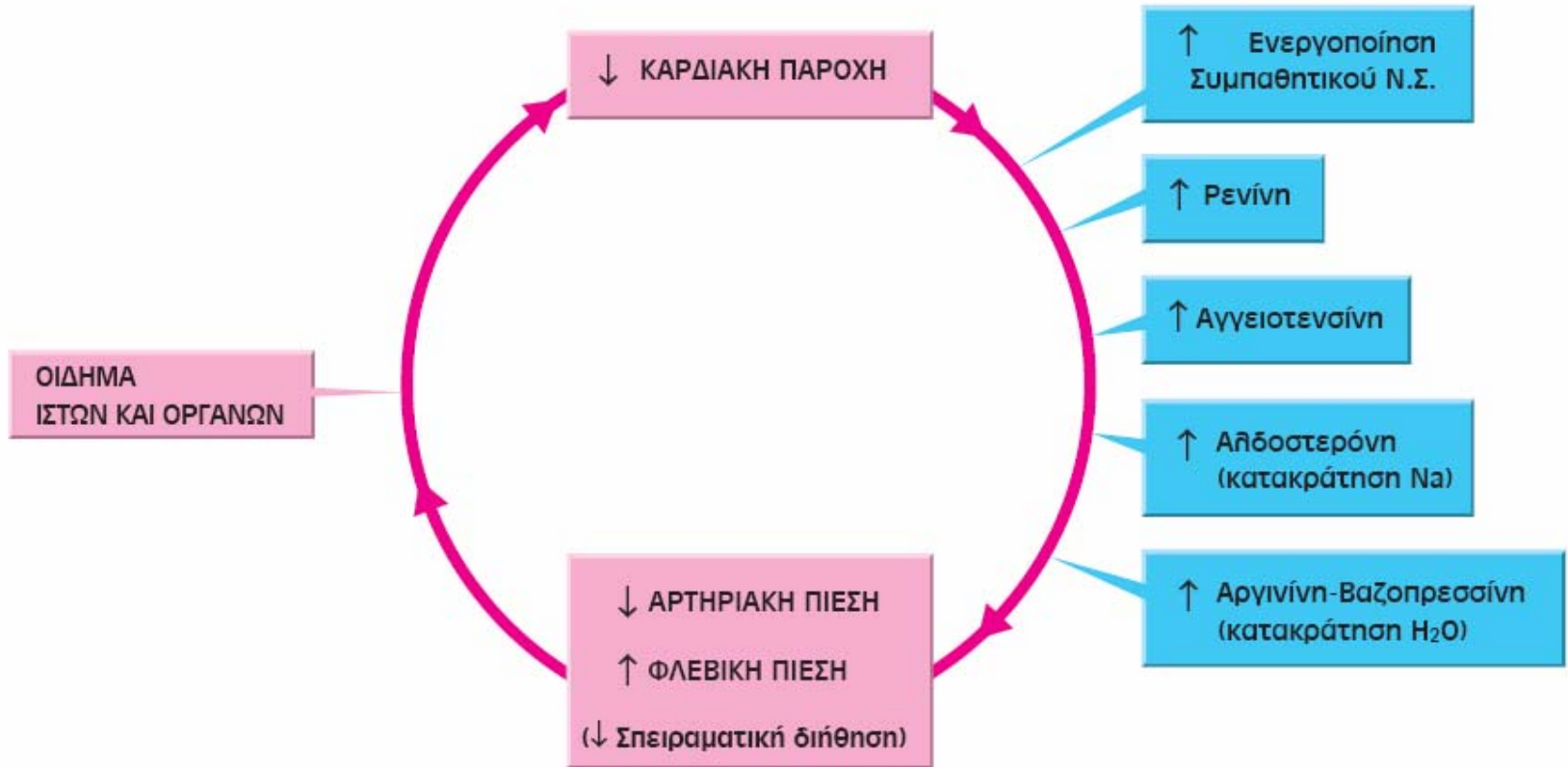
Παθολογία κοίμηχανισμοί

1. Φόρτιση με όγκο:
Ανεπάρκειες βαλβίδων, υψηλή
ΚΠ
2. Φόρτιση με πίεση: Υπέρταση,
στενώσεις βαλβίδων
3. Απώλεια μυοκαρδιακών
κυττάρων: ΟΕΜ, τοξικοί και
λοιμώδεις παράγοντες
4. Περιορισμός στην πλήρωση:
Περικαρδιακές παθήσεις,
ταχυαρρυθμία

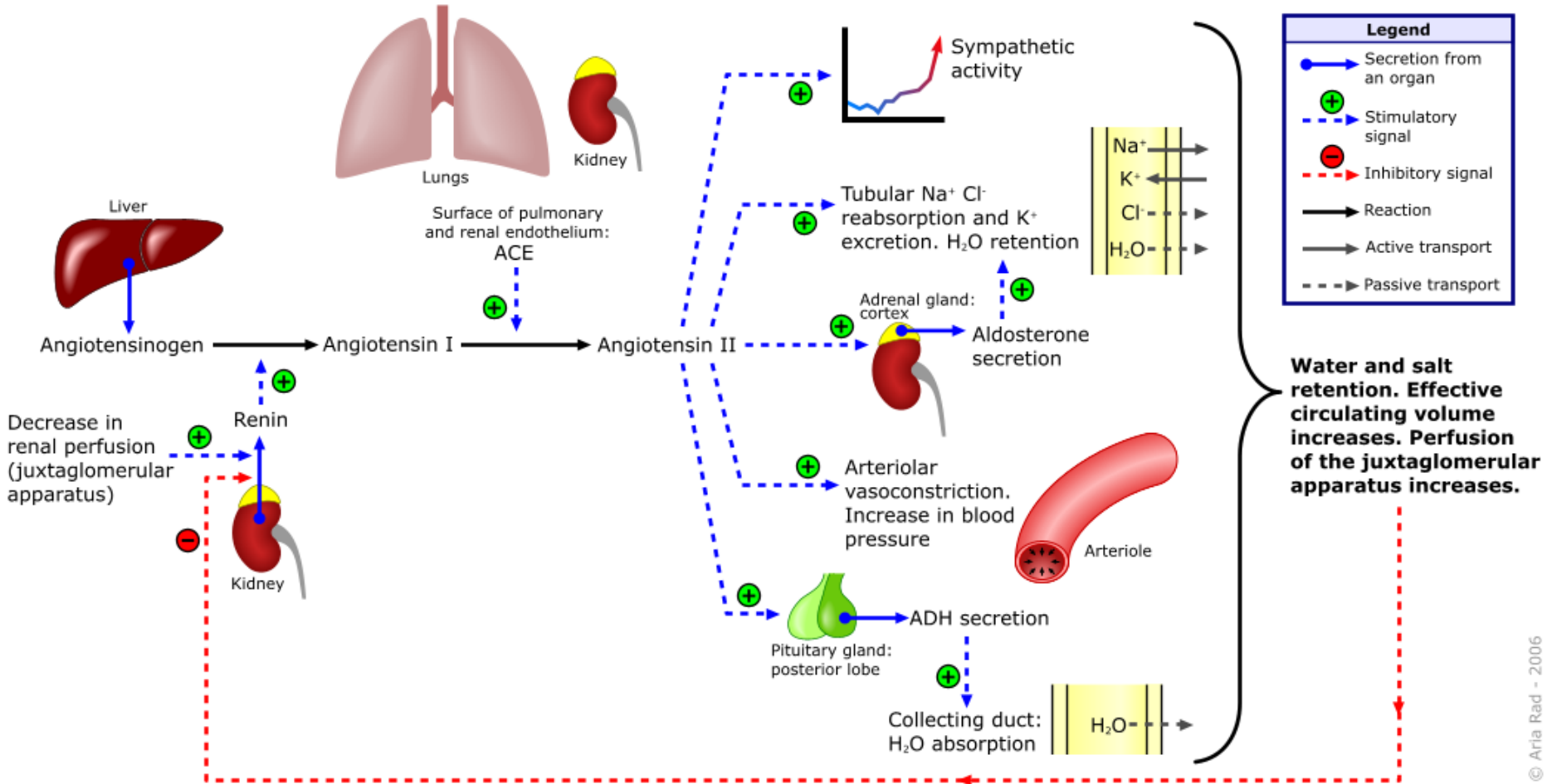


Παθολογικές μεταβολές

1. Αιμοδυναμικές
 - ελάττωση καρδιακής παροχής
2. Νευροορμονικές
 - κινητοποίηση SNS, RAAS, AVP
3. Κυτταρικές
 - υποδοχείς, διαχείριση Ca, παραγωγή ενέργεια, συσταλτές πρωτεΐνες, απόπτωση
4. Δομικές



Renin-angiotensin-aldosterone system



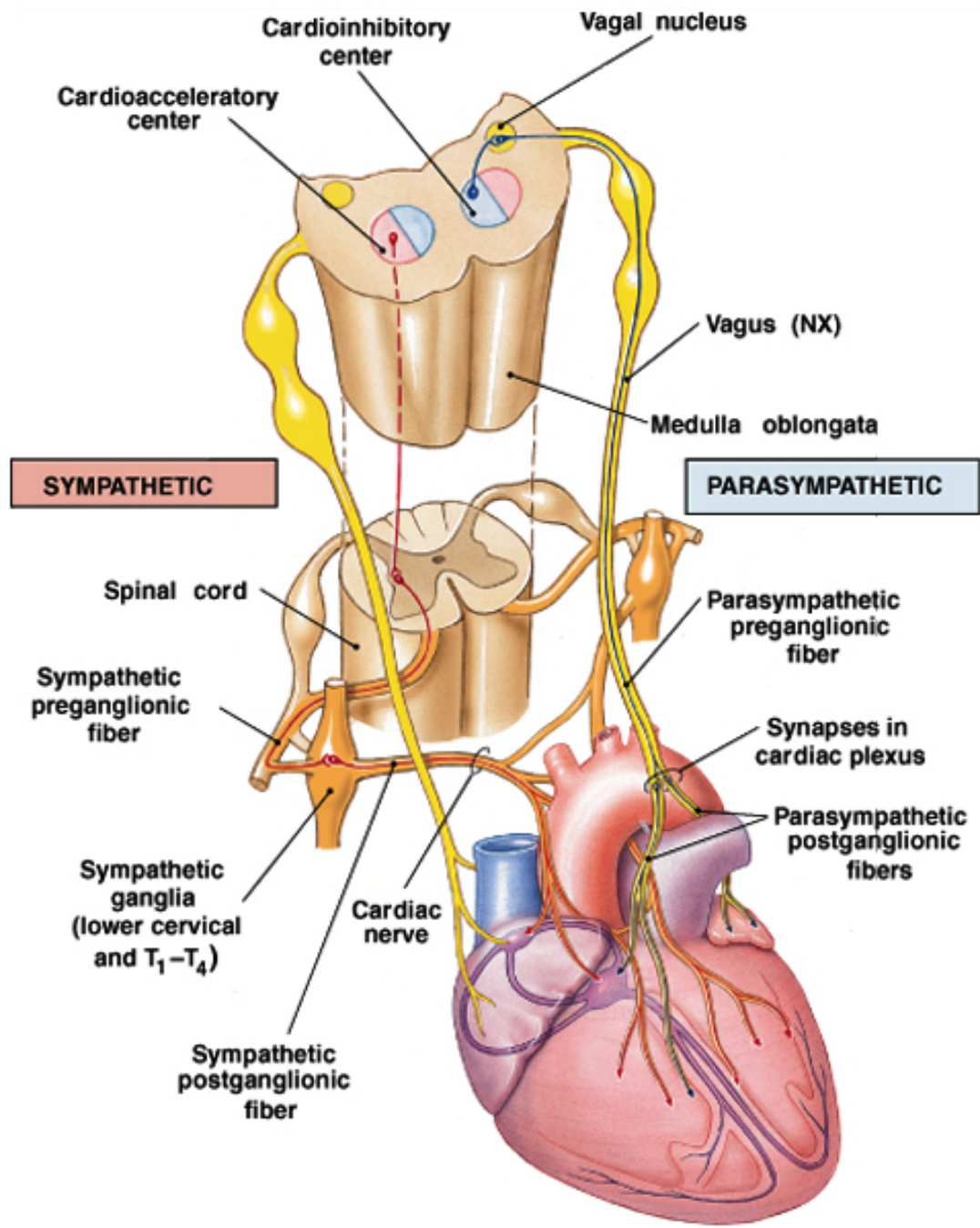
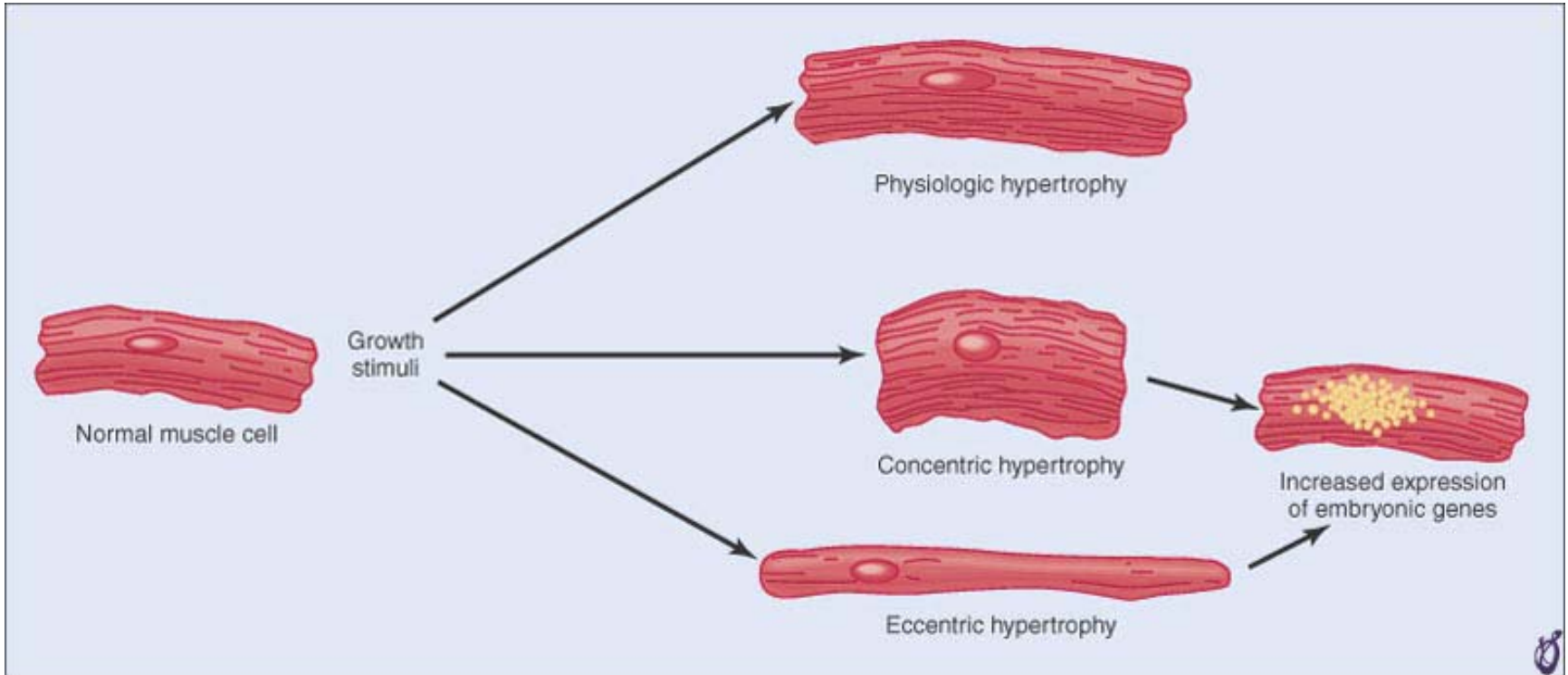


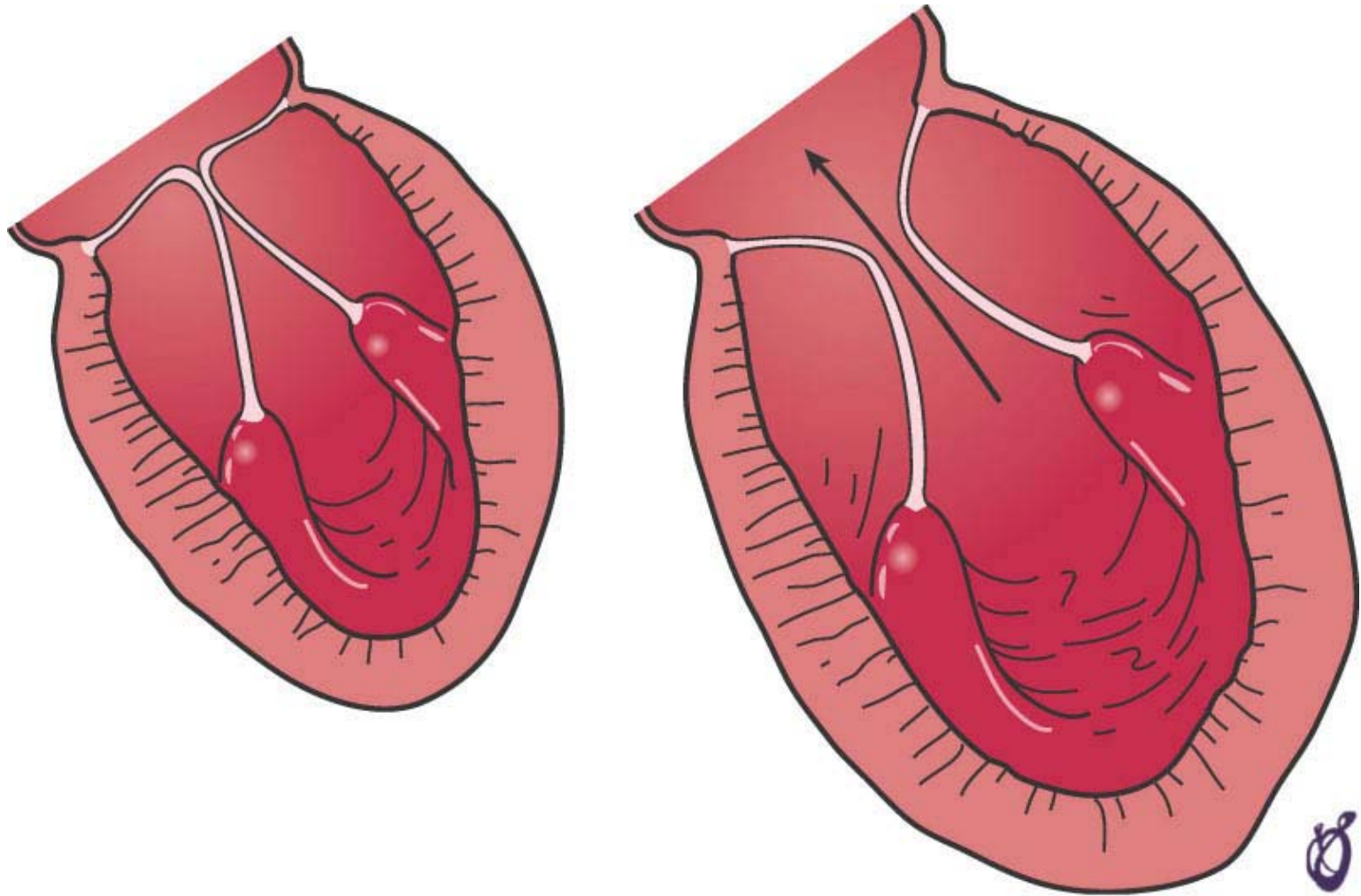
TABLE 22-2
Changes in the Biology of the Failing Myocyte

Protein	Change in Human Heart Failure
Plasma Membrane	
L-type calcium channels	Decreased*†
Sodium/calcium exchanger	Increased*†
Sodium pump	Reexpression of fetal isoforms
Beta ₁ -adrenergic receptor	Decreased*†
Beta ₂ -adrenergic receptor	Increased*
Alpha ₁ -adrenergic receptor	Increased*
Contractile Proteins	
Myosin heavy chain	Reversion to fetal isoform
Myosin light chain	Reversion to fetal isoform
Actin	Normal*
Troponin I	Normal*
Troponin T	Reversion to fetal isoform
Troponin C	Normal*
Tropomyosin	Normal*
Sarcoplasmic Reticulum	
SERCA2A	Normal or decreased*†
Phospholamban	Decreased*†
Ryanodine receptor	Decreased*†
Calsequestrin	Normal*
Calreticulin	Normal*





(Modified from Hunter JJ, Chien KR: Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 341:1276, 1999.)



(From Starling RC, McCarthy PM, Yamini MH: Surgical treatment of chronic congestive heart failure. In Mann DL [ed]: Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia, WB Saunders, p 725.)



Ταξινομηση

- Αριστερή-Δεξιά
- Συστολική-Διαστολική
- Χρόνια-Οξεία
- Ταξινομηση βαρύτητας
(N Y H A, ACC/AHA,
αιμοδυναμική κλπ)

Λειτοργική ταξινομήση κατά ΝΥΗΑ

Κλάση I	Κανέννας περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα. Η συνήθης δραστηριότητα δεν προκαλεί συμπτώματα
Κλάση II	Ήπιος περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας. Η συνήθης δραστηριότητα προκαλεί συμπτώματα
Κλάση III	Σημαντικός περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας. Η μικρότερη από τη συνήθη δραστηριότητα προκαλεί συμπτώματα
Κλάση IV	Αδυναμία εκτέλεσης οποιασδήποτε φυσικής δραστηριότητας χωρίς συμπτώματα.

Διάργνωση ΚΑ

- Ιστορικό
- Κλινική εξέταση
- ΗΚΓ
- Ακτινογραφία θώρακος
- Ηχωκαρδιογράφημα
- Νατριουρητικά
πεπτιδία

Ο ρ ι σ μ ό ς

Κ λ ι ν ι κ ό σ ύ ν δ ρ ο μ ο μ ε :

1. Τ υ π ι κ ά σ υ μ π τ ώ μ α τ α Κ Α

δύσπνοια, οίδημα σφυρών,
κόπωση-αδυναμία

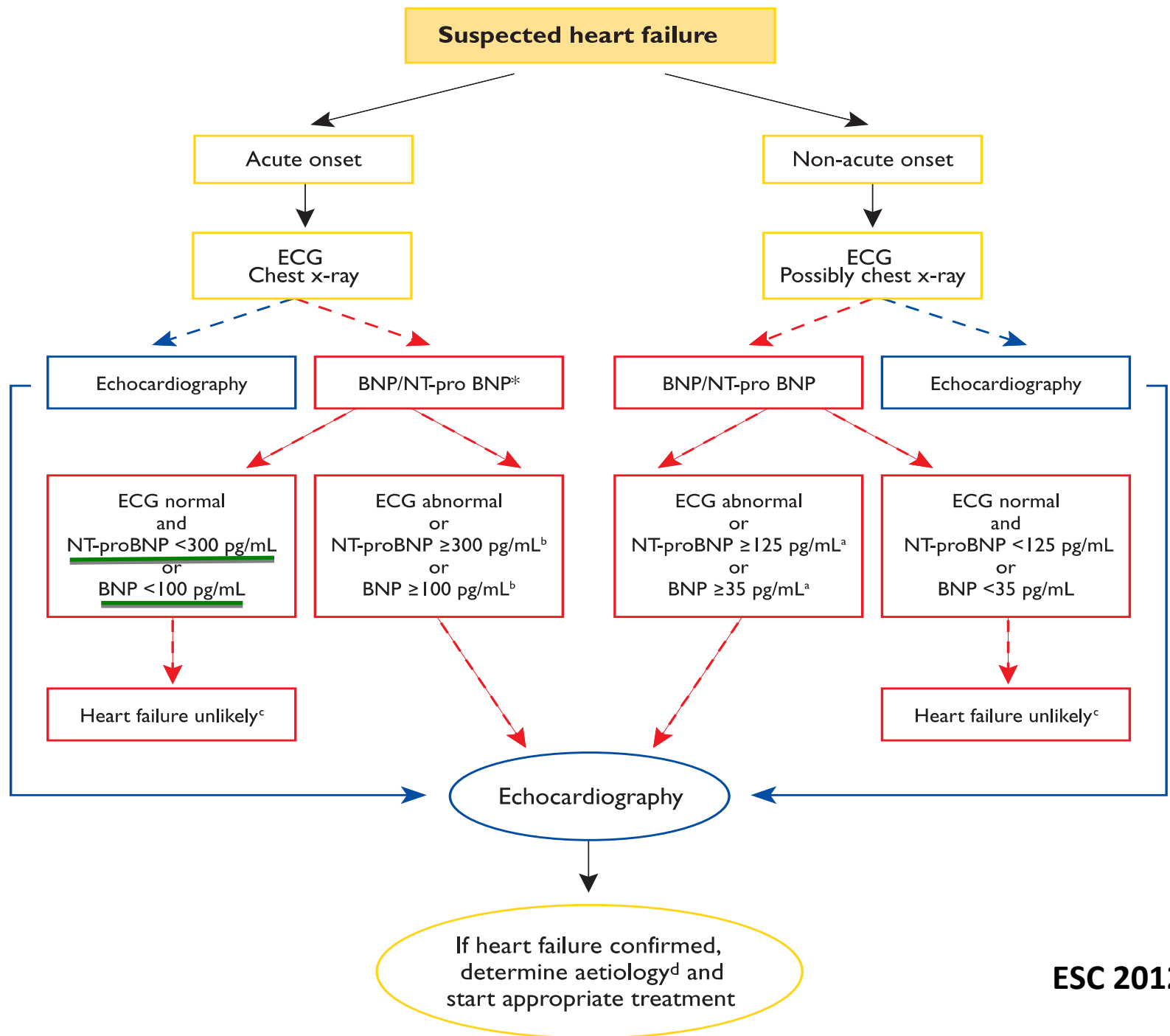
2. Τ υ π ι κ ά σ η μ ε ί α Κ Α

ταχυκαρδία, ταχύπνοια,
υγροίρόγχοι, πλευριτική
συλλογή,

διάταση σφαγιτίδων,
περιφερικό οίδημα,
ηπατομεγαλία

3. Α ν τ ι κ ε ι μ ε ν ι κ ά ε υ ρ ή μ α τ α

δομική ή λειτουργική



Θεραπευτική οίστόχοι στην οξεία ΚΑ

- Αντιμετώπιση
συμπτωμάτων –
σταθεροποίηση ασθενούς
- Αναζήτηση αιτίου και
αντιμετώπισή του
- Αναζήτηση εκλυτικού
παράγοντα και
αντιμετώπισή του
- Έναρξη η/τιτλοποίηση
θεραπείας χρόνιας ΚΑ

Εκλυτικοί παράγοντες

1. Λανθασμένη λήψη αγωγής
2. Αύξηση προφορτίου
 - αύξηση λήψης Na^+ & υγρών,
νεφρική ανεπάρκεια
3. Αύξηση μεταφορτίου
 - υπέρταση, πνευμονική εμβολή
4. Ελάττωση συσταλτικότητας
 - οξεία ισχαιμία/έμφραγμα,
αλκοόλ, φάρμακα
5. Αύξηση αναγκών
 - πυρετός, λοίμωξη, αναιμία,
ταχυκαρδία,

Θεραπεία οξείας ΚΑ

- Διουρητικά
 - Αγγειοδιασταλτικά
 - Θετικά ινóτροπα
 - Αγγειοσυσπαστικά
-
- Υπερδιήθηση
 - Ενδοαορτική αντλία
 - Συσκευές υποβοήθησης
κοιλιών

Αλγόριθμος οξείας ΚΑ

Διουρητικά αγκύλης bolus iv (πχ per os
δόση x2,5)

Οξυγόνο (κορεσμός <90%), μορφίνη
(ανησυχία, άγχος)

Σ Α Π >110 mmHg

Σ Α Π 85-110 mmHg

Σ Α Π <85 mmHg

Αγγειοδιασταλ
τικά
(πχ. νιτρώδη)

Αναμονή

Διόρθωση
προφορτίου με
χορήγηση υγρών,
ινότροπα (πχ.
δοβουταμίνη,
ντοπαμίνη)

Πτωχή απάντηση

- Διούρηση <20 mL/h: Αύξηση διουρητικών, συνδυασμός διουρητικών, χαμηλή δόση ντοπαμίνης, υπερδιήθηση
- Κορεσμός <90%: Μη επεμβατικός αερισμός, επεμβατικός αερισμός
- Σ Α Π <85 mmHg: Ινότροπα, αγγειοσυσπαστικά, μηχανική

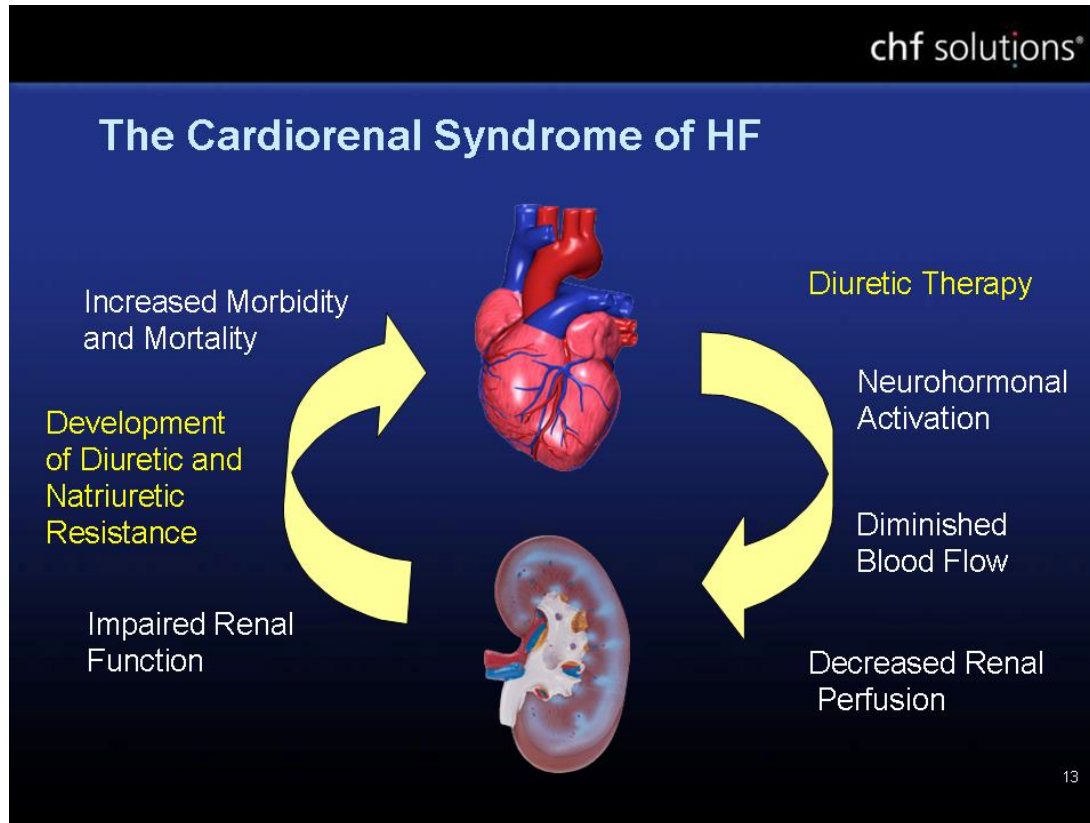
Νιτρώδη στην οξεία ΚΑ

Vasodilator	Dosing	Main side effects	Other
Nitroglycerine	Start with 10–20 µg/min, increase up to 200 µg/min	Hypotension, headache	Tolerance on continuous use
Isosorbide dinitrate	Start with 1 mg/h, increase up to 10 mg/h	Hypotension, headache	Tolerance on continuous use
Nitroprusside	Start with 0.3 µg/kg/min and increase up to 5 µg/kg/min	Hypotension, isocyanate toxicity	Light sensitive
Nesiritide ^a	Bolus 2 µg/kg + infusion 0.01 µg/kg/min	Hypotension	

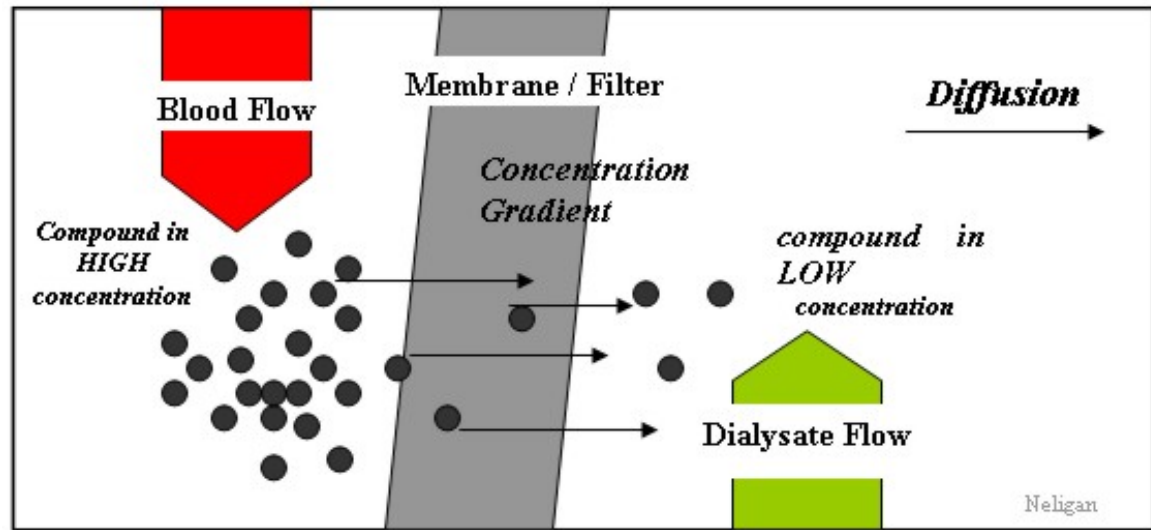
Ινότηροπα & αγγειοσυσπαστικά

	Bolus	Infusion rate
Dobutamine	No	2–20 µg/kg/min (β+)
Dopamine	No	<3 µg/kg/min: renal effect (δ+)
		3–5 µg/kg/min; inotropic (β+)
		>5 µg/kg/min: (β+), vasopressor (α+)
Milrinone	25–75 µg/kg over 10–20 min	0.375–0.75 µg/kg/min
Enoximone	0.5–1.0 mg/kg over 5–10 min	5–20 µg/kg/min
Levosimendan ^a	12 µg/kg over 10 min (optional) ^b	0.1 µg/kg/min, which can be decreased to 0.05 or increased to 0.2 µg/kg/min
Norepinephrine	No	0.2–1.0 µg/kg/min
Epinephrine	Bolus: 1 mg can be given i.v. during resuscitation, repeated every 3–5 min	0.05–0.5 µg/kg/min

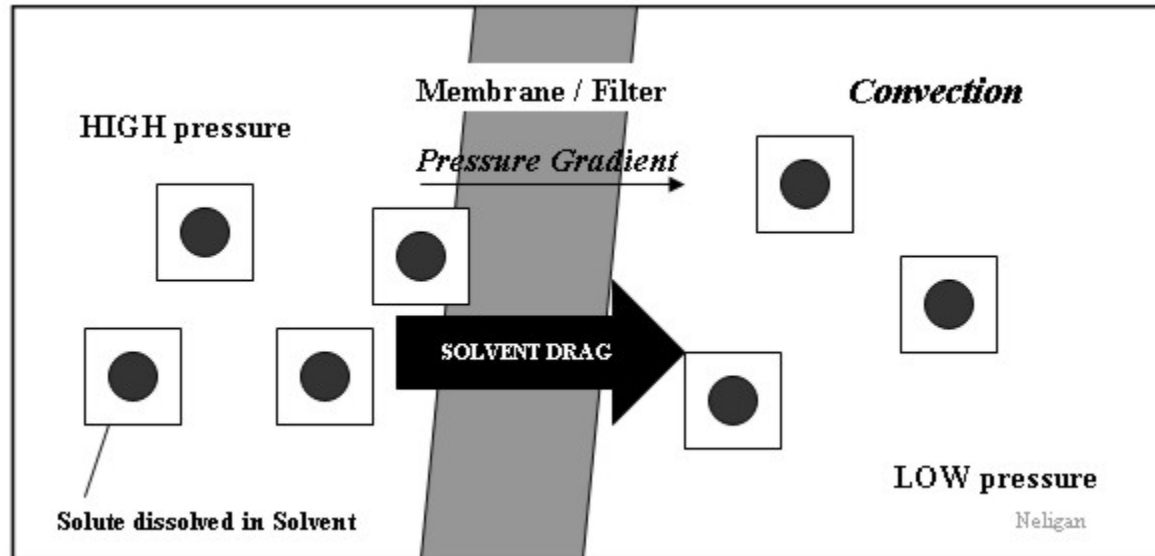
Υπερδιήθηση



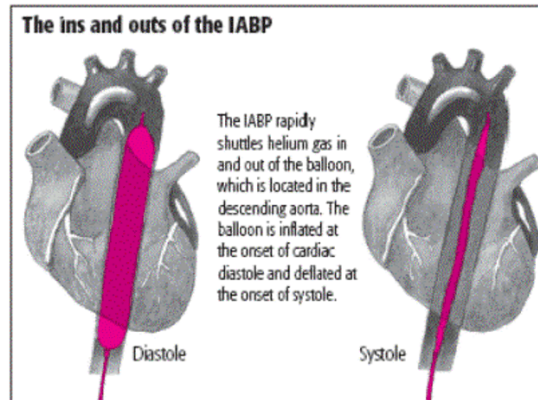
dialysis– the movement of solutes from a compartment in which they are in high concentration to one in which they are in lower concentration – along an electrochemical gradient.



ultrafiltration – solute is carried (in solution) a fluid across a semipermeable membrane in response to a transmembrane pressure gradient (a process known as solvent drag). This mimics what actually happens in the normal human kidney.



Μηχανική υποστήριξη κυκλοφορίας



Θεραπευτικοί στόχοι στη χρόνια ΚΑ

Πρόγνωση	<ul style="list-style-type: none">• Μείωση θνητότητας
Νοσηρότητα	<ul style="list-style-type: none">• Ανακούφιση συμπτωμάτων• Βελτίωση ποιότητας ζωής• Μείωση νοσηλείων
Πρόληψη	<ul style="list-style-type: none">• Μυοκαρδιακή βλάβη - αναδιαμόρφωση• Επανεμφάνιση συμπτωμάτων• Επανεισαγωγή

Θεραπεία χρόνιας ΚΑ

1. Φάρμακα
2. Σύσκευές &
χειρουργική θεραπεία
3. Μη φαρμακευτική-μη
επεμβατική θεραπεία

Θεραπεία χρόνιων ΚΑ:

1. Φάρμακα

- Αύξηση επιβίωσης – βελτίωση πρόγνωσης (Κλάση I A)
 - αΜΕΑ
 - ΑΥΑ (ARB)
 - Β-αναστολείς
 - Ανταγωνιστές αλδοστερόνης
- Ανακούφιση συμπτωμάτων
 - Διουρητικά
 - Δακτυλίτιδα
 - Νιτρούδη
- Άλλα
 - Ιβαμπραδίνη
 - Αντιπηκτικά
 - Αντιαρρυθμικά



Θεραπεία χρόνιας ΚΑ:

1. Φάρμακα

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
An ACE inhibitor is recommended, in addition to a beta-blocker, for all patients with an EF \leq 40% to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	I	A	87–91
A beta-blocker is recommended, in addition to an ACE inhibitor (or ARB if ACE inhibitor not tolerated), for all patients with an EF \leq 40% to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	I	A	92–98
An MRA is recommended for all patients with persisting symptoms (NYHA class II–IV) and an EF \leq 35%, despite treatment with an ACE inhibitor (or an ARB if an ACE inhibitor is not tolerated) and a beta-blocker, to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	I	A	99, 100

Θεραπεία χρόνιας ΚΑ:

1. Φάρμακα

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
ARB			
Recommended to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death in patients with an EF ≤40% and unable to tolerate an ACE inhibitor because of cough (patients should also receive a beta-blocker and an MRA).	I	A	108, 109
Recommended to reduce the risk of HF hospitalization in patients with an EF ≤40% and persisting symptoms (NYHA class II–IV) despite treatment with an ACE inhibitor and a beta-blocker who are unable to tolerate an MRA. ^d	I	A	110, 111
Ivabradine			
Should be considered to reduce the risk of HF hospitalization in patients in sinus rhythm with an EF ≤35%, a heart rate remaining ≥70 b.p.m., and persisting symptoms (NYHA class II–IV) despite treatment with an evidence-based dose of beta-blocker (or maximum tolerated dose below that), ACE inhibitor (or ARB), and an MRA (or ARB). ^e	IIa	B	112
May be considered to reduce the risk of HF hospitalization in patients in sinus rhythm with an EF ≤35% and a heart rate ≥70 b.p.m. who are unable to tolerate a beta-blocker. Patients should also receive an ACE inhibitor (or ARB) and an MRA (or ARB). ^e	IIb	C	–
Digoxin			
May be considered to reduce the risk of HF hospitalization in patients in sinus rhythm with an EF ≤45% who are unable to tolerate a beta-blocker (ivabradine is an alternative in patients with a heart rate ≥70 b.p.m.). Patients should also receive an ACE inhibitor (or ARB) and an MRA (or ARB).	IIb	B	113
May be considered to reduce the risk of HF hospitalization in patients with an EF ≤45% and persisting symptoms (NYHA class II–IV) despite treatment with a beta-blocker, ACE inhibitor (or ARB), and an MRA (or ARB).	IIb	B	113
H-ISDN			
May be considered as an alternative to an ACE inhibitor or ARB, if neither is tolerated, to reduce the risk of HF hospitalization and risk of premature death in patients with an EF ≤45% and dilated LV (or EF ≤35%). Patients should also receive a beta-blocker and an MRA.	IIb	B	114, 115
May be considered to reduce the risk of HF hospitalization and risk of premature death in patients in patients with an EF ≤45% and dilated LV (or EF ≤35%) and persisting symptoms (NYHA class II–IV) despite treatment with a beta-blocker, ACE inhibitor (or ARB), and an MRA (or ARB).	IIb	B	116
An n-3 PUFA^f preparation may be considered to reduce the risk of death and the risk of cardiovascular hospitalization in patients treated with an ACE inhibitor (or ARB), beta-blocker, and an MRA (or ARB).	IIb	B	117

Αλγόριθμος Χρόνιας ΚΑ

Διουρητικά για ανακούφιση συμφόρησης

ΑΜΕΑ (ή ARB αν ΑΜΕΑ μη ανεκτοί)

Β-αναστολέας

Παραμονή σε
ΝΥΗΑ II-IV

Ανταγωνιστής υποδοχ. αλατοκορτικοειδών

Παραμονή σε
ΝΥΗΑ II-IV

ΚΕ≤35% και
φλεβ/κός ρυθμός
και ΚΣ≥70

Ιβαμπραδίνη

Παραμονή σε
ΝΥΗΑ II-IV

ΚΕ≤35%

QRS≥120 ms

QRS<120 ms

Αμφικολαιικός βηματοδότης ± απινιδωτής

Απινιδωτής

Παραμονή σε
ΝΥΗΑ II-IV

Διγοξίνη, νιτρώδη/υδραλαζίνη

Συσκευές υποβοήθησης , μεταμόσχευση

Δοσολογία νευροορμονικών αποκλειστών στην ΚΑ

	Starting dose (mg)	Target dose (mg)
ACE inhibitor		
Captopril ^a	6.25 t.i.d.	50 t.i.d.
Enalapril	2.5 b.i.d.	10–20 b.i.d.
Lisinopril ^b	2.5–5.0 o.d.	20–35 o.d.
Ramipril	2.5 o.d.	5 b.i.d.
Trandolapril ^a	0.5 o.d.	4 o.d.
Beta-blocker		
Bisoprolol	1.25 o.d.	10 o.d.
Carvedilol	3.125 b.i.d.	25–50 b.i.d.
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5/25 o.d.	200 o.d.
Nebivolol ^c	1.25 o.d.	10 o.d.
ARB		
Candesartan	4 or 8 o.d.	32 o.d.
Valsartan	40 b.i.d.	160 b.i.d.
Losartan ^{b,c}	50 o.d.	150 o.d.
MRA		
Eplerenone	25 o.d.	50 o.d.
Spirolactone	25 o.d.	25–50 o.d.

Αντενδείξεις ΑΜΕΑ

- Ιστορικό αγγειοοιδήματος
- Αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας
- Επίπεδα $K^+ > 5 \text{ mmol/L}$
- Επίπεδα κρεατινίνης $> 2,5 \text{ mg/dL}$
- Σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας

Αντενδείξεις β- αναστολέων

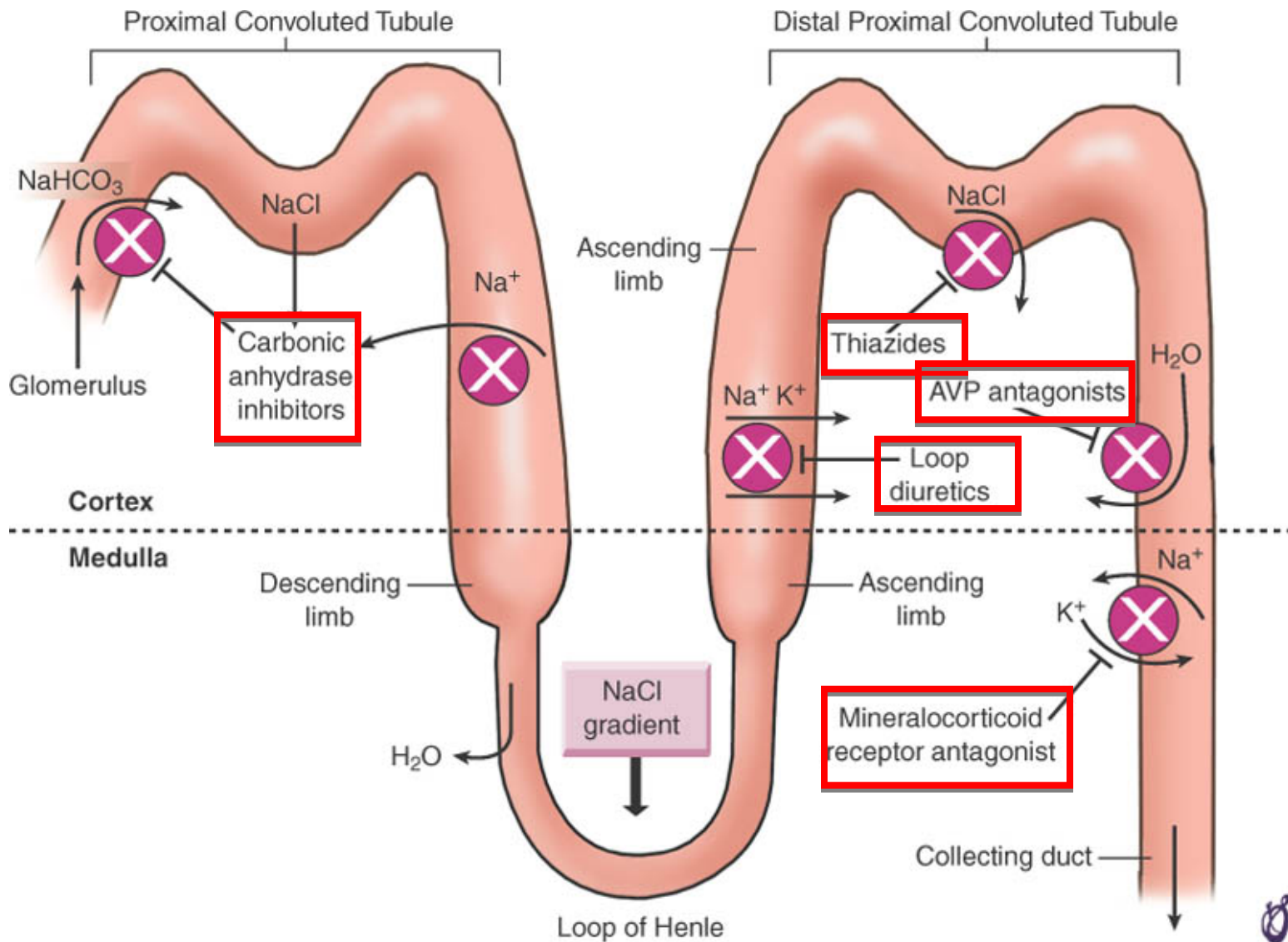
- Άσθμα
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2ου ή 3ου βαθμού
- Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (χωρίς μόνο βηματοδότη)
- Φλεβοκομβική βραδυκαρδία (<50bpm).

Αντενδείξεις ανταγωνιστών αλδοστερόνης

- Επίπεδα $K^+ > 5$ mmol/L.
- Επίπεδα κρεατινίνης $> 2,5$ mg/dl.
- Ταυτόχρονη χορήγηση
καλιοσυνηρητικού
διουρητικού ή
συμπληρώματος K^+ .
- Συνδυασμός αΜΕΑ και ARB.

Κατηγορίες και δοσολογία διουρητικών στη ΝΚΑ

Diuretics	Initial dose (mg)		Usual daily dose (mg)	
Loop diuretics^a				
Furosemide	20–40		40–240	
Bumetanide	0.5–1.0		1–5	
Torsemide	5–10		10–20	
Thiazides^b				
Bendroflumethiazide	2.5		2.5–10	
Hydrochlorothiazide	25		12.5–100	
Metolazone	2.5		2.5–10	
Indapamide ^c	2.5		2.5–5	
Potassium-sparing diuretics^d				
	+ACEi/ ARB	-ACEi/ ARB	+ACEi/ ARB	-ACEi/ ARB
Spironolactone/ eplerenone	12.5–25	50	50	100–200
Amiloride	2.5	5	5–10	10–20
Triamterene	25	50	100	200



Φάρμακα που πρέπει να αποφεύγονται στην ΚΑ

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Thiazolidinediones (glitazones) should not be used as they cause worsening HF and increase the risk of HF hospitalization.	III	A	131–133
Most CCBs (with the exception of amlodipine and felodipine) should not be used as they have a negative inotropic effect and can cause worsening HF.	III	B	134
NSAIDs and COX-2 inhibitors should be avoided if possible as they may cause sodium and water retention, worsening renal function and worsening HF.	III	B	135, 136
The addition of an ARB (or renin inhibitor) to the combination of an ACE inhibitor AND a mineralocorticoid antagonist is NOT recommended because of the risk of renal dysfunction and hyperkalaemia.	III	C	–

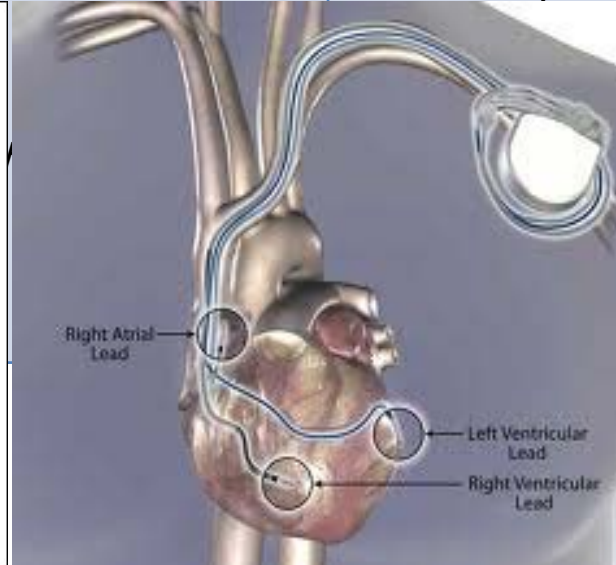
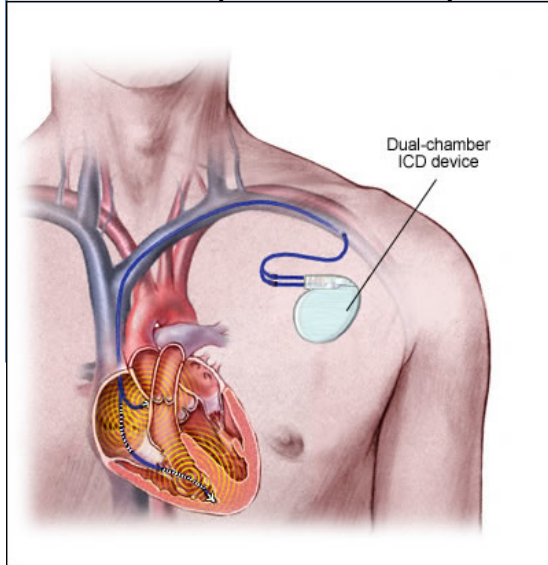
Θεραπεία χρόνιας ΚΑ:

2. Σύσκευές & χειρουργική θεραπεία

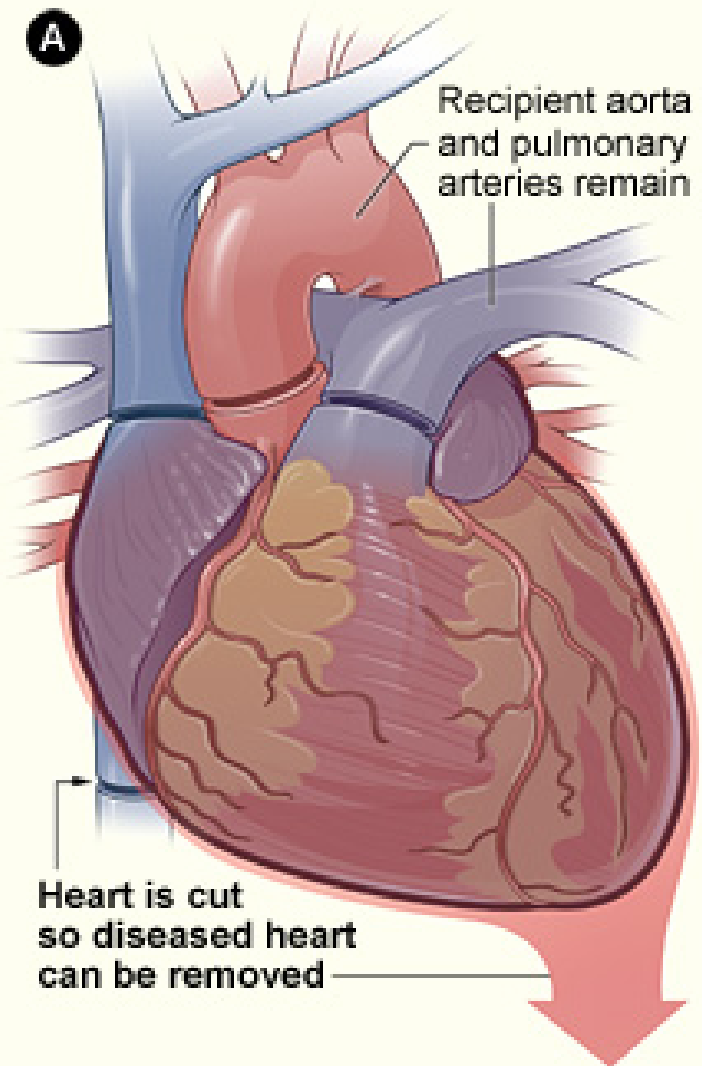
- Επανασυγχρονισμός (CRT)
- Εμφ. απινιδωτής (ICD)
- Αορτοστεφανιαία
παράκαμψη (CABGS)
- Μεταμόσχευση
- Σύσκευές υποβοήθησης
κοιλιών

ΣΥΣΚΕΥΕΣ: ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΛΑΣΗΣ ΙΣΕΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΚΑ

<p>ICD Αναταχθείσα καρδιακή ανακοπή Ισχαλμική και >40 ημέρες από ΕΜ Μη ισχαλμική</p>	<p>Κλάση I - A Κλάση I - A Κλάση I - B</p>
<p>CRT Κλάση NYHA II / III και QRS</p>	<p>Κλάση</p>



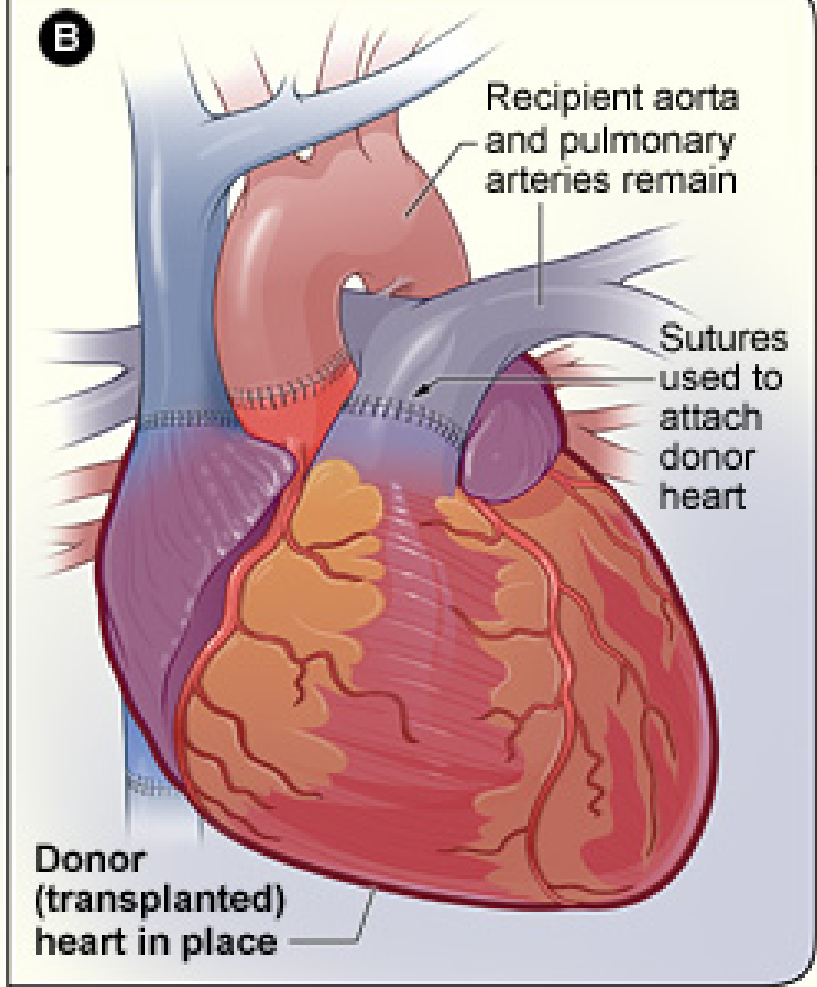
A



Recipient aorta and pulmonary arteries remain

Heart is cut so diseased heart can be removed

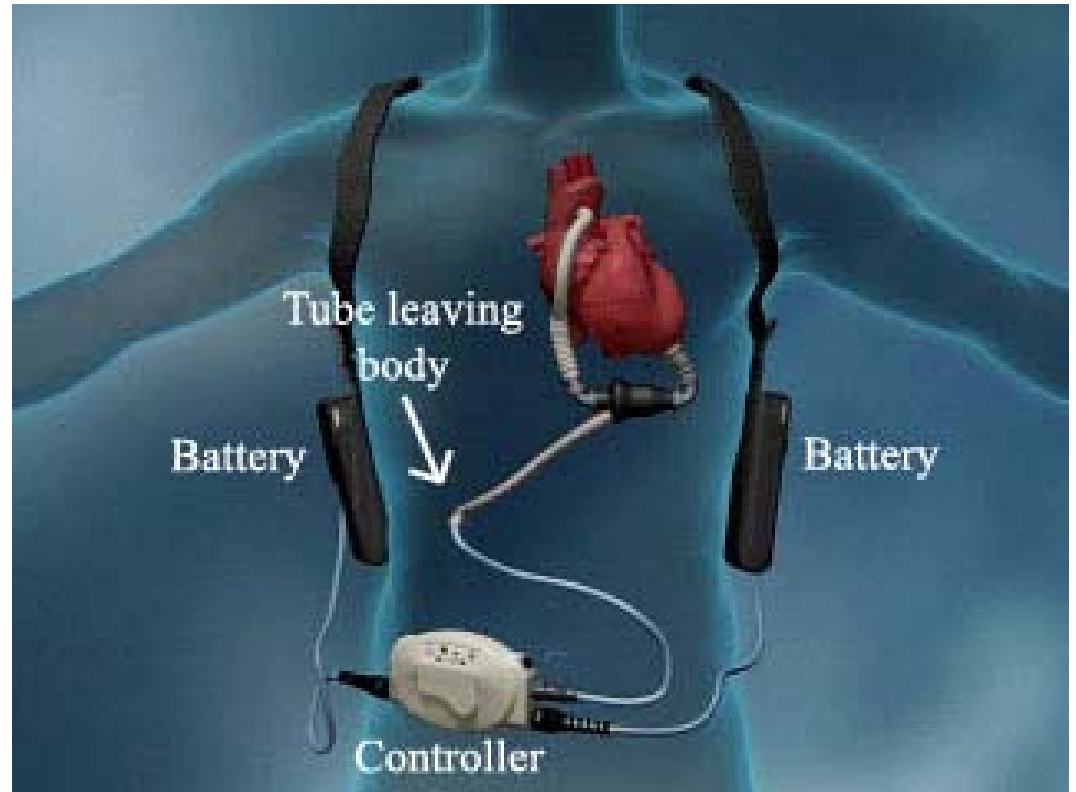
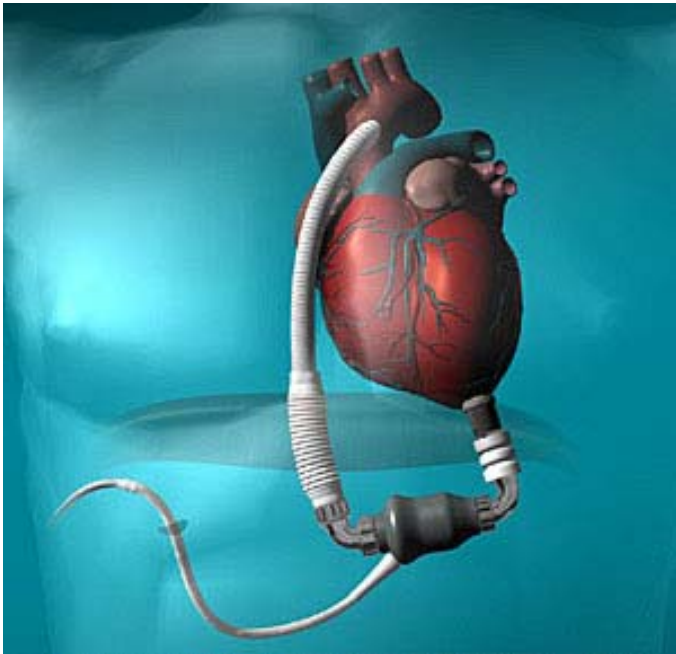
B



Recipient aorta and pulmonary arteries remain

Sutures used to attach donor heart

Donor (transplanted) heart in place



Θεραπεία χρόνιας ΚΑ:

3. Μη φαρμακευτική-μη επεμβατική θεραπεία

- Δίαιτα
 - Περιορισμός άλατος και υγρών
 - Αποχή από αλκοόλ
 - Διατήρηση ΣΒ
- Άσκηση
- Εκπαίδευση ασθενών
- Άλλα μέτρα
 - Κατ'οίκον επισκέψεις-νοσηλεία
 - Τηλεπαρακολούθηση

Διαστολική ΚΑ

Ορισμός:

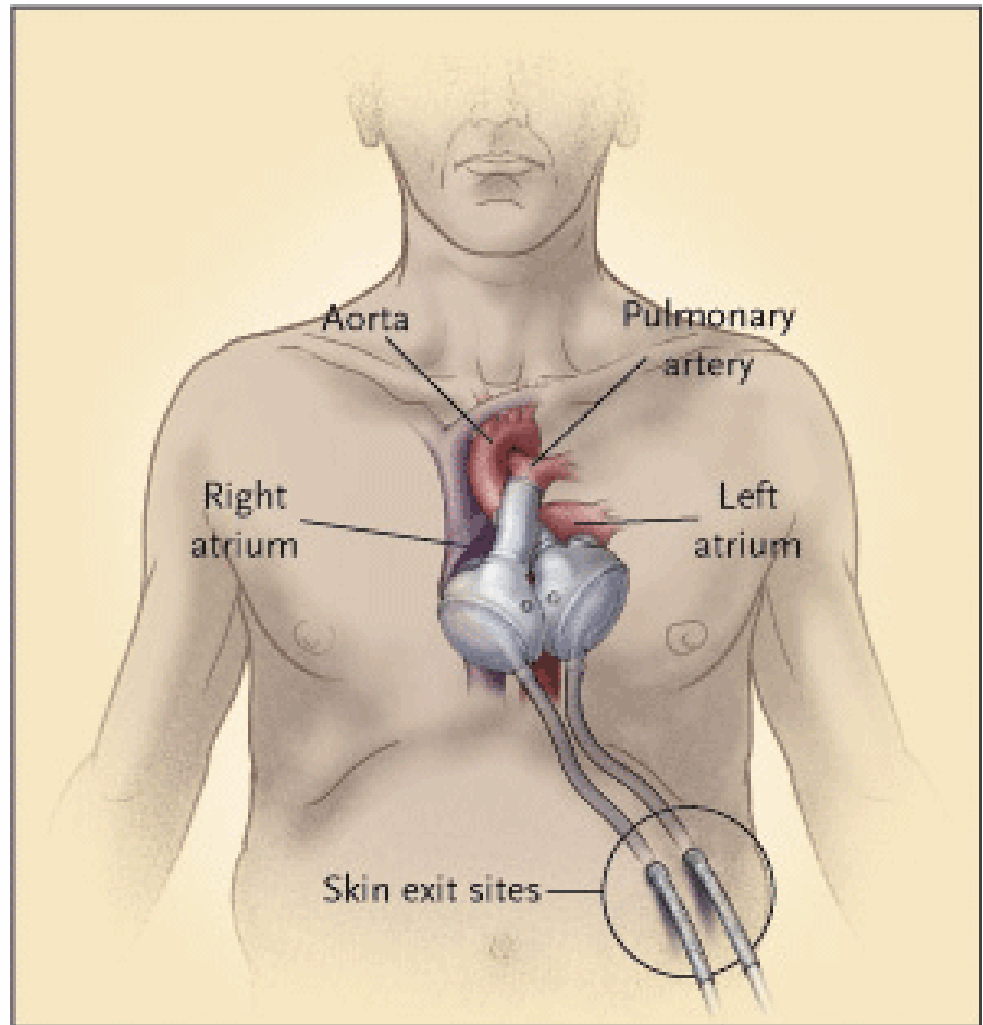
1. Συμπτώματα και σημεία ΚΑ
2. ΚΕ >45-50%
3. Διαστολική δυσλειτοργία

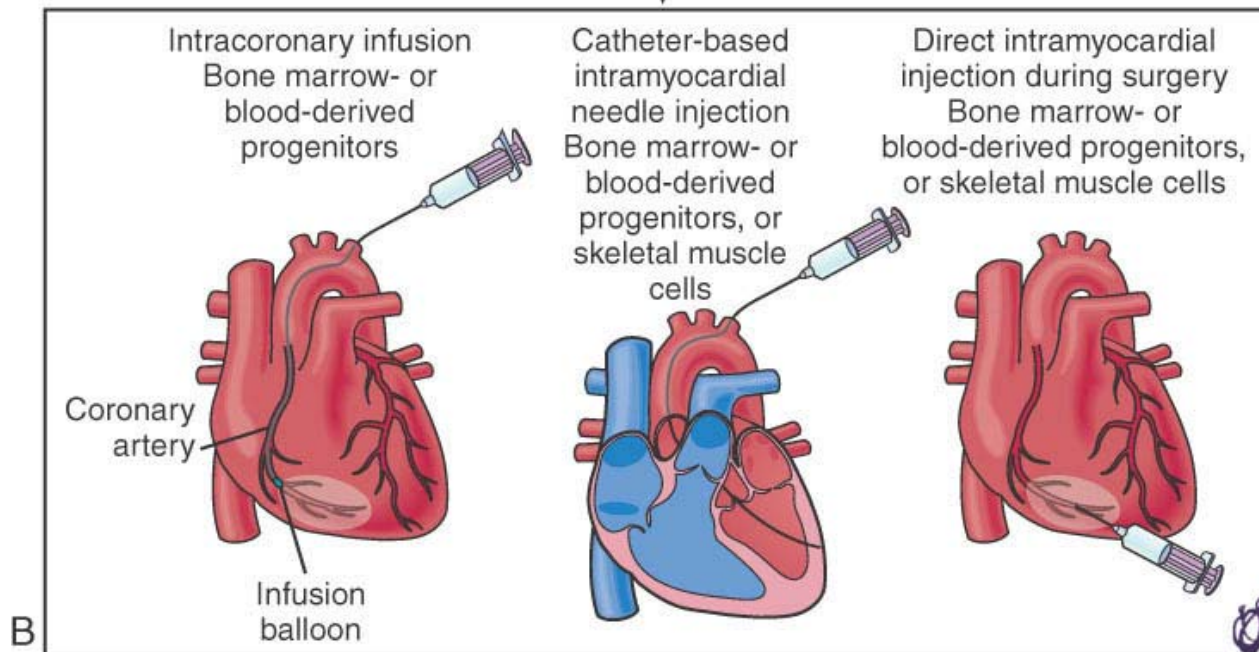
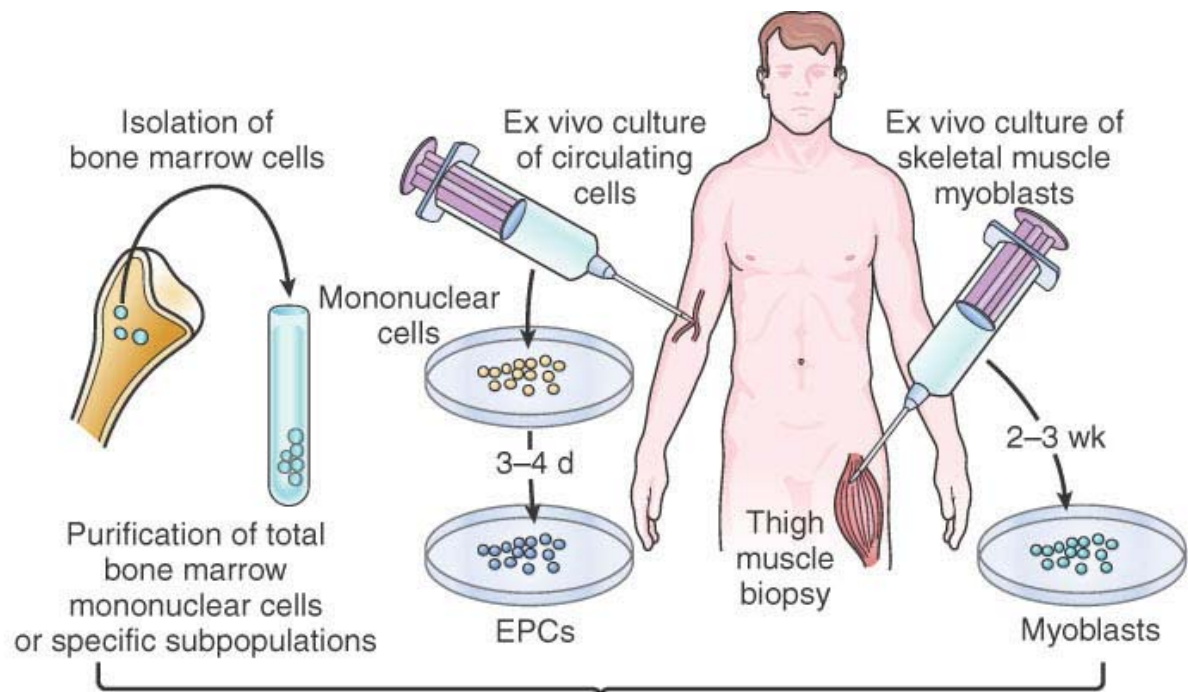
Θεραπεία:

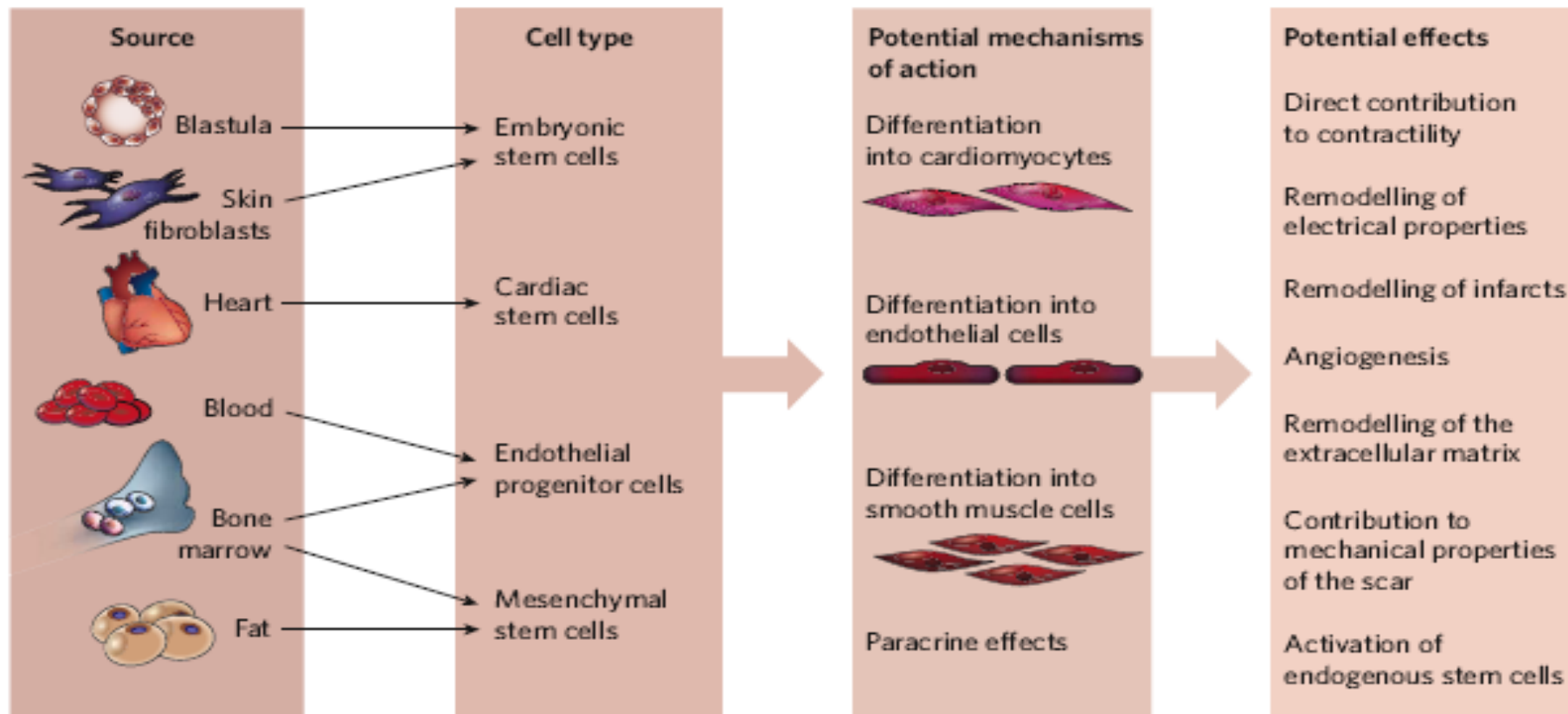
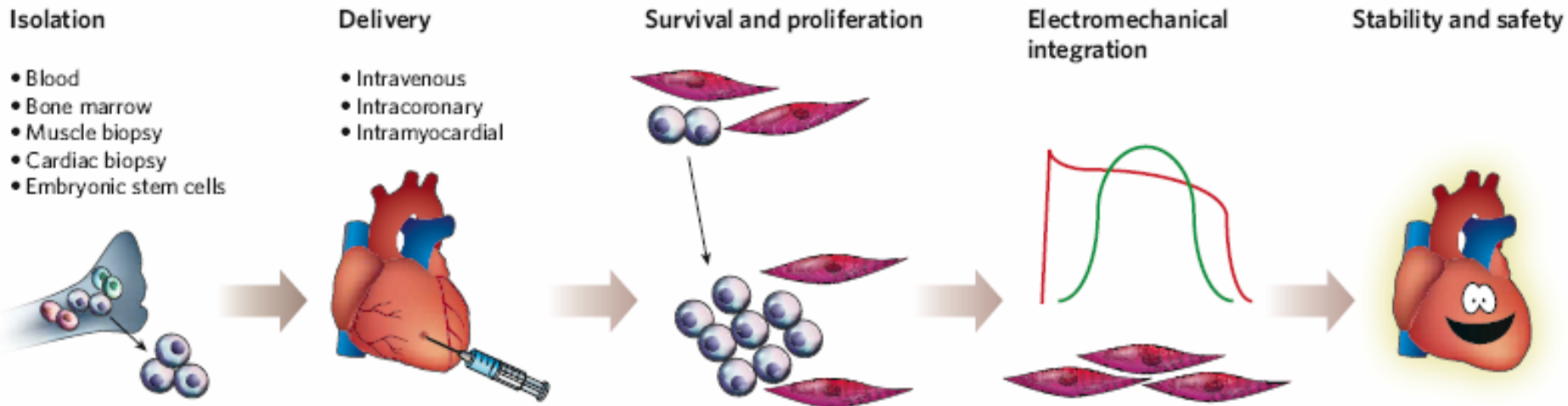
- Αντιμετώπιση αιτιών κλ άλλων νοσηροτήτων (ΣΝ, ΑΥ, ΣΛκλπ)

Μελλόντικές θεραπείες στην ΚΑ

- Νέα φάρμακα
- Ολική τεχνητή καρδιά
- Κυτταρικές θεραπείες
- Γονιδιακή θεραπεία
- Φαρμακογενετική





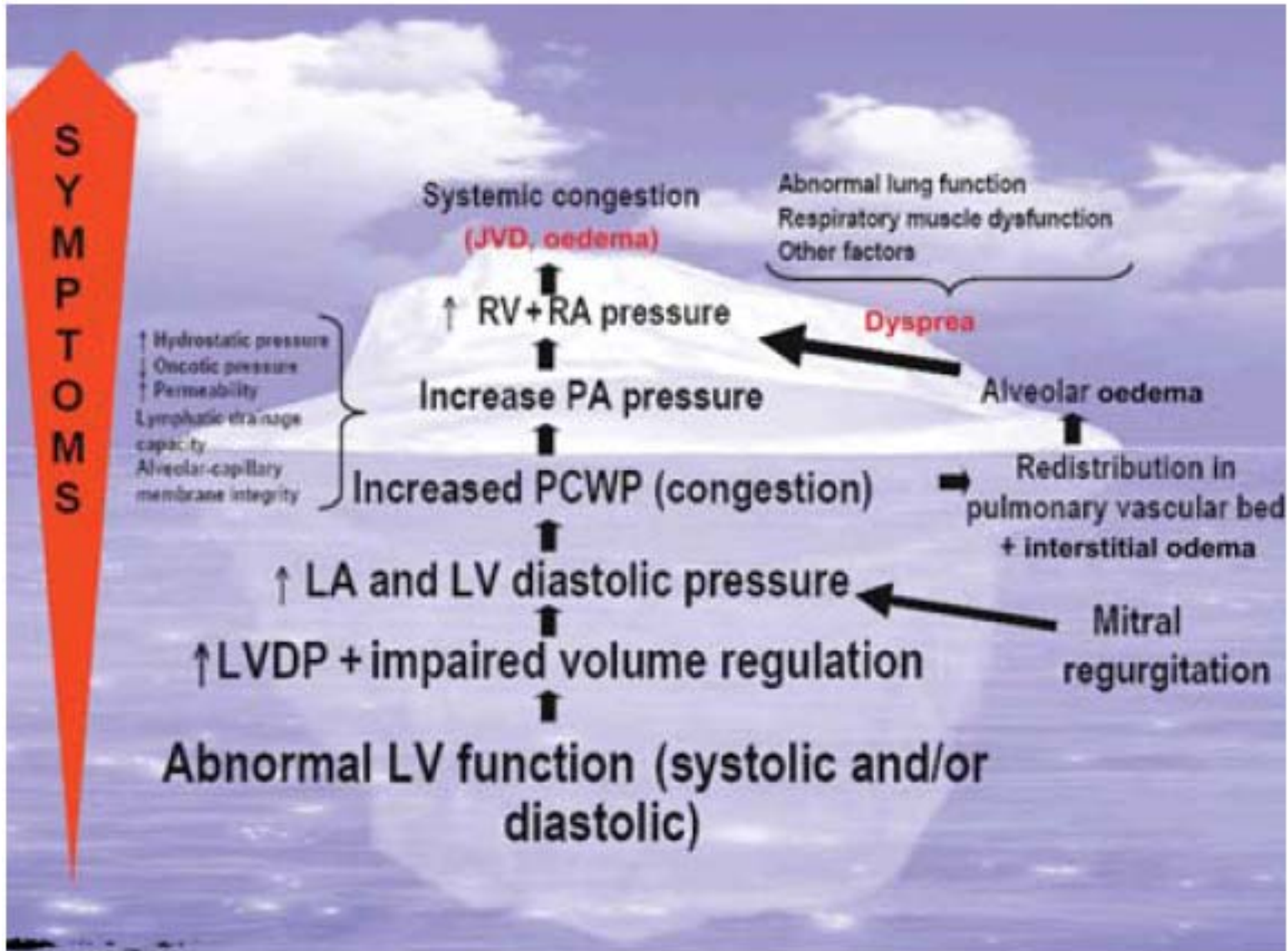


Φαρμακογενετική

TABLE 29-6 Effect of Gene Polymorphisms on the Pharmacological Treatment of Heart Failure			
Pathway/Gene	Polymorphism	Functional Impact	Impact on Pharmacological Therapy
Renin-Angiotensin-Aldosterone			
ACE	287 bp insertion (I) or deletion (D) in intron 16	DD genotype has increased ACE activity and worse clinical outcomes in some (but not all studies)	Use of beta blockers and ACEIs attenuates adverse outcomes of DD genotype but has no effect on II/ID genotypes; II/ID genotype predicts reverse LV remodeling in response to spironolactone
Angiotensinogen	Methionine (Met) to threonine (Thr) switch at aa 235	Increased angiotensinogen levels with HTN	Modest risk of hypertension in whites; effect on drug responsiveness in HF not known
Aldosterone synthase	C to T transition at position -344 (T/C)	-344C allele associated with higher aldosterone levels	TT genotype associated with greater impact of fixed combination of isosorbide dinitrate and hydralazine on the event-free survival in the A-HeFT trial
Adrenergic Nervous System			
Beta ₁ -AR	Arginine (Arg), glycine (Gly) switch at aa 389	Arg 389 polymorphism has increased adenylyl cyclase activity in response to agonist 3 × greater than Gly389 variant.	Arg389Arg genotype greatest improvement in EF with beta blockers, and improved mortality with bucindolol treatment in BEST
Beta ₁ -AR	Serine (Ser), glycine (Gly) switch at aa 49	In vitro the Gly49 variant shows decreased receptor expression compared with Ser49 variant after exposure to isoproterenol (24 hours)	Ser49Ser genotype requires higher doses of beta blocker to achieve a mortality benefit
Beta ₂ -AR	Threonine (Thr) to isoleucine Ile switch at aa 164	Ile164 beta ₂ -AR has decreased affinity for catecholamine binding, decreased basal and epinephrine-stimulated adenylyl cyclase activity, and impaired agonist-promoted sequestration; Ile164 transgenic mice display depressed resting and agonist-stimulated contractile function in vivo compared with Thr164 mice	Associated with decreased VO ₂ max and worse HF outcomes; effect on drug responsiveness in HF not known
Alpha _{2C} -AR	Alpha _{2C} Del322-325	Decreased NE uptake	Increased likelihood of developing HF in patients with the beta ₁ -AR Arg389 polymorphism; effect on drug responsiveness in HF not known

ACE = angiotensin-converting enzyme; AR = adrenergic receptor; HF = heart failure; HTN = hypertension; NE = norepinephrine.





“The very essence of cardiovascular medicine is the recognition of early heart failure”

Sir Thomas Lewis, 1933