

## Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες στην καρδιακή ανεπάρκεια

Τα τελευταία χρόνια, ιδίως κατά την τελευταία δεκαετία, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας διαδραματίζουν οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Ωστόσο, παρά την πληθώρα μελετών, ο ακριβής ρόλος των πλειοτρόπων αυτών ουσιών δεν έχει καθοριστεί επαρκώς. Σημαντικός σταθμός στις έρευνες στάθηκε η ανεύρεση του mRNA τόσο του TNF-α όσο και της IL-6 αλλά και της IL-1β στο μυοκάρδιο ασθενών με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια. Το εύρημα αυτό αποδεικνύει ότι οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες παράγονται και στο μυοκάρδιο. Πιστεύεται πλέον ότι η παρουσία των κυτταροκινών δεν αποτελεί απλά ένα επιφανιόμενο ή ένα δείκτη πορείας της νόσου, αλλά ένα βιολογικό μηχανισμό που συμμετέχει στην επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Καθώς η νόσος εξελίσσεται και οι κυτταροκίνες παράγονται σε μεγαλύτερες ποσότητες, ασκούν αρνητική ινότροπη δράση στο μυοκάρδιο, αυξάνουν το οξειδωτικό stress, μειώνουν την περιφερική αγγειοδιαστολή και προάγουν την απόπτωση των καρδιομυοκυττάρων. Η θεραπεία με β-αναστολείς, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου έχει βρεθεί ότι οδηγεί σε μείωση της έκφρασης των κυτταροκινών. Δεν έχει διευκρινιστεί, ωστόσο, εάν η μείωση αυτή οφείλεται σε αυτή καθαυτή τη δράση των φαρμάκων ή παρατηρείται στα πλαίσια της βελτίωσης της νόσου που προκαλείται από τη φαρμακευτική αγωγή. Πολλές ουσίες έχουν δοκιμαστεί και δοκιμάζονται σε κλινικές μελέτες με βάση την υπόθεση ότι θα μπορούσαν να βελτιώσουν την καρδιακή ανεπάρκεια, αναστέλλοντας την έκκριση ή τη δράση των φλεγμονωδών κυτταροκινών. Μέχρι στιγμής, ωστόσο, κανένα τέτοιο φάρμακο δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια ορίζεται ως η παθοφυσιολογική κατάσταση κατά την οποία η καρδιά αδυνατεί να καλύψει τις μεταβολικές ανάγκες των ιστών ή τις καλύπτει μόνο εφόσον η πίεση πλήρωσης των κοιλιών είναι αυξημένη. Προκειμένου να αντεπεξέλθει η καρδιά στην κατάσταση αυτή, αναπτύσσονται αντιρροπιστικοί μηχανισμοί, οι οποίοι αρχικά προσφέρουν πλήρη αντιρρόπηση, στη συνέχεια ωστόσο προκαλούν σταδιακά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, που συμβάλλουν στην επιδείνωση της νόσου.

Τα τελευταία χρόνια, ιδίως κατά την τελευταία δεκαετία, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας διαδραματίζουν οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Οι

Σ. Λιάτης,  
Σ. Νανάς

Μονάδα Νοσημάτων Θώρακος,  
Κλινική Εντατικής Θεραπείας,  
Πανεπιστήμιο Αθηνών,  
«Ευγενίδειο» Θεραπευτήριο, Αθήνα

Proinflammatory cytokines  
in heart failure

*Abstract at the end of the article*

Λέξεις ευρετηρίου

Καρδιακή ανεπάρκεια  
Κυτταροκίνες  
Φλεγμονώδεις κυτταροκίνες

Υποβλήθηκε 13.12.2002  
Εγκρίθηκε 26.5.2004

κυτταροκίνες είναι πεπτίδια που παράγονται από πολλά είδη τόσο αιμοποιητικών όσο και μη αιμοποιητικών κυττάρων. Έχουν ως αποστολή την ανάπτυξη, εξέλιξη και ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ επίσης θεωρούνται ουσίες-διαμεσολαβητές της φλεγμονώδους αντίδρασης. Είναι πλειοτροπικές ουσίες με αυτοκρινική, παρακρινική και ενδοκρινική δράση.

Ακόμη και οι πλέον έμπειροι και καλά καταρτισμένοι γιατροί περιέρχονται σε μάλλον δυσχερή θέση όταν τους ζητείται να μιλήσουν για τις κυτταροκίνες. Η πολυπλοκότητα των μηχανισμών που διέπουν τόσο την παραγωγή όσο και τις βιολογικές δράσεις τους είναι πράγματι εντυπωσιακή. Σε μια πρόσφατη αναζήτηση στο διαδίκτυο (MEDLINE), ο όρος κυτταροκίνες απέδωσε περισσότερες από 190.000 αναφορές για την τελευταία δεκαετία και περισσότερες από 1500 για τον τελευταίο μήνα.<sup>1</sup>

Οι κύριες φλεγμονώδεις κυτταροκίνες είναι ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF-α), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και οι ιντερλευκίνες 1α και 1β (IL-1α, IL-1β).

Η ανακάλυψη και η μελέτη των βιολογικών ιδιοτήτων των κυτταροκινών, ιδίως κατά τη δεκαετία του 1980, οδήγησε ορισμένους ερευνητές στην παρατήρηση ότι πολλές εκδηλώσεις και χαρακτηριστικά του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας (προχωρημένου σταδίου), μπορούσαν να ερμηνευθούν με βάση τις βιολογικές δράσεις του TNF-α (καχεξία, ανορεξία, αναιμία, υπολευκωματιναιμία, λευκοπενία, αύξηση ΤΚΕ, ινωδογόνου και πρωτεϊνών οξείας φάσης).<sup>2</sup> Έτσι, πρώτοι οι Levine et al (City University of New York), το 1990, χρησιμοποιώντας μια μέθοδο προσδιορισμού της κυτταροτοξικότητας του TNF-α, απέδειξαν ότι τα επίπεδα του τελευταίου στο πλάσμα καχεκτικών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι αυξημένα.<sup>3</sup> Η ανακάλυψη αυτή τους οδήγησε στη διατύπωση της υπόθεσης ότι σημαντικό ρόλο στην επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας διαδραματίζουν οι τοξικές επιδράσεις των κυτταροκινών. Οι κυτταροκίνες δεν προκαλούν καρδιακή ανεπάρκεια “per se”, αλλά η υπερέκκρισή τους συμβάλλει στην επιδείνωση της νόσου.

Από τη στιγμή που διατυπώθηκε η παραπάνω υπόθεση, εντατικοποιήθηκε η έρευνα σχετικά με τις επιδράσεις των φλεγμονωδών κυτταροκινών στην καρδιακή ανεπάρκεια. Σημαντικά ερωτήματα έπρεπε να απαντηθούν: Ποιες κυτταροκίνες αυξάνονται στην καρδιακή ανεπάρκεια; Σε ποιο στάδιο της νόσου αυξάνονται; Πώς ενεργοποιείται η έκκριση των κυτταροκινών και πού παράγονται οι ουσίες αυτές; Είναι η αύξηση των κυτταροκινών απλά ένα επιφαινόμενο και πιθανόν ένας δείκτης της πορείας νόσου ή αποτελεί πράγματι ένα βιολογικό μηχανισμό που συμμετέχει στην εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας; Με ποιο μηχανισμό(ούς) εμπλέκονται οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες στην εξέλιξη της νόσου; Μπορεί να υπάρξει θεραπευτική παρέμβαση με βάση την αναστολή των κυτταροκινών;

Παρά την πληθώρα μελετών, η απάντηση στα περισσότερα από τα παραπάνω ερωτήματα δεν έχει δοθεί ολοκληρωτικά. Πολλά σημεία παραμένουν ακόμη σκοτεινά. Στις παρακάτω σελίδες γίνεται προσπάθεια να αναπτυχθούν οι τρέχουσες απόψεις σχετικά με καθένα από τα παραπάνω ζητήματα.

## 2. ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΠΟΥ ΑΥΞΑΝΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

### 2.1. TNF-α (παράγοντας νέκρωσης όγκου-α)

Οι βασικές ιδιότητες του TNF-α αναγράφονται στον πίνακα 1.<sup>4</sup>

Με βάση τις μέχρι στιγμής μελέτες, είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι ο TNF-α είναι αυξημένος στον ορό ασθενών με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ ΙV), με ή χωρίς καχεξία.<sup>3,5-8</sup> Στους ασθενείς με καχεξία ανευρίσκονται οι υψηλότερες τιμές TNF-α.<sup>3,5</sup> Στα στάδια Ι-ΙΙΙ κατά ΝΥΗΑ, τα αποτελέσματα ποικίλλουν ως προς τα επίπεδα του TNF-α στο πλάσμα. Όμως, είναι πλέον γενικά αποδεκτό ότι υπάρχει μια τάση αύξησης του TNF-α από το στάδιο Ι προς το στάδιο ΙΙΙ.<sup>5,9,10</sup> Υπάρχουν, ωστόσο, μελέτες στις οποίες δεν έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα TNF-α στα στάδια ΝΥΗΑ Ι-ΙΙΙ,<sup>11,12</sup> ακόμη και με ανοσοενzymική μέθοδο προσδιορισμού του.<sup>12</sup> Οι παραπάνω διαφορές και ασυμφωνίες είναι δυνατό να οφείλονται τόσο στη διαφορετική ευαισθησία των ανοσοενzymικών μεθόδων προσδιορισμού του TNF-α (ως πλέον αξιόπιστες θεωρούνται οι ανοσοενzymικές μέθοδοι υψηλής ευαισθησίας), όσο και στην αλληλεπίδραση που παρουσιάζει ο TNF-α με τους υποδοχείς του.<sup>14</sup>

Παράλληλα με την αύξηση του TNF-α, στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ανευρίσκονται αυξημένοι και οι διαλυτοί υποδοχείς του στο περιφερικό αίμα,<sup>9,10,12</sup> που ονομάζονται sTNF-aRI και sTNF-aRII και οι οποίοι προέρχονται από την απόσπαση των εξωκυττάρων τμημάτων των αντίστοιχων υποδοχέων του TNF-α που βρίσκονται στα κύτταρα-στόχους (TNF-aRI και TNF-aRII). Η συγκέντρωση των διαλυτών υποδοχέων του TNF-α στο πλάσμα αυξάνεται όσο σοβαρότερη είναι η καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>9,13</sup> Σύμφωνα μάλιστα με μια μελέτη, η συσχέτιση αυτή είναι ισχυρότερη από εκείνη που παρατηρείται για τον TNF-α<sup>14</sup> και ορισμένοι συνιστούν ότι, για να εκτιμηθεί καλύτερα η δραστηριότητα του TNF-α στην καρδιακή ανεπάρκεια, πρέπει να προσδιορίζονται οι sTNFRs.<sup>15</sup> Οι διαλυτοί υποδοχείς αποσπώνται από τους υποδοχείς TNF-α των κυττάρων-στόχων του και κυκλοφορούν στο αίμα, όπου δεσμεύουν τον TNF-α,<sup>16</sup> γεγονός που οδήγησε στην υπόθεση ότι η απόσπαση από τα κύτταρα-στόχους του TNF-α αποτελεί πιθανόν έναν προσαρμοστικό μηχανισμό, που στοχεύει στην εξου-

**Πίνακας 1.** Βασικές ιδιότητες του TNF-α.

- 
- Ενδογενές πυρετογόνο
  - Κυτταροτοξικές και κυτταροστατικές ιδιότητες έναντι ορισμένων όγκων
  - Συμμετέχει και ρυθμίζει τη φλεγμονώδη αντίδραση ασκώντας παρακρινική και αυτοκρινική δράση στα λευκοκύτταρα
  - Διεγείρει τα μακροφάγα για την παραγωγή άλλων φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1β, IL-6), αλλά και του ίδιου
  - Σε υψηλές συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία (>10<sup>-8</sup> mol/L) ασκεί ενδοκρινική δράση προκαλώντας υπόταση, ενδαγγειακή πήξη (π.χ. στη σπληνική καταπληξία) και καχεξία των ιστών
-

δετέρωση των βλαπτικών επιδράσεων του TNF- $\alpha$ .<sup>16,17</sup> Έχει, ωστόσο, υποστηριχθεί και η άποψη ότι η δέσμευση του TNF- $\alpha$  από τους διαλυτούς υποδοχείς του δεν οδηγεί σε εξουδετέρωση της δράσης του αλλά δρα σταθεροποιητικά, δημιουργώντας μια «δεξαμενή» TNF- $\alpha$  στην κυκλοφορία και παρατείνοντας έτσι το χρόνο ημιζώης του.<sup>16,18</sup> Μπορεί, τέλος, η αύξηση των sTNFRs να αποτελεί απλά ένα δείκτη ενεργοποίησης του TNF- $\alpha$  σε τοπικό επίπεδο, καθώς ο TNF- $\alpha$  προάγει την απόσπαση και τη διάχυση στο αίμα των sTNFRs.<sup>16,19</sup> Επίσης, πρέπει να σημειωθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα sTNFRII έχουν συσχετιστεί με πτωχή πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>10</sup>

## 2.2. Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)

Αποτελεί ρυθμιστή της ανοσιακής απάντησης και της φλεγμονής.<sup>4</sup> Παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα, αλλά και από τα T-λεμφοκύτταρα, το αγγειακό ενδοθήλιο και τους ινοβλάστες.

Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι η IL-6 είναι αυξημένη στον ορό ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια,<sup>5,10,20</sup> ενώ, παράλληλα, σύμφωνα με αρκετές από αυτές, η συγκέντρωσή της αυξάνεται όσο πιο σοβαρή είναι η νόσος.<sup>5,13,20,21</sup> Σύμφωνα μάλιστα με πρόσφατες μελέτες, η IL-6 μπορεί να θεωρηθεί ως αξιόπιστος και ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της θνητότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>22,23</sup> Η αύξηση της IL-6 στην καρδιακή ανεπάρκεια δεν εξαρτάται από την αιτιολογία της νόσου.<sup>11,13</sup>

Κατά παρόμοιο τρόπο με τον TNF- $\alpha$ , υπάρχουν διαλυτοί υποδοχείς της IL-6 που κυκλοφορούν στο πλάσμα (sIL-6R και sol gp130R), ανευρίσκονται αυξημένοι σε καρδιακή ανεπάρκεια και πιθανόν διαθέτουν ιδιότητες αναστολέα της δράσης της IL-6.<sup>23</sup>

## 2.3. Ιντερλευκίνη 1 $\alpha$ και 1 $\beta$ (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ )

Οι ιντερλευκίνες IL-1 $\alpha$  και IL-1 $\beta$  παράγονται κυρίως από τα μονοκύτταρα, ωστόσο, κάτω από ορισμένες συνθήκες, όλα τα είδη κυττάρων είναι σε θέση να τις παράγουν.<sup>24</sup> Η IL-1 $\beta$  έχει βρεθεί σε ορισμένες μελέτες<sup>14,24</sup> αυξημένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Έχειδειχθεί ότι η αύξηση των υποδοχέων της (IL-1 $\beta$ R) αποτελεί τον πλέον ευαίσθητο δείκτη ενεργοποίησης της κυτταροκίνης αυτής.<sup>14</sup>

## 2.4. Άλλες κυτταροκίνες

Η IL-10 ανταγωνίζεται τη δράση των φλεγμονωδών κυτταροκινών. Βρέθηκε αυξημένη σε καρδιακή ανεπάρκεια,<sup>25</sup> πιστεύεται όμως ότι σε σοβαρή καρδιακή ανε-

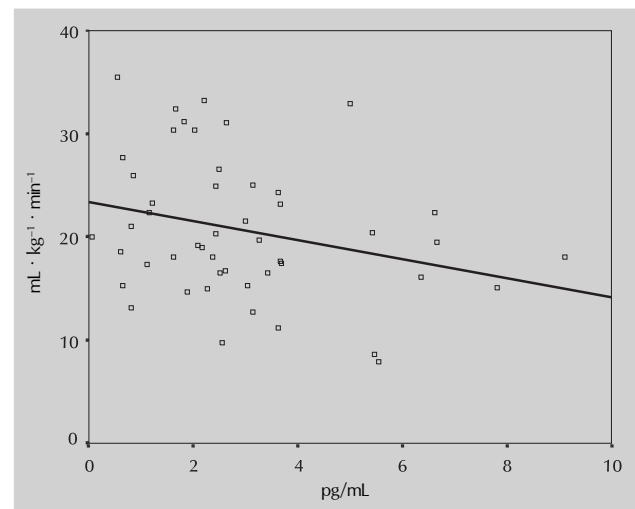
πάρκεια η αύξηση αυτή είναι μικρότερη από την αντίστοιχη αύξηση του TNF- $\alpha$ .<sup>23</sup>

Υποστηρίζεται ότι παρόμοια δράση με αυτήν της IL-10 (ανταγωνιστική των φλεγμονωδών κυτταροκινών) παρουσιάζει και μια άλλη κυτταροκίνη, ο TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ), που όμως έχει βρεθεί ελαττωμένος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>23</sup>

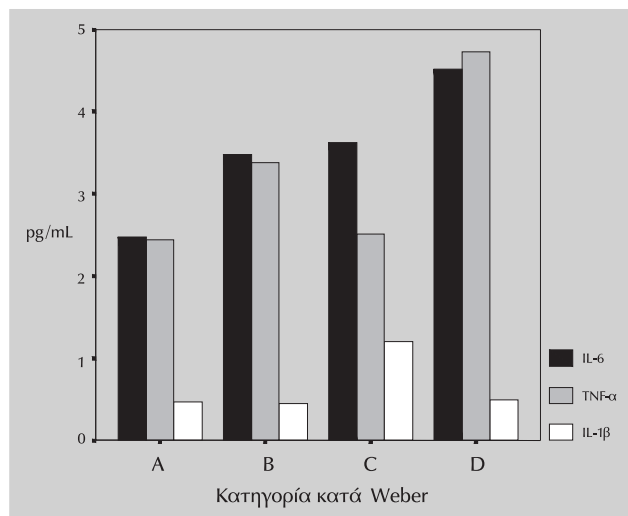
Σύμφωνα με δικά μας υπό δημοσίευση δεδομένα, ο TNF- $\alpha$ , η IL-6 και η IL-1 $\beta$  βρέθηκαν αυξημένοι στον ορό 50 ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίων I-IV σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, ενώ τα επίπεδα του TNF- $\alpha$  και της IL-6, όχι όμως και της IL-1 $\beta$ , παρουσίαζαν αρνητική συσχέτιση με τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου ( $VO_2$  max) κατά την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης, στην οποία υποβλήθηκαν οι ασθενείς αυτοί (εικ. 1). Στην εικόνα 2, με βάση τα ίδια δεδομένα, παρουσιάζεται η συγκέντρωση κυτταροκινών (IL-6, TNF- $\alpha$  και IL-1 $\beta$ ) στον ορό ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ανάλογα με τη βαρύτητα αυτής, σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση κατά Weber.

## 3. ΕΚΛΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΘΕΣΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Πολλές θεωρίες έχουν διατυπωθεί σχετικά με το μηχανισμό ενεργοποίησης της έκκρισης αλλά και τη θέση παραγωγής των φλεγμονωδών κυτταροκινών στην καρδιακή ανεπάρκεια (πίν. 2). Έχει υποστηριχθεί ότι η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως εύλο-



Εικόνα 1. Αρνητική συσχέτιση μεταξύ της IL-6 στον ορό και του  $VO_2$  max σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Από δεδομένα των συγγραφέων υπό δημοσίευση.



**Εικόνα 2.** Συγκέντρωση κυτταροκινών (IL-6, TNF-α και IL-1β) στον ορό ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίων A-D κατά Weber (κατηγοριοποίηση ανάλογα με το  $VO_2 \max$ ) Από δεδομένα των συγγραφέων υπό δημοσίευση.

γα παρατηρείται σε μυοκαρδίτιδες, νοσήματα κολλαγόνου, μετεμφραγματικό σύνδρομο και απόρριψη καρδιακού μοσχεύματος, οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.<sup>26</sup> Έχει διατυπωθεί επίσης η άποψη ότι η παραγωγή κυτταροκινών γίνεται από τους περιφερικούς ιστούς λόγω υποξίας.<sup>26</sup> Ένας άλλος μηχανισμός που έχει προταθεί, βασίζεται στην αύξηση της διαπερατότητας του εντέρου (λόγω αύξησης της πίεσης στη μεσεντέρια φλέβα), που οδηγεί σε αλλόθεση (translocation) βακτηριδίων του εντέρου, απελευθέρωση ενδοτοξίνης, ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και, τελικά, σε παραγωγή κυτταροκινών.<sup>20,26</sup>

Ωστόσο, σημαντικός σταθμός στη μελέτη της σχέσης κυτταροκινών και καρδιακής ανεπάρκειας στάθηκε η ανεύρεση στο μυοκάρδιο ασθενών με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια του TNF-α mRNA.<sup>15</sup> Το εύρημα αυτό αποδεικνύει ότι ο TNF-α παράγεται και στο μυοκάρδιο (πίν. 2). Η παραγωγή TNF-α από το μυοκάρδιο έχει επίσης

**Πίνακας 2.** Ερεθίσματα που προάγουν τη μυοκαρδιακή παραγωγή TNF-α.

Ενδοτοξιναιμία
Πειραματική ισχαιμία-επαναιμάτωση
Καρδιοπνευμονική παράκαμψη
Κλινικό έμφραγμα μυοκαρδίου
Εγκαύματα
Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

αποδειχθεί σε πειραματόζωα,<sup>27,28</sup> στα οποία προκλήθηκε ενδοτοξιναιμία. Βρέθηκε επίσης ότι στο μυοκάρδιο τόσο των υγιών ατόμων όσο και των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια εκφράζονται mRNA TNFR1 και II και, συνεπώς, η καρδιά διαθέτει υποδοχείς του TNF-α. Στους ασθενείς όμως με καρδιακή ανεπάρκεια, ο αριθμός των υποδοχέων αυτών ήταν μικρότερος (down-regulation).<sup>15</sup> Η παραγωγή του TNF-α στο μυοκάρδιο πειραματοζώων διεγείρει την έκκριση πρωτεϊνών που προάγουν την ιστική επούλωση (heat shock proteins).<sup>29,30</sup> Συνεπώς, μπορεί να υποθεθεί ότι η διέγερση παραγωγής του TNF-α στα μυοκαρδιοκύτταρα παρέχει βραχυπρόθεσμα προστατευτική δράση στο κύτταρο, όταν αυτό εκτίθεται σε κάποιο βλαπτικό ερέθισμα. Έχει βρεθεί σε πειραματόζωα ότι τα μυοκαρδιοκύτταρα παράγουν, επίσης, τόσο IL-6<sup>31,32</sup> όσο και IL-1β. Για την τελευταία, μάλιστα, υποστηρίζεται ότι παράγεται σε μεγαλύτερη ποσότητα όταν η καρδιακή ανεπάρκεια οφείλεται σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια.<sup>33</sup>

Σχετικά με την IL-6, έχει διαπιστωθεί ότι παράγεται και από κύτταρα του ενδοθηλίου, καθώς και από αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα *in vitro*.<sup>34</sup> Βρέθηκε επίσης σε μια μελέτη ότι υπάρχει διαφορά στη συγκέντρωση IL-6 μεταξύ αρτηριακού και φλεβικού αγγειακού δικτύου ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (παρόμοια διαφορά δεν διαπιστώθηκε για τον TNF-α), γεγονός που ενισχύει την παραπάνω διατυπωθείσα άποψη.<sup>21</sup>

### 3.1. Χρόνια διέγερση του αδρενεργικού συστήματος και παραγωγή κυτταροκινών

Σε πολλές μελέτες έχει γίνει προσπάθεια διερεύνησης πιθανής σχέσης μεταξύ της χρόνιας διέγερσης του αδρενεργικού συστήματος, που παρατηρείται στην καρδιακή ανεπάρκεια ως αντιρροπιστικός μηχανισμός, και της παραγωγής κυτταροκινών. Σε ορισμένες από αυτές διαπιστώθηκε ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων στο πλάσμα νοραδρεναλίνης, IL-6 και TNF-α,<sup>13,24</sup> ενώ σε άλλες μελέτες δεν αποδείχθηκε τέτοια συσχέτιση.<sup>5,9</sup> Σε μια μελέτη βρέθηκε ασθενής θετική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων TNF-α και κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου<sup>5</sup> στον ορό ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Τα αυξημένα επίπεδα του τελευταίου στον ορό θεωρούνται δείκτης επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>35</sup>

Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η χρόνια νευροχυμική διέγερση με κατεχολαμίνες προκαλεί την έκκριση κυτταροκινών μέσω πρωτοπαθούς βλάβης της καρδιάς ή και ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Σε μια πρόσφατη μελέτη σε πειραματόζωα, βρέθηκε ότι ποντίκια που έλαβαν ισοπροτερενόλη για διάστημα 7

ημερών παρουσίασαν στο μυοκάρδιό τους αυξημένες συγκεντρώσεις TNF-α, IL-6 και IL-1β.<sup>36</sup> Στο μυοκάρδιο ανιχνεύθηκαν επίσης τα αντίστοιχα mRNA, ενώ βρέθηκαν και τοπικές διηθήσεις από φλεγμονώδη κύτταρα. Οι συγκεντρώσεις των κυτταροκινών αυτών στον ορό δεν αυξήθηκαν.<sup>36</sup> Δεν έχει διευκρινιστεί εάν το β-αδρενεργικό φορτίο επάγει την έκκριση κυτταροκινών άμεσα (μέσω παραγωγής cAMP) ή έμμεσα λόγω αύξησης του καρδιακού ρυθμού, της μυοκαρδιακής ισχαιμίας, της υπερτροφίας ή της παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου.<sup>36</sup>

Έχει επίσης βρεθεί σε πειραματόζωα ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα της χορήγησης β-αναστολέων στη διάταση και την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας μετά από έμφραγμα συνοδεύονται από ελάττωση στη μυοκαρδιακή έκφραση του TNF-α και της IL-1β, όχι όμως και της IL-6.<sup>37</sup> Ωστόσο, δεν έχει διευκρινιστεί εάν η ελάττωση αυτή οφείλεται σε αυτή καθαυτή τη μείωση των κατεχολαμινών ή στη γενικότερη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας, αν και σύμφωνα με τους ερευνητές η επιλεκτική μείωση των δύο κυτταροκινών δείχνει ότι η πρώτη περίπτωση είναι επικρατέστερη.<sup>37</sup>

**4. ΒΛΑΠΤΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες είναι μερικά υπεύθυνες για την εξέλιξη και την επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Οι βλαπτικές επιδράσεις των κυτταροκινών στην καρδιά συνοψίζονται στον πίνακα 3.

**4.1. Αρνητική ινότροπη δράση**

Πριν από 30 περίπου χρόνια αναφέρθηκε από τους Lefter και Rovetto ότι ο ορός σπηπικών ασθενών περιέχει κάποιον «παράγοντα καταστολής του μυοκαρδίου».<sup>38</sup> Ωστόσο, το 1993 διευκρινίστηκε ότι στον ορό σπηπικών

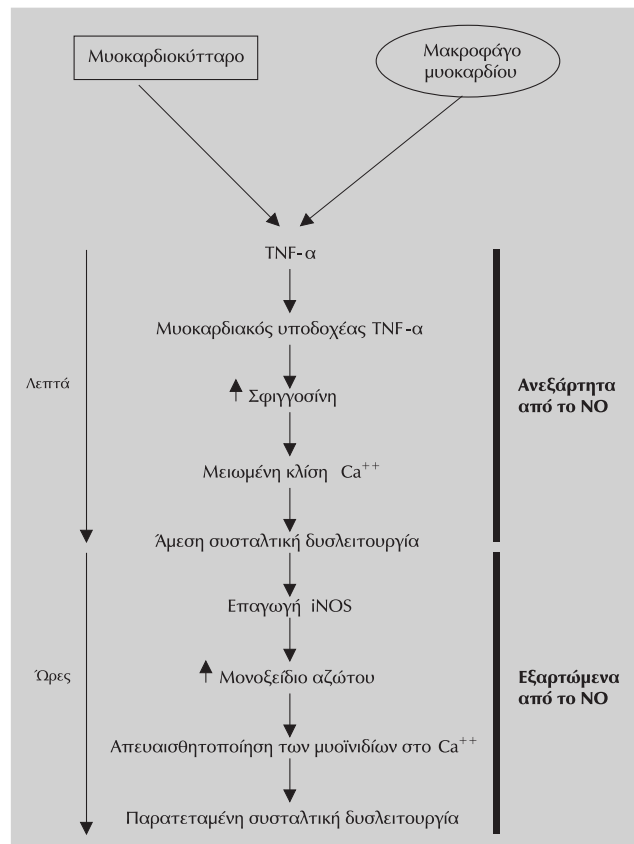
**Πίνακας 3.** Βλαπτικές επιδράσεις των φλεγμονωδών κυτταροκινών στο μυοκάρδιο.

Καταστολή της συσταλτικότητας (αρνητική ινότροπη δράση)
Απόπτωση καρδιομυοκυττάρων
Υπερτροφία του μυοκαρδίου
Μεταβολές της μεσοκυττάριας ουσίας
Δυσλειτουργία ενδοθηλίου
Αναδιαμόρφωση (remodelling)

ασθενών υπάρχουν ο TNF-α και η IL-1β, που είναι ίσως αποκλειστικά υπεύθυνοι για την αναστρέψιμη καταστολή της καρδιάς που παρατηρείται συχνά στο σπηπικό σύνδρομο.<sup>39</sup> Οι κυτταροκίνες που εμπλέκονται, σύμφωνα με τα τρέχοντα δεδομένα, στην καταστολή του μυοκαρδίου είναι ο TNF-α, η IL-1β, η IL-2 και η IL-6.<sup>40</sup>

Πιστεύεται ότι ο TNF-α ασκεί αρνητική ινότροπη δράση με τρεις μηχανισμούς (εικ. 3):

- Ο πρώτος μηχανισμός συνίσταται σε ελάττωση του μέγιστου ενδοκυττάρου Ca<sup>++</sup> των καρδιακών μυοκυττάρων κατά τη συστολή.<sup>41</sup> Η ελάττωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου παρατηρείται άμεσα, με μικρές έως μέτριες συγκεντρώσεις TNF-α. Η δράση αυτή του TNF-α είναι μη εξαρτώμενη από το NO<sup>41</sup> και ασκείται μέσω της σφιγγοσίνης.<sup>42</sup>
- Ο δεύτερος μηχανισμός συνίσταται σε ενεργοποίηση της συνθετάσης του NO των καρδιακών μυοκυττάρων, που ονομάζεται cNOS (constitutive NOS) ή NOS3. Το παραγόμενο NO θεωρείται ότι μειώνει την ευαισθησία των μυοϊνιδίων του καρδιακού μύος στο Ca<sup>++</sup>.<sup>43,44</sup> Η ελάττωση της συσταλτικότητας του μυο-



**Εικόνα 3.** Κυτταροκίνες και αρνητική ινότροπη δράση στο μυοκάρδιο.

καρδίου παρατηρείται μερικά λεπτά μετά από τη χορήγηση μεγάλων δόσεων TNF-α.<sup>43,44</sup> Σημειώνεται, ωστόσο, ότι πρέπει να διευκρινιστεί η φυσιολογική και η κλινική επίδραση των υψηλών δόσεων TNF-α που χορηγήθηκαν σε αυτές τις μελέτες.<sup>40</sup>

- Ο τρίτος και σπουδαιότερος ίσως μηχανισμός συνίσταται σε ενεργοποίηση από τον TNF-α, αλλά και από την IL-6 και την IL-1β, μιας άλλης συνθετάσης του NO, της επαγόμενης iNOS ή NOS2.<sup>40,45</sup> Η δράση αυτή παρατηρείται μετά από έκθεση αρκετών ωρών του μυοκαρδίου στις κυτταροκίνες.<sup>40,45</sup> Η επαγόμενη iNOS παράγεται στα καρδιακά μυοκύτταρα, αλλά και στο μικροαγγειακό και ενδοκαρδιακό ενδοθήλιο.<sup>40-45</sup> Πιστεύεται ότι το παραγόμενο NO, μετά την επαγωγή της iNOS από τις κυτταροκίνες, ελαττώνει τόσο τη βασική όσο και την ενεργοποιούμενη από τους β-αγωνιστές ινóτροπη ανταπόκριση του μυοκαρδίου,<sup>46</sup> μειώνοντας την ευαισθησία των μυοϊνιδίων του καρδιακού μυός στο Ca<sup>++</sup>.<sup>44,45</sup> Σε πρόσφατες μελέτες φάνηκε ότι η έκφραση της iNOS είναι αυξημένη στο μυοκάρδιο ασθενών με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, είτε αυτή οφείλεται σε ισχαιμική καρδιοπάθεια είτε σε βαλβιδική πάθηση.<sup>47,48</sup>

#### 4.2. Απόπτωση καρδιομυοκυττάρων

Η απόπτωση είναι μια διεργασία προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, κατά την οποία τα κύτταρα υφίστανται μη νεκρωτική κυτταρική αυτοκτονία. Η απόπτωση εξαρτάται από την *de novo* σύνθεση πρωτεϊνών, οι οποίες θέτουν σε λειτουργία τη διαδικασία προγραμματισμένης κυτταρικής αυτοκτονίας.<sup>49</sup> Παρατηρείται φυσιολογικά στα αιμοποιητικά κύτταρα αλλά και σε άλλα κύτταρα του οργανισμού που ανανεώνονται,<sup>49</sup> ενώ πιστεύεται ότι συμμετέχει στην παθοφυσιολογία πολλών νοσημάτων, όπως για παράδειγμα των εκφυλιστικών νοσημάτων του κεντρικού νευρικού συστήματος, των αυτοάνοσων νόσων κ.λπ.<sup>50</sup> Η απόπτωση εμπλέκεται ως παθοφυσιολογικός μηχανισμός και σε πολλά καρδιακά νοσήματα, στα οποία συμπεριλαμβάνονται η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, η ιογενής μυοκαρδίτιδα και η ισχαιμία.<sup>51</sup> Τα μυοκαρδιακά κύτταρα που υφίστανται απόπτωση διατηρούν ακέραιη την κυτταρική μεμβράνη τους, δεν απελευθερώνουν CPK, ενώ διατηρούν την ικανότητά τους να συστέλλονται.<sup>52</sup>

Έχει βρεθεί ότι ο TNF-α προάγει την απόπτωση στα μυοκαρδιοκύτταρα μέσω ενός μηχανισμού που εξαρτάται από τη σφιγγοσίνη.<sup>52</sup> Πιθανόν παίζει ρόλο και η αυξημένη παραγωγή NO μέσω επαγωγής από τον TNF-α

του ενζύμου iNOS.<sup>53</sup> Ο TNF-α προάγει την απόπτωση των μυοκαρδιοκυττάρων μέσω των υποδοχέων TNFR1.<sup>54</sup>

#### 4.3. Μυοκαρδιακή υπερτροφία

Σε κυτταροκαλλιέργειες καρδιομυοκυττάρων από πειραματόζωα έχει βρεθεί ότι η αυξημένη συγκέντρωση του TNF-α στο μυοκάρδιο μετά από έντονο stress (π.χ. ενδοτοξιναιμία) είναι αρκετή τόσο, ώστε να προκαλέσει υπερτροφία αυτών.<sup>55</sup> Η δράση αυτή του TNF-α ασκείται μέσω αύξησης της πρωτεϊνοσύνθεσης και ελάττωσης του καταβολισμού των πρωτεϊνών στα μυοκαρδιοκύτταρα.<sup>55</sup> Παρόμοια δράση έχει βρεθεί ότι ασκεί στο μυοκάρδιο πειραματοζώων και η IL-6 μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων gp130.<sup>56</sup> Τέλος, και η IL-1 έχει διαπιστωθεί ότι προκαλεί υπερτροφία των καρδιομυοκυττάρων σε κυτταροκαλλιέργειες, ενώ παρουσιάζει αντίθετη δράση (αναστέλλει την ανάπτυξη) σε ό,τι αφορά τους καρδιακούς ινοβλάστες.<sup>57</sup> Οι παραπάνω επιδράσεις του TNF-α και των άλλων κυτταροκινών αποτελούν πιθανόν έναν ωφέλιμο μηχανισμό προστασίας του μυοκαρδίου σε καταστάσεις καταπόνησης, όταν όμως η υπερέκκρισή τους παρατείνεται, όπως συμβαίνει στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, το τελικό αποτέλεσμα αποβαίνει δυσμενές.

#### 4.4. Διαταραχές του ενδοθηλίου

Μια από τις κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις της καρδιακής ανεπάρκειας είναι η μειωμένη αντοχή στην άσκηση. Η εκδήλωση αυτή δεν οφείλεται μόνο στη μειωμένη απόδοση της καρδιάς ως αντλίας, αλλά και σε διαταραχές των περιφερικών αγγείων (αυξημένος αγγειακός τόνος, αδυναμία αγγειοδιαστολής ως απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα)<sup>58</sup> και των σκελετικών μυών (ατροφία ορισμένων μυϊκών ινών).<sup>59</sup> Η βασική έκκριση NO από το ενδοθήλιο ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια έχει βρεθεί φυσιολογική.<sup>60</sup> Η μειωμένη ικανότητα των περιφερικών αγγείων για αγγειοδιαστολή ως απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα, στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, έχει αποδοθεί, μεταξύ άλλων, σε απώλεια της ικανότητας του ενδοθηλίου να παράγει NO.<sup>58</sup> Οι παραπάνω διαταραχές, τόσο των αγγείων όσο και των σκελετικών μυών, είναι δυνατόν να ερμηνευθούν –μεταξύ άλλων– με βάση τις γνωστές βιολογικές δράσεις του TNF-α, ο οποίος αφενός προκαλεί μείωση των επιπέδων του ενζύμου cNOS, που ευθύνεται για την παραγωγή NO στο ενδοθήλιο,<sup>61</sup> και αφετέρου εμποδίζει τη σύνθεση και αυξάνει τον καταβολισμό των πρωτεϊνών στους σκελετικούς μυς.<sup>62</sup> Επιπλέον, ο TNF-α είναι δυνατόν να προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μέσω παραγω-

γής ελευθέρων ριζών οξυγόνου, που με τη σειρά τους καταστρέφουν το παραγόμενο από το ενδοθήλιο NO.<sup>63,64</sup>

Έχει βρεθεί σε πειραματόζωα ότι το ενδοθήλιο μπορεί να παράγει IL-6,<sup>34</sup> ενώ ανάλογες ενδείξεις υπάρχουν και στους ανθρώπους.<sup>21</sup> Η τοπική αυτή παραγωγή IL-6 πιθανόν συμβάλλει στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου που παρατηρείται σε καρδιακή ανεπάρκεια, προκαλώντας διαταραχές του αγγειακού τόνου και των περιφερικών αντιστάσεων,<sup>21</sup> αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας<sup>65</sup> και απώλεια μυϊκής μάζας.<sup>66</sup>

## 5. ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

### 5.1. Φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και κλασικά φάρμακα της καρδιακής ανεπάρκειας

**5.1.1. Β-αποκλειστές.** Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, σε πειραματόζωα έχει διαπιστωθεί ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα της χορήγησης β-αναστολέων στη διάταση και την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας μετά από έμφραγμα συνοδεύονται και από ελάττωση στη μυοκαρδιακή έκφραση του TNF-α και της IL-1β, όχι όμως της IL-6.<sup>37</sup> Το παραπάνω εύρημα επιβεβαιώθηκε σε μελέτη μικρού αριθμού ασθενών με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια που έλαβαν θεραπεία με καρβεδιλόλη.<sup>67</sup>

**5.1.2. Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-MEA).** Σε πρόσφατες μελέτες βρέθηκε ότι η θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας με υψηλές δόσεις α-MEA οδηγεί σε επιλεκτική μείωση της IL-6, χωρίς μείωση του TNF-α και της IL-1β, κάτι που σημαίνει ότι η αναστολή του MEA πιθανόν να ασκεί άμεση δράση στην παραγωγή αυτής της κυτταροκίνης.<sup>68</sup> Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η παρατήρηση σε πειραματόζωα ότι ο TNF-α (σε αντίθεση με τη νοραδρεναλίνη, την ενδοθηλίνη, το κοιλιακό νατριουρητικό πεπτίδιο και τη βραδυκινίνη, που επίσης χορηγήθηκαν στην εν λόγω μελέτη) προκαλεί αύξηση (up-regulation) των υποδοχέων αγγειοτασίνης-1 στους καρδιακούς ισθλάστες, γεγονός που σχετίζεται άμεσα με τη διεργασία της καρδιακής αναδιαμόρφωσης (remodelling).<sup>69</sup>

**5.1.3. Ανταγωνιστές ασβεστίου.** Σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε ότι η χορήγηση αμλοδιπίνης σε ασθενείς με σοβαρή (NYHA III-IV) καρδιακή ανεπάρκεια (που, σύμφωνα με τη μελέτη PRAISE, είχε θετικά αποτελέσματα ως προς τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα ασθενών με μυοκαρδιοπάθεια μη ισχαιμικής αιτιολογίας)<sup>70</sup> οδήγησε σε ελάττωση της IL-6 μετά από θεραπεία 26 εβδομάδων, αλλά όχι και σε ελάττωση του TNF-α.<sup>71</sup> Σύμφωνα

με τους ερευνητές, είναι πιθανό η ευεργετική δράση της αμλοδιπίνης να σχετίζεται με τη μείωση της IL-6.<sup>71</sup>

Σε αυτό το σημείο πρέπει να σημειωθεί ότι η βελτίωση των αιμοδυναμικών παραγόντων ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια μετά από φαρμακευτική θεραπεία δεν οδηγεί αυτόματα και σε βελτίωση της επιβίωσής τους, κάτι που έγινε φανερό σε μελέτες όπου χορηγήθηκαν θετικοί ινóτροποι παράγοντες, οι οποίοι δεν αύξησαν την επιβίωση των ασθενών.<sup>72,73</sup> Αντίθετα, η χορήγηση α-MEA βελτίωσε την επιβίωση, χωρίς απαραίτητα να προκληθεί σημαντική βελτίωση στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.<sup>74</sup> Με βάση αυτά τα δεδομένα, υποστηρίζεται από ορισμένους η άποψη ότι στη βελτίωση της επιβίωσης που παρατηρήθηκε μετά από χορήγηση τόσο των α-MEA όσο και των β-αποκλειστών είναι δυνατόν να συμμετέχουν σε κάποιο βαθμό οι κυτταροκίνες και ιδίως η IL-6, η οποία μάλιστα σε πρόσφατες μελέτες βρέθηκε ότι αποτελεί προγνωστικό παράγοντα της επιβίωσης στην καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>22,23</sup> Οι υποθέσεις αυτές τελούν υπό έρευνα και η ιδιαίτερη πολυπλοκότητα των μηχανισμών που υπεισέρχονται στην καρδιακή ανεπάρκεια δεν έχει επιτρέψει την εξαγωγή τελικών συμπερασμάτων ως προς τα ζητήματα αυτά.

### 5.2. Νέες προοπτικές στη θεραπεία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Φάρμακα που στοχεύουν στην αναστολή των κυτταροκινών

Μέχρι στιγμής, κανένα φάρμακο που να βασίζεται στην «αντικυτταροκινική» του δράση δεν έχει αποδειχθεί χρήσιμο στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας.

Η βεσαρινόνη (παράγωγο των κινολονών και αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης III), ένα φάρμακο που αναστέλλει την παραγωγή του TNF-α, αλλά και της IL-6,<sup>75</sup> βρέθηκε σε μια μελέτη ότι βελτιώνει την ποιότητα ζωής και την επιβίωση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>76</sup> Ωστόσο, παρατηρήθηκε αύξηση της θνητότητας στην ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν υψηλότερη δόση.<sup>77</sup> Το φάρμακο έχει μικρό θεραπευτικό εύρος, ενώ, επίσης, δεν είναι γνωστές οι επιδράσεις του σε μακροχρόνια λήψη.

Η πεντοξυφυλλίνη έχει βρεθεί ότι μειώνει την παραγωγή TNF-α *in vitro*<sup>78</sup> και *in vivo*.<sup>79</sup> Σε μια μελέτη χορηγήθηκε πεντοξυφυλλίνη σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια σταδίου III κατά NYHA, με θετικά αποτελέσματα ως προς τα συμπτώματα αλλά και το κλάσμα εξώθησης.<sup>80</sup> Παράλληλα, επιτεύχθηκε μείωση των επιπέδων TNF-α στο πλάσμα των ασθενών. Σε μια άλλη μονοκεντρική, προοπτική, διπλή-τυφλή, τυχαίοποιημένη

και με χορήγηση εικονικού φαρμάκου μελέτη, διαπιστώθηκε ότι ασθενείς (n=20) με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια που ελάμβαναν α-MEA και καρβεδιλόλη και στους οποίους προστέθηκε πεντοξυφυλλίνη, παρουσίασαν σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων και του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας.<sup>81</sup> Δεν είναι, ωστόσο, σαφής ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου (πιθανόν παρεμβαίνουν και άλλοι μηχανισμοί), ο αριθμός των ασθενών ήταν μικρός, ενώ δεν υπάρχουν προς το παρόν άλλες μελέτες που να ενισχύουν τα δεδομένα αυτά.

Από ομάδα Ελλήνων ερευνητών ανακοινώθηκε πρόσφατα ότι η τρίμηνη θεραπεία με αυξητική ορμόνη (GH) μειώνει τα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτταροκινών στο πλάσμα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ, παράλληλα, βελτιώνει την ικανότητά τους για φυσική άσκηση. Η ίδια θεραπεία προκαλεί μείωση των επιπέδων στο πλάσμα ορισμένων διαμεσολαβητικών ουσιών της απόπτωσης.<sup>82</sup>

Πρόσφατα, δοκιμάστηκε επίσης η χορήγηση ανοσοσφαιρίνης ενδοφλεβίως σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Τα αποτελέσματα ήταν θετικά ως προς το κλάσμα εξώθησης σε μια μελέτη (αύξηση κατά 5%),<sup>83</sup> κάτι όμως που δεν επιβεβαιώθηκε από τα ευρήματα μιας δεύτερης μελέτης σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια.<sup>84</sup>

Έχουν δοκιμαστεί επίσης μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του TNF-α, φαίνεται όμως ότι το ενδιαφέρον εστιάζεται στις πρωτεΐνες συσχώνευσης, που προκύπτουν από τη σύνδεση υποδοχέων TNF (TNFR) με το τμήμα Fc ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης IgG1. Οι πρωτεΐνες αυτές (TNFR:Fc) αποτελούν ανάλογα διαλυτών υποδοχέων του TNF-α, συνδέονται μαζί του και τον αδρανοποιούν. Ένα τέτοιο ανάλογο είναι η ετανερσέπτη, ένα φάρμακο που έχει χρησιμοποιηθεί τα τελευταία χρόνια επιτυχώς στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου και την ψωριασική αρθρίτιδα.<sup>85,86</sup>

Σε μια μελέτη μικρού αριθμού ασθενών (n=18) με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III κατά NYHA, βρέθηκε ότι η ετανερσέπτη βελτιώνει την ποιότητα ζωής, την ικανότητα άσκησης και το κλάσμα εξώθησης.<sup>87</sup> Σε άλλη μελέτη, επίσης μικρού αριθμού ατόμων (n=13), η ετανερσέπτη βελτίωσε την ικανότητα αγγειοδιαστολής που εξαρτάται από το ενδοθήλιο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III κατά NYHA. Η επίδραση αυτή θεωρήθηκε ότι επιτυγχάνεται μέσω της αναστολής του TNF-α.<sup>88</sup> Δύο μεγαλύτερες μελέτες, που σχεδιάστηκαν για να εκτιμήσουν την επίδραση της ετανερσέπτης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, διακόπηκαν πρόωρα, επειδή τα αποτελέσματα δεν ήταν τα προσδοκώμενα.<sup>85,89</sup> Η ερμηνεία αυτής της αποτυχίας πιθανόν βασίζεται στο

γεγονός ότι, αντίθετα με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (καταστάσεις στις οποίες η χορήγηση ετανερσέπτης παρέχει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα), η καρδιακή ανεπάρκεια δεν είναι αμιγώς φλεγμονώδης νόσος. Στην ουσία, πρόκειται για ένα εξαιρετικά πολύπλοκο σύνδρομο, το οποίο συμπεριλαμβάνει πολλά, μη φλεγμονώδη χαρακτηριστικά. Οι αιμοδυναμικοί παράγοντες, η διέγερση του συμπαθητικού και οι νευροορμονικές μεταβολές διαδραματίζουν κυρίαρχο ρόλο στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου, με αποτέλεσμα η αναστολή του TNF-α από την ετανερσέπτη να μην αποδίδει τα προσδοκώμενα αποτελέσματα.

## 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι σαφές ότι η έρευνα γύρω από τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και τη σχέση τους με την καρδιακή ανεπάρκεια είναι εντατική, αλλά το τοπίο δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο. Θέλοντας να συνοψίσουμε τα βασικά σημεία όλων όσων αναφέρθηκαν παραπάνω, σημειώνουμε τα εξής:

Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, και ειδικά ο TNF-α και η IL-6, ανευρίσκονται σε υψηλά επίπεδα στο αίμα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Η αύξηση των επιπέδων τους στο αίμα δεν είναι απλά ένα επιφανόμενο, αλλά αντανακλά τη συμμετοχή τους στις παθοφυσιολογικές διεργασίες που οδηγούν σε επιδείνωση της νόσου. Φαίνεται ότι στα αρχικά στάδια και εκλυόμενες σε μικρές ποσότητες, οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες ασκούν προστατευτική και αντιρροπιστική δράση. Αργότερα, ωστόσο, και καθώς η νόσος εξελίσσεται και οι κυτταροκίνες αυτές παράγονται σε μεγαλύτερες ποσότητες από το πάσχον μυοκάρδιο, ασκούν αρνητική ινότροπη δράση σε αυτό, αυξάνουν το οξειδωτικό stress, μειώνουν την περιφερική αγγειοδιαστολή και προάγουν την απόπτωση των καρδιομυοκυττάρων. Είναι, μάλιστα, πιθανό οι κυτταροκίνες να εμπλέκονται στη ρήξη της αντιρρόπησης, που επισυμβαίνει σε μερικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Τελικά, συμβάλλουν στην προκύπτουσα αναδιαμόρφωση (remodelling) της καρδιάς, που παρατηρείται στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας με βάση ουσίες που θα αναστέλλουν τις βλαπτικές επιδράσεις των κυτταροκινών είναι ιδιαίτερα ελκυστική. Έχουν μελετηθεί αρκετά τέτοια φάρμακα. Ωστόσο, αν και τα τελευταία δύο χρόνια θεωρήθηκε ότι η ετανερσέπτη θα είχε θετική επίδραση στην καρδιακή ανεπάρκεια, κάτι τέτοιο δεν αποδείχθηκε μέχρι στιγμής σε με-



γάλες μελέτες. Έτσι, προς το παρόν δεν υπάρχει θεραπευτική παρέμβαση στην καρδιακή ανεπάρκεια που να

βασίζεται στην αναστολή των κυτταροκινών. Το πεδίο, ωστόσο, παραμένει ανοικτό και η έρευνα συνεχίζεται.

## ABSTRACT

### Proinflammatory cytokines in heart failure

S. LIATIS, S. NANAS

*Department of Chest Diseases, Intensive Care Clinic, Athens University, "Eugenideio" Hospital, Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(5):447–458*

Clinical and laboratory research during the past decade has demonstrated that proinflammatory cytokines play an essential role in the pathogenesis of heart failure; but although numerous studies have focused on this concept, the exact role of these highly potent, pleiotropic substances has not yet been clarified. Investigators have shown that proinflammatory cytokines can be produced by the myocardiocytes of patients with congestive heart failure. It is now believed that overexpression of cytokines in heart failure is not simply an epiphenomenon or a marker of disease severity, but a biological mechanism responsible for the primary progression of the disease. As heart failure progresses, expression of cytokines increases, resulting in a negative inotropic effect, increased oxidative stress, reduced peripheral vasodilation and promotion of myocardiocyte apoptosis. Recent data suggest that treatment of heart failure with  $\beta$ -blockers, angiotensin converting enzyme antagonists and/or calcium channel blockers leads to a decline in circulating plasma levels of proinflammatory cytokines as well as to a reduction of their production in the myocardium. It remains unclear whether this is a drug mediated effect or occurs as a result of general improvement of the disease. Intensive investigation is being directed towards clarification of the hypothesis that inhibition of cytokine production or expression could lead to an improvement of congestive heart failure. Currently, no drug has yet proved effective in treating heart failure by this mechanism.

**Key words:** Cytokines, Heart failure, Proinflammatory cytokines

## Βιβλιογραφία

1. FEI AM, ABRAHAM EM. Can we make sense out of cytokines? *Chest* 2000, 117:932–934
2. ANSARI A. Syndromes of cardiac cachexia and the cachectic heart: current perspective. *Prog Cardiovasc Dis* 1987, 30:45–60
3. LEVINE B, KALMAN J, MAYER L, FILLIT H, PACKER M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990, 323:236–241
4. MANN DL, YOUNG JB. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest* 1994, 105:897–904
5. TORRE-AMIONE G, KAPADIA S, BENEDICT C, ORAL H, YOUNG J, MANN D. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: A report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996, 27:1201–1206
6. KATZ S, RAO R, BERMAN J, SCHWARZ M, DEMOPOULOS L, BIJOUR ET AL. Pathophysiological correlates of increased serum tumor necrosis factor in patients with congestive heart failure. Relation to nitric oxide-dependent vasodilation in the forearm circulation. *Circulation* 1994, 90:12–16
7. McMURRAY J, ABDULLAH I, DARGIE H, SHAPIRO D. Increased concentrations of tumor necrosis factor in cachectic patients with severe chronic heart failure. *Br Heart J* 1991, 66:356–358
8. DUTKA DP, ELBORN JS, DELAMERE F, SHALE DJ, MORRIS GK. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in severe congestive heart failure. *Br Heart J* 1993, 70:141–143
9. LOMMI J, PULKKI K, KOSKINEN P, NAVERI H, LEIONEN H, HAERKOENEN M ET AL. Haemodynamic, neuroendocrine and metabolic correlates of circulating cytokine concentrations in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1997, 18:1620–1625
10. FERRARI R, BACHETTI T, CONFORTINI R, OPASICH C, FEBO O, CORTI A ET AL. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 1995, 92:1479–1486
11. MUNGER M, JOHNSON B, AMBER IJ, CALLANAN KS, GILBERT EM. Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996, 77:723–727

12. STEELE IC, NUGENT M, NAGUIERE S, HOPER M, CAMPBELL G, HAL-LIDAY MI ET AL. Cytokine profile in congestive heart failure. *Eur J Clin Invest* 1996, 26:1018–1022
13. KOLLER-STRAMETZ J, PACHER R, FREY B, KOS TH, WOLOSZCZUK W, STANEK B. Circulating tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in chronic heart failure: relation to its soluble receptor II, interleukin-6 and neurohumoral variables. *J Heart Lung Transplant* 1998, 17:356–362
14. TESTA M, YEH M, LEE P, FANELLI R, LOPERFIDO F, BERMAN JW ET AL. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996, 28:964–971
15. TORRE-AMIONE G, KAPADIA S, LEE J, DURAND JB, BIES R, YOUNG J ET AL. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996, 93:704–711
16. PACKER M. Is tumor necrosis factor an important neurohormonal mechanism in chronic heart failure? *Circulation* 1995, 92:1379–1382
17. SMITH JJ, SHAPIRO L, DOLAN NA, KILCOYNE LM, UDELSON JE, SALEM DN ET AL. Cytokine antagonists circulate in the blood of patients with advanced congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993, 21:268A
18. ADERKA D, ENGELMANN H, MAOR Y, BRAKEBUSCH C, WALLACH D. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J Exp Med* 1992, 175:323–329
19. DIEZ-RUIZ A, TILZ GP, ZANGERLE R, BAIER-BITTERLICH G, WACHTER H, FUCHS D. Soluble receptors for tumor necrosis factor in clinical laboratory diagnosis. *Eur J Haematol* 1995, 54:1–8
20. ANKER SD, EGERER KR, VOLK HD, KOX WJ, POOLE-WILSON PA, COATS JS. Elevated soluble CD 14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997, 79:1426–1430
21. TSUTAMOTO T, HISANAGA T, WADA A, MAEDA K, OHNISHI M, FUKAI D ET AL. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31:391–398
22. KELL R, HAUNSTETTER A, DENGLER TJ, KUBLER W, HAASS M. Do cytokines enable risk stratification to be improved in NYHA functional class III patients? Comparison with other potential predictors of prognosis. *Eur Heart J* 2002, 23:70–78
23. AUKRUST P, UELAND T, LIEN E, BENDTZEN K, MULLER F, ANDREASSEN AK ET AL. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999, 1:376–382
24. MANN DL, YOUNG JB. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest* 1994, 105:897–904
25. YAMAOKA M, YAMAGUCHI S, OKUYAMA M, TOMOIKE H. Anti-inflammatory cytokine profile in human heart failure: behavior of interleukin-10 in association with tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Jpn Circ J* 1999, 63:951–956
26. BRAUNWALD E. Disorders of the heart. The failing heart. In: *Harrison's Principles of internal medicine*. 15th ed international. McGraw Hill, 2001:1316–1318
27. KAPADIA S, LEE JR, TORRE-AMIONE G, BIRDSALL HH, MA TS, MANN DL. Tumor necrosis factor gene and protein expression in adult feline myocardium after endotoxin administration. *J Clin Invest* 1995, 96:1042–1052
28. GIROIR BP, JOHNSON JH, BROWN T, ALLEN GL, BEUTLER B. The tissue distribution of tumor necrosis factor biosynthesis during endotoxemia. *J Clin Invest* 1992, 90:693–698
29. NAKANO M, KNOWLTON AA, YOKOYAMA T, LESSLAUER W, MANN DL. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induced expression of heat shock protein 72 in adult feline cardiac myocytes. *Am J Physiol* 1996, 270:H1231–H1239
30. KNOWLTON AA. The role of heat shock proteins in the heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995, 27:121–131
31. YAMAUCHI-TAKINARA K, IHARA Y, OGATA A, YOSHIZAKI K, AZUMA J, KISHIMOTO T. Hypoxic stress induces cardiac myocyte-derived interleukin-6. *Circulation* 1995, 91:1520–1524
32. WAGNER DR, KUBOTA T, SANDERS VJ, McTIERNAN CF, FELDMAN A. Differential regulation of cardiac expression of IL-6 and TNF- $\alpha$  by A<sub>2</sub>-adenosine receptors. *Am J Physiol* 1999, 276: H2141–H2147
33. FRANCIS SE, HOLDEN H, HOLT CM, DUFF GW. Interleukin-1 in myocardium and coronary arteries of patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998, 30:215–223
34. LIPPNOW H, LIBBY P. Proliferating or interleukin-1 activated human vascular smooth muscle cells secrete copious interleukin-6. *J Clin Invest* 1990, 85:731–738
35. GOTTLEIB SS, KUKIN ML, AHERN D, PACKER M. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989, 13:1534–1539
36. MURRAY DR, PRABHU SD, CHANDRASEKAR AR. Chronic  $\beta$ -adrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokine expression. *Circulation* 2000, 101:2338–2341
37. PRABHU SD, CHANDRASEKAR B, MURRAY DR, FREEMAN GL.  $\beta$ -adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide and remodeling. *Circulation* 2000, 101:2103–2109
38. LEFER A, ROVETTO M. Influence of a myocardial depressant factor on physiologic properties of cardiac muscle. *Proc Soc Exp Biol* 1970, 134:269–273
39. PARILLO JE. Pathogenetic mechanism of septic shock. *N Engl J Med* 1993, 328:1471–1477
40. KELLY RA, SMITH THW. Cytokines and cardiac contractile function (editorial). *Circulation* 1997, 95:778–781
41. YOKOYAMA TA, VACA L, ROSSEN RD, DURANTE S, HAZARIKA P, MANN DL. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the adult mammalian heart. *J Clin Invest* 1993, 92:2303–2312
42. ORAL H, DORN GW, MANN DL. Sphingosine mediates the immediate negative inotropic effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the adult mammalian cardiac myocyte. *J Biol Chem* 1997, 272:4836–4842

43. FINKEL MS, ODDIS CV, JACOB TD, WATKINS SC, HATTLER BG, SIMMONS RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992, 257:387–389
44. GOLDHABER JL, KIM KH, NATTERSON PD, LAWRENCE T, YANG P, WEISS JN. Effects of TNF- $\alpha$  on Ca<sup>++</sup> and contractility in isolated adult rabbit ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1996, 79:363–380
45. KELLY RA, BALLIGRAND JL, SMITH TW. Nitric oxide and cardiac function. *Circ Res* 1996, 79:363–380
46. HARE J, LOH E, CREAGER MA, COLUCCI WS. Nitric oxide inhibits the positive inotropic response to  $\beta$ -adrenergic stimulation in humans with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1995, 92:2198–2203
47. HABIB FM, SPRINGALL DR, DAVIES GJ, OAKLEY CM, YACOUB MH, POLAK JM. Tumor necrosis factor and inducible nitric oxide synthase in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1996, 347:1151–1155
48. DeBELDER AJ, RADOMSKY MW, WHY HJF, RICHARDSON PJ, BUCKNALL CA, SALAS E ET AL. Nitric oxide synthase activities in human myocardium. *Lancet* 1993, 341:84–85
49. STELLER H. Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science* 1995, 267:1445–1449
50. CARSON DA, RIBEIRO JM. Apoptosis and disease. *Lancet* 1993, 341:1251–1254
51. JAMES TN. Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart from postnatal morphogenesis to paroxysmal arrhythmias. *Circulation* 1994, 90:556–573
52. KROWN KA, PAGE MT, NGUYEN C, ZECHNER D, GUTIERREZ V, COMSTOCK KL ET AL. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes: involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest* 1996, 98:2854–2865
53. KITAJIMA I, KAWAHARA K, NAKAJIMA T, SOEJIMA Y, MATSUYAMA T, MARUYAMA I. Nitric oxide-mediated apoptosis in murine mastocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1994, 204:244–251
54. VENDERABEELE P, DEELEREQ W, BEYAERT R, FIERS W. Two tumor necrosis factor receptors: structure and function. *Trends Cell Biol* 1995, 5:392–399
55. YOKOYAMA T, NAKANO M, BEDNARCZYK JL, McINTYRE BW, ENTMAN M, MANN DL. Tumor necrosis factor- $\alpha$  provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocyte. *Circulation* 1997, 95:1247–1252
56. HIRANO H, YOSHIDA K, KISHIMOTO T, TAGA T. Continuous activation of gp130, a signal-transducing receptor component for interleukin-6-related cytokines, causes myocardial hypertrophy in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92:4862–4866
57. PALMER JN, HARTOGENSIS WE, FORTUIN FD, LONG CS. Interleukin-1 $\beta$  induces cardiac myocyte growth but inhibits cardiac fibroblast proliferation in culture. *J Clin Invest* 1995, 95:2555–2564
58. KUBO SH, RECTOR TS, BANK AJ, WILLIAMS RE, HEIFETZ SM. Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation* 1991, 84:1589–1596
59. MANCINI DM, WLATER G, REICHEK N, LENKINSKI R, McCULLY KK, MULLEN JL ET AL. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation* 1992, 85:1364–1373
60. DREXLER H, HAYOZ D, MUNZEL T, HORNIG B, JUST H, BRUNNER HR ET AL. Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992, 69:1596–1601
61. YOSHIZUMI M, PERELLA MA, BURNETT JCJ, LEE ME. Tumor necrosis factor down-regulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. *Circ Res* 1993, 73:205–209
62. FLORES EA, BISTRAN BR, POMPOSELLI JJ, DINARELLO CA, BLACKBURN GL, ISTFAN NW. Infusion of tumor necrosis factor/cachectin produces muscle catabolism in the rat: asynergistic effect with interleukin-1. *J Clin Invest* 1989, 83:1614–1622
63. FERRARI R, BACHETTI T, AGNOLETTI L, COMINI L, CURELLO S. Endothelial function and dysfunction in heart failure. *Eur Heart J* 1998, 19(Suppl G):G41–G47
64. TSUTAMOTO T, WADA A, MATSUMOTO T, MAEDA K, MABUCHI N, HAYASHI M ET AL. Relationship between tumor necrosis factor-alpha production and oxidative stress in the failing hearts of patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001, 15:2086–2092
65. MARUO N, MORITA I, SHIRAO M, MUROTA S. IL-6 increases endothelial permeability *in vitro*. *Endocrinology* 1992, 219:710–714
66. TSUJIKAWA T, FUJITA J, EBISUI C, YANO M, KOMINAMI E, SUZUKI K ET AL. Interleukin-6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin-6 transgenic mice. *J Clin Invest* 1996, 97:244–249
67. MATSUMURA T, TSUSHIMA K, OHTAKI E, MISU K, TOHBARU T, ASANO R ET AL. Effects of carvedilol on plasma levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in nine patients with dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 2002, 39:253–257
68. GULLESTAD L, AUKRUST P, UELAND T, ESPEVIK T, YEE G, VAGELOS R ET AL. Effect of high- versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibition on cytokine levels in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999, 34:2061–2067
69. GURANTZ D, COWLING RT, VILLAREAL FJ, GREENBERG BH. Tumor necrosis factor-alpha upregulates angiotensin II type 1 receptors on cardiac fibroblasts. *Circ Res* 1999, 6:272–279
70. PACKER M, O'CONNOR CM, GHALI JK, PRESSLER ML, CARSON PE, BELKIN RN ET AL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure: Prospective randomized amlodipine survival evaluation study group. *N Engl J Med* 1996, 335:1107–1114
71. MOHLER ER, SORENSEN LC, GHALI JK, SCHOKEN DD, WILLIS PW, BOWERS JA ET AL. Role of cytokines in the mechanism of action of amlodipine: the PRAISE heart failure trial. *J Am Coll Cardiol* 1997, 30:35–41
72. MASSIE B, BOURASSA M, DiBIANCO R, HESS M, KONSTAM M, LIKOFF M ET AL. Long-term oral administration of amrinone for congestive heart failure: Lack of efficacy in a multicenter controlled trial. *Circulation* 1985, 71:963–971

73. MASKIN CS, WEBER KT, JANICKI JS. Long-term oral enoximone therapy in chronic cardiac failure. *Am J Cardiol* 1987, 60:63C–67C
74. THE SOLVD INVESTIGATORS. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991, 325:293–302
75. MATSUMORI A, SHIOI T, YAMADA T, MATSUI S, SASAYAMA S. Vesnarinone, a new inotropic agent, inhibits cytokine production by stimulated human blood from patients with heart failure. *Circulation* 1994, 89:955–958
76. FELDMAN AM, BRISTOW MR, PARMLEY WW, CARSON PE, PEPINE CJ, GILBERT EM ET AL. Effects of vesnarinone on morbidity and mortality in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1993, 329:149–155
77. MATSUMORI A. The use of cytokine inhibitors. A new therapeutic insight into heart failure. *Int J Cardiol* 1997, 62(Suppl):S3–S12
78. STRIETER RM, REMICK DG, WARD PA, SPENGLER RN, LYNCH JP 3rd, LARRICK J ET AL. Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor- $\alpha$  production by pentoxifylline. *Biochem Biophys Res Commun* 1988, 155:1230–1236
79. ZABEL P, WOLTER DT, SCHONHARTING MM, SCHADE UF. Oxpentifylline in endotoxemia. *Lancet* 1989, 23–30:1474–1477
80. SLIWA K, SKUDICKY D, CANDY G, WISENBAUGH T, SARELI P. Randomized investigation of effects of pentoxifylline on left ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1998, 351:1091–1093
81. SKUDICKY D, BERGMANN A, SLIWA K, CANDY G, SARELI P. Beneficial effects of pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and carvedilol. *Circulation* 2001, 103:1083–1088
82. ADAMOPOULOS S, PARISSIS JT, GEORGIADIS M, KARATZAS D, PARASKEVAIDIS J, KROUPIS C ET AL. Growth hormone administration reduces circulating proinflammatory cytokines and soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2002, 144:359–364
83. GULLESTAD L, AASS H, FJELD JG, WIKEBY L, ANDREASSEN AK, IHLEN H ET AL. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001, 103:220–225
84. McNAMARA DM, HOLUBKOV R, STARLING RC, DEC GW, LOH E, TORRE-AMIONE G ET AL. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001, 103:2254–2259
85. PUGSLEY MK. Etanercept. Immunex. *Curr Opin Investig Drugs* 2001, 2:1725–1731
86. MORELAND LW, BAUMGARTNER SW, SCHIFF MH, TINDALL EA, FLEISCHMANN RA, WEAVER AL ET AL. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997, 337:141–147
87. DESWAL A, BOZKURT B, SETA Y, PARILTI-EISWIRTH S, HAYES FA, BLOSCH C ET AL. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor (Enbrel, Etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1999, 99:3224–3226
88. FICHTLSCHERER S, ROSSIG L, BREUER S, VASA M, DIMMELER S, ZEIER AM. Tumor necrosis factor antagonism with etanercept improves systemic endothelial vasoreactivity in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001, 18:3023–3025
89. LOUIS A, CLELAND JG, CRABBE S, FORD S, THACKRAY S, HOUGHTON T ET AL. Clinical trials update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Highlights of the scientific sessions of the American College of Cardiology, 2001

Corresponding author:

S. Liatis, 7 Ivis street, GR-166 72 Varkiza, Greece

---