

ВАЗОДИЛАТАЦИЯ ПЛЮС БЕТА- БЛОКАДА КАТО ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД ПРИ ХРОНИЧНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Доц. Пл. Гацов, д.м.н.

Патофизиология на сърдечната недостатъчност



Порочния кръг на сърдечната недостатъчност





European Heart Journal (2012) **33**, 1787–1847
doi:10.1093/eurheartj/ehs104

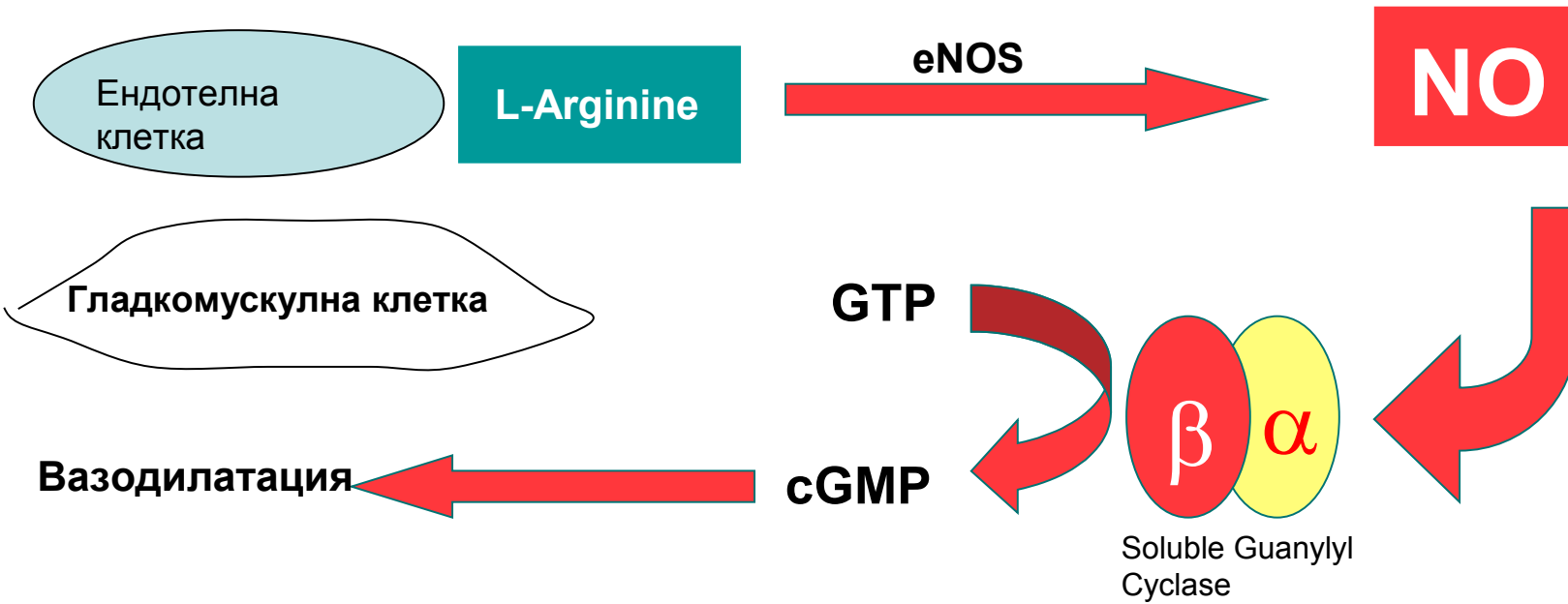
ESC GUIDELINES

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012

Препоръки на ЕКД за приложение на вазодилататорите при ОСН

- **Клас препоръка I, ниво на доказателственост B**

Синтез на NO в съдовия ендотел



За нормалния синтез на NO е необходим интактен ендотел !

Фактори, стимулиращи синтеза на NO

- “Напречен стрес” (shear stress) – право пропорционален на скоростта на кръвотока и обратно пропорционален на диаметъра на съда
- Естествени медиатори – ацетилхолин, брадикинин
- Медикаменти – донори на NO (глицерилтринитрат, натриев нитропрусид), небиволол и др.

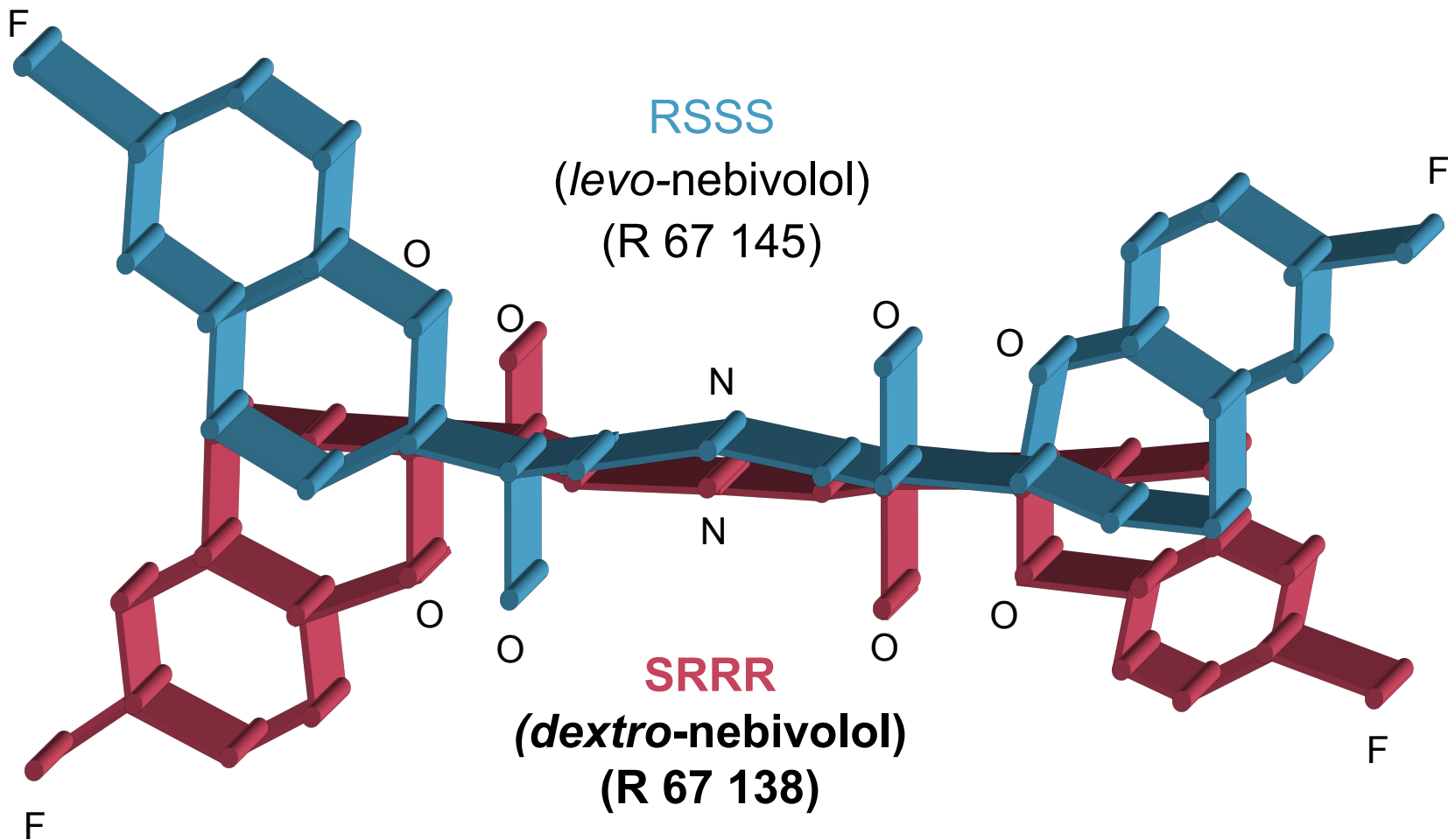
NO (EDRF) и неговите съдово протективни ефекти

- NO предизвиква вазодилатация
- NO потиска тромбоцитната агрегация (синтезира се и в тромбоцитите от eNOS)
- NO потиска адхезията на левкоцитите към ендотела на съдовете
- NO потиска гладкомускулната пролиферация
- NO притежава антиоксидантен ефект
- Всичко това има **АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕН ЕФЕКТ!**

Фармакологично модулиране на ендотелната функция

- Лекарствата могат да повишат синтеза на NO по различни пътища:
 - Повишена експресия на (eNOS) – статини, ACE - инхибитори
 - Повишаване на субстрата за производството на NO (повече L-аргинин или ко-фактора му тетрахидробиоптерин - BH4)
- Да намалят разграждането на NO:
 - намаляват производството на O₂ свободни радикали

Химична структура на nebivolol



***d* – енантиомерът (β -блокиращ ефект):**

- определя най-високата β_1 -селективност¹
- подобрява левокамерната диастолна функция²
- асоциира се с нисък риск от β_2 -адренорецепторно индуциран бронхоспазъм³
- не води до α -рецепторна блокада⁴
- асоциира се с нисък риск от брадикардия⁵
- запазва левокамерния ударен обем²
- без вътрешна симпатикомиметична активност⁶
- с нисък отрицателен инотропен ефект¹

/ – енантомерът (отделяне на NO):

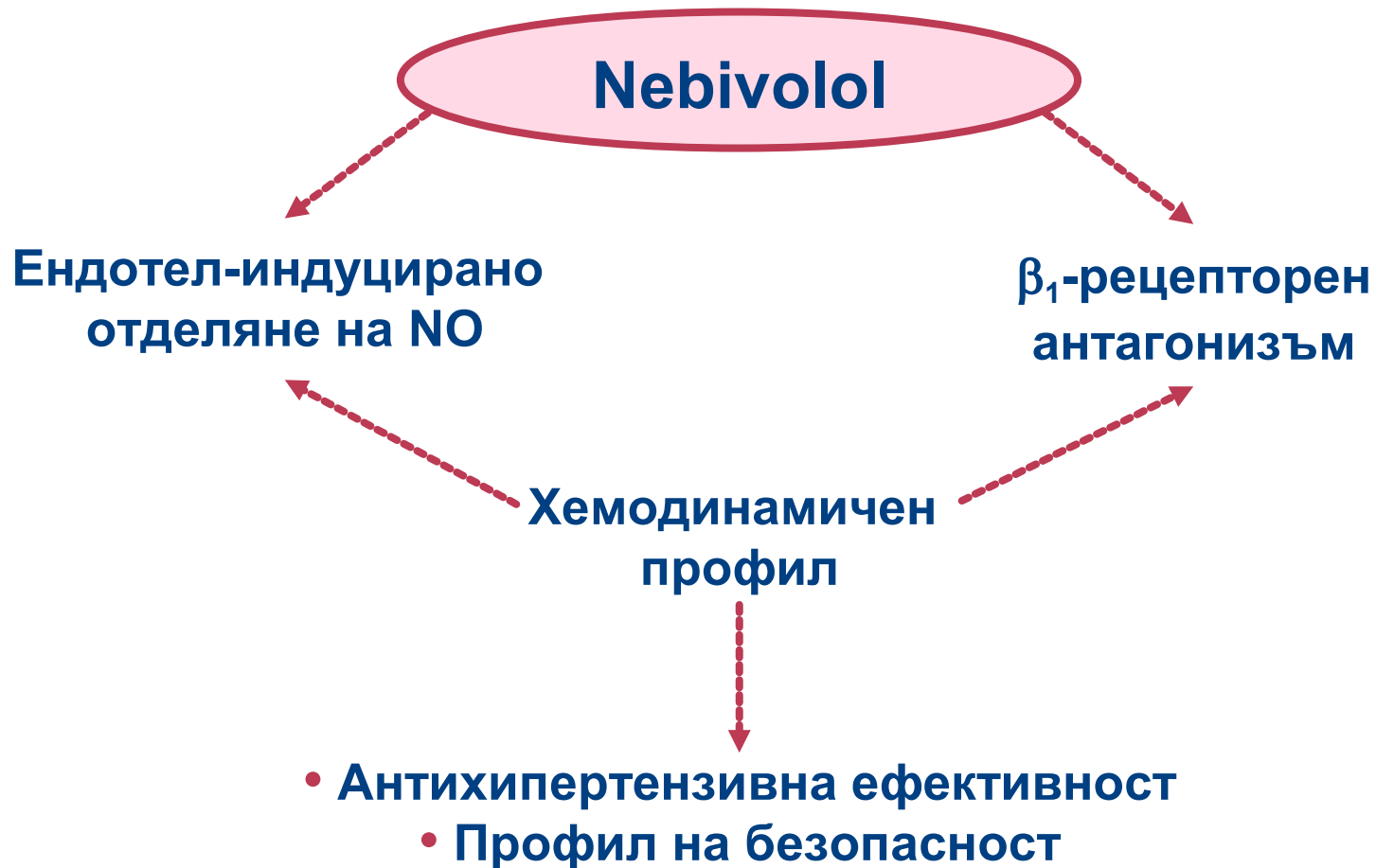
- релаксира съдовата гладка мускулатура¹
- подобрява ендотелната функция²
- има антиоксидантно действие³
- потиска тромбоцитната агрегация⁴
- притежава противовъзпалителни ефекти⁵
- има антипролиферативно действие⁶
- намалява ригидността на големите артерии⁷

Nebilet®

Възможни механизми на действие на **l-енантомера**:

- **Стимулиране на eNOS:**
 - чрез β_3 -адренорецептори и естрогенни рецептори
 - понижаване на асиметричния диметиларгинин (ADMA), който потиска eNOS
 - стимулиране на серотониновите 5HT1A рецептори, стимулиращи eNOS активност
- **Понижаване на окислителното инактивиране на NO**

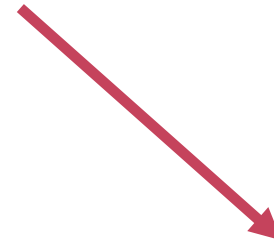
Фармакологичен и терапевтичен профил



Ползи от модулираното отделяне на NO

- Вазодилатация (намалява периферното съдово съпротивление) и понижаване на АН
- Антиоксидантен ефект
- Антиагрегантен ефект
- Антипролиферативен (подтиска моноцитната адхезия, подтиска съдовата пролиферация)
- Антиатерогенен (контрол на атерогенезата)
- Подтискане синтезата на ендотелин-1

Други благоприятни механизми



Стимулиране на
продукцията на NO

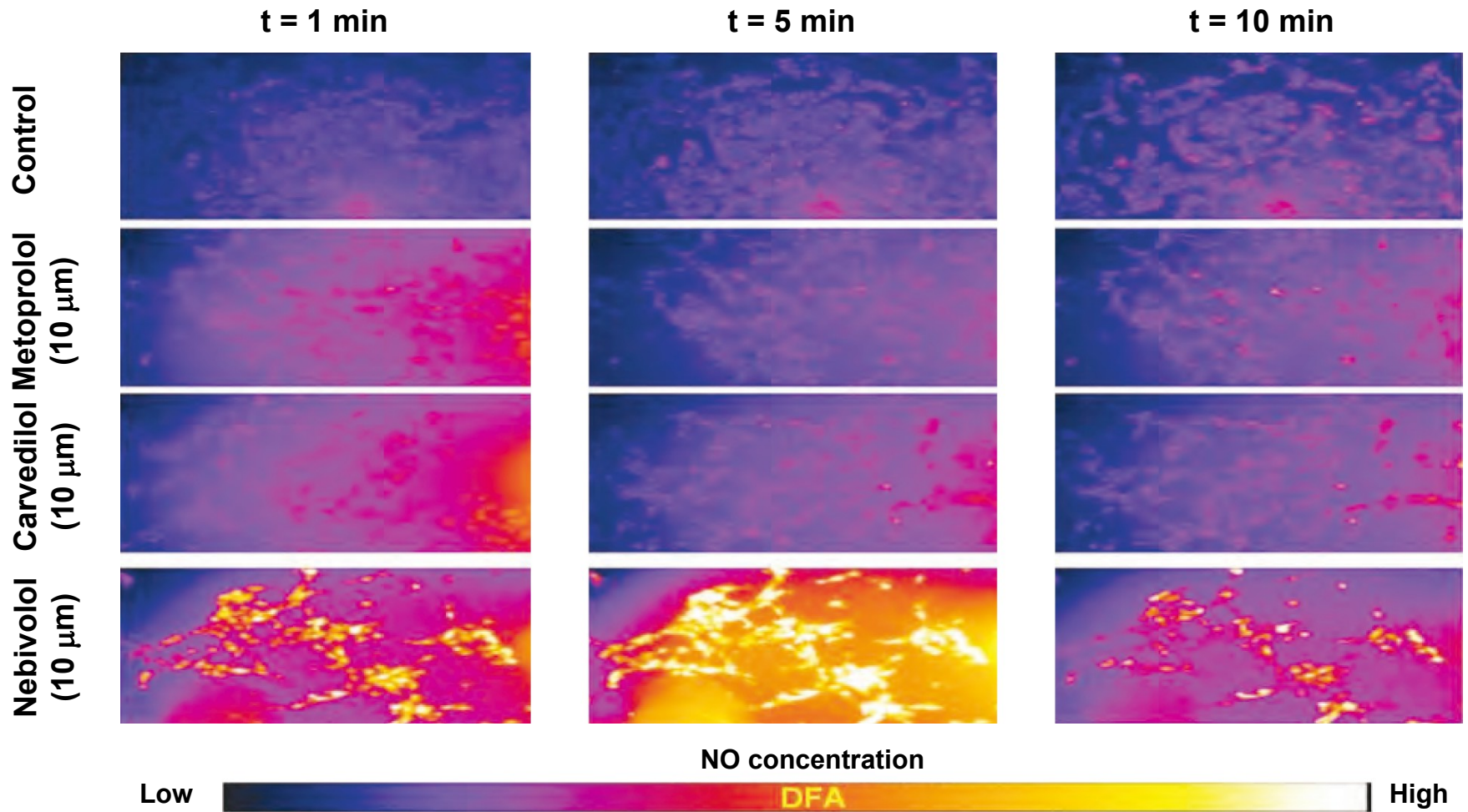
Потискане на
NAD(P)H оксидаза



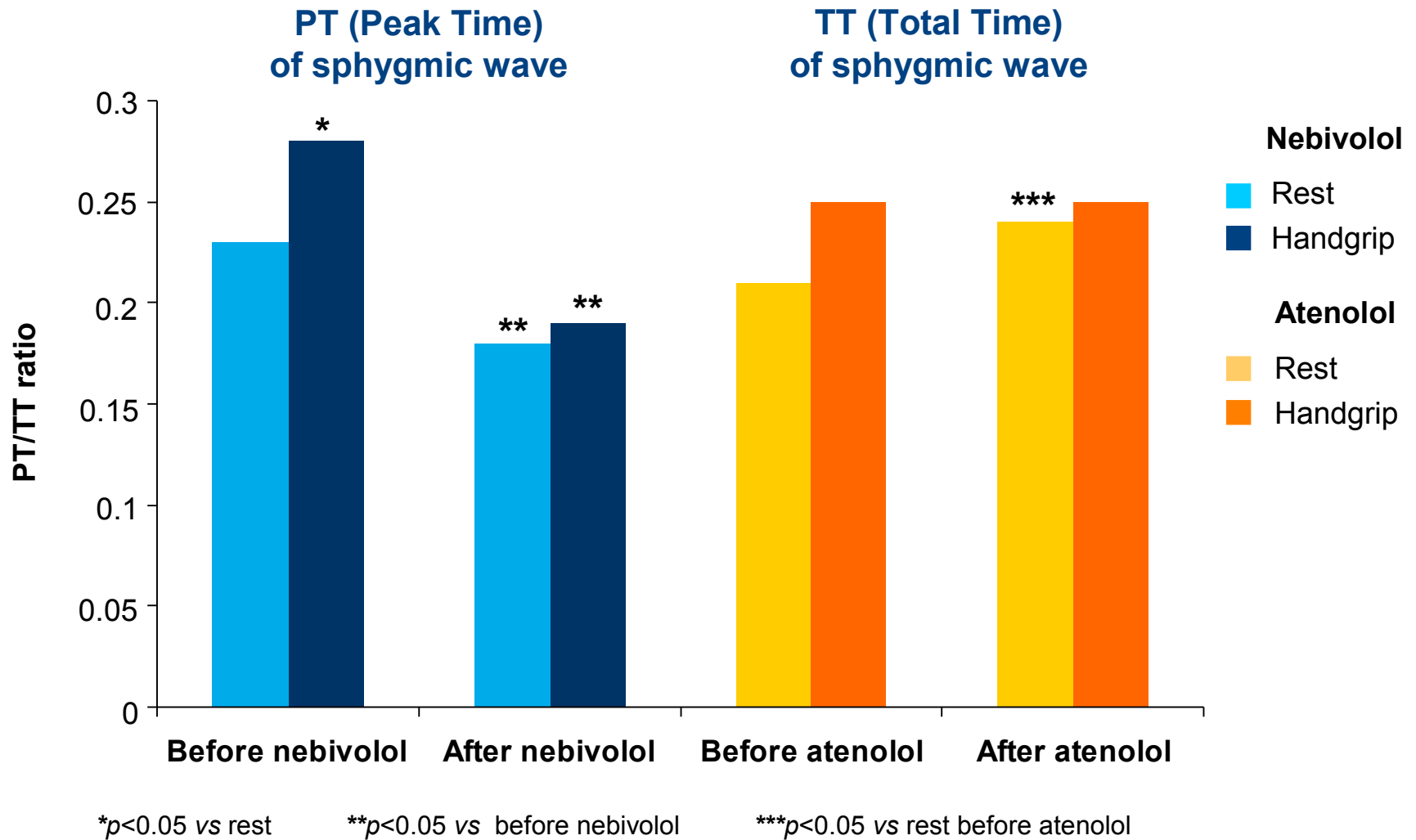
Взаимодействие с
естрогенните
рецептори

Взаимодействие с
ендотелния
 β_3 -рецептор

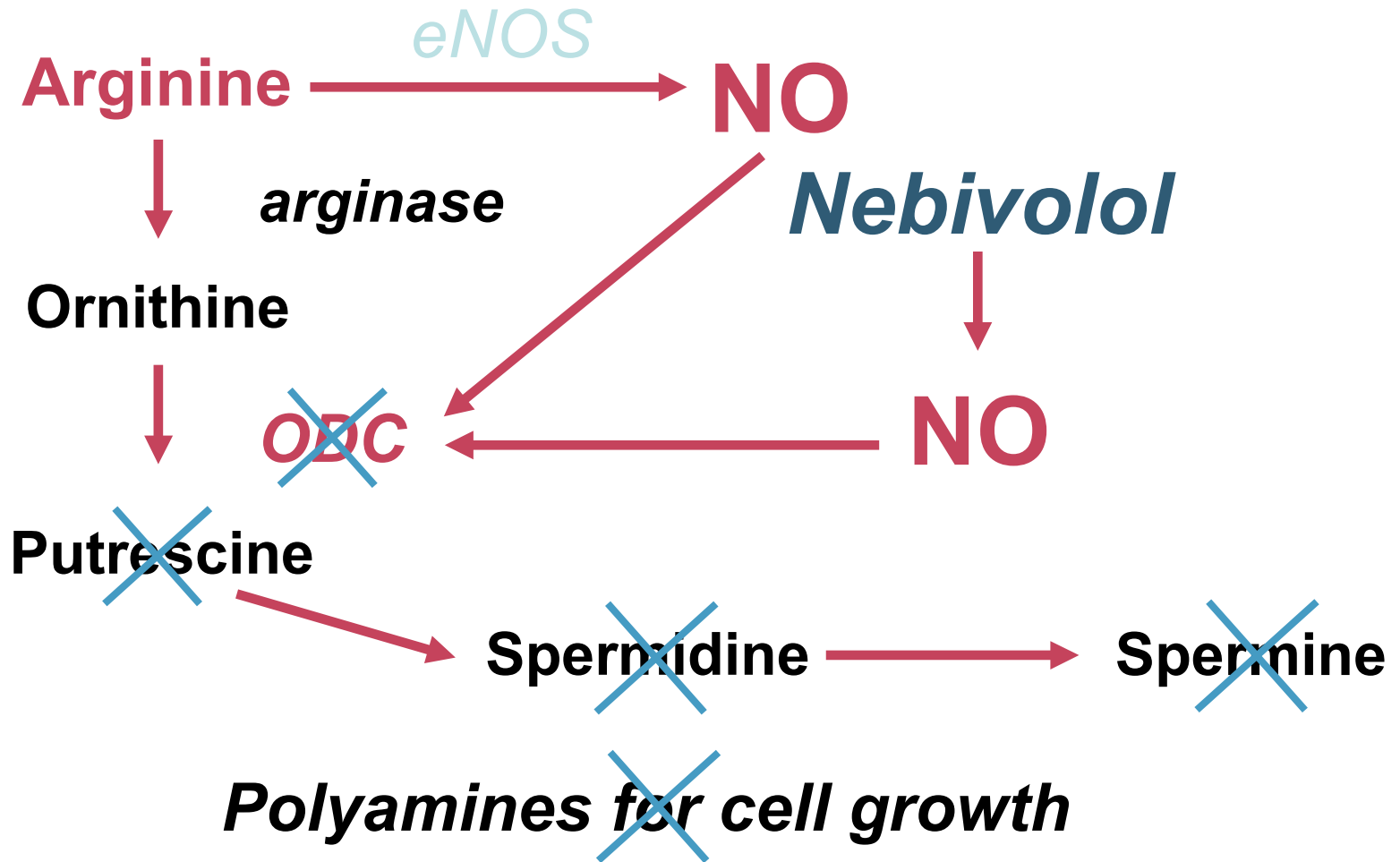
Ендотел-зависима синтеза на NO, индуцирана от nebivolol



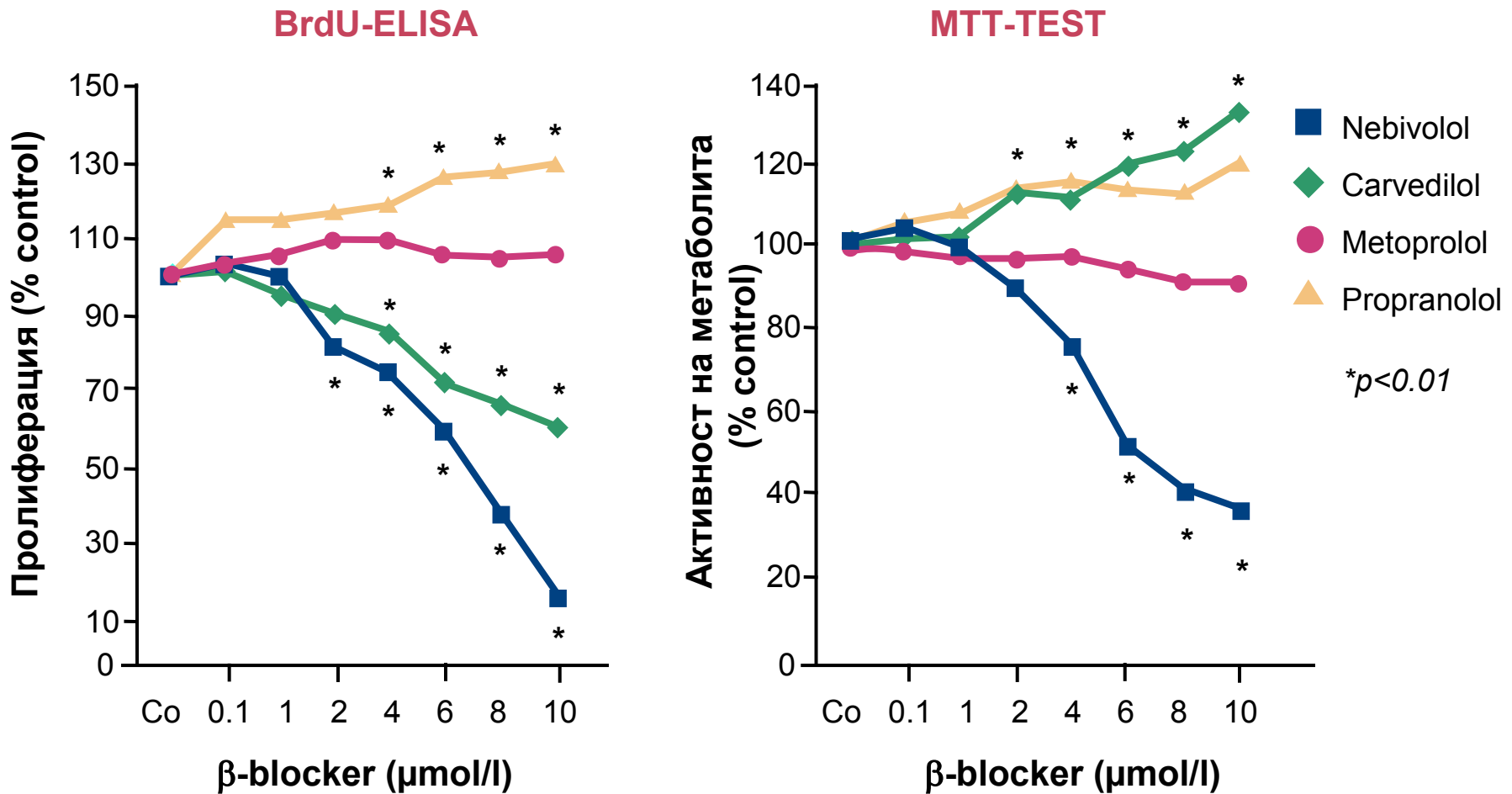
Разтегливост на малките артерии



Антипролиферативният ефект на nebivolol

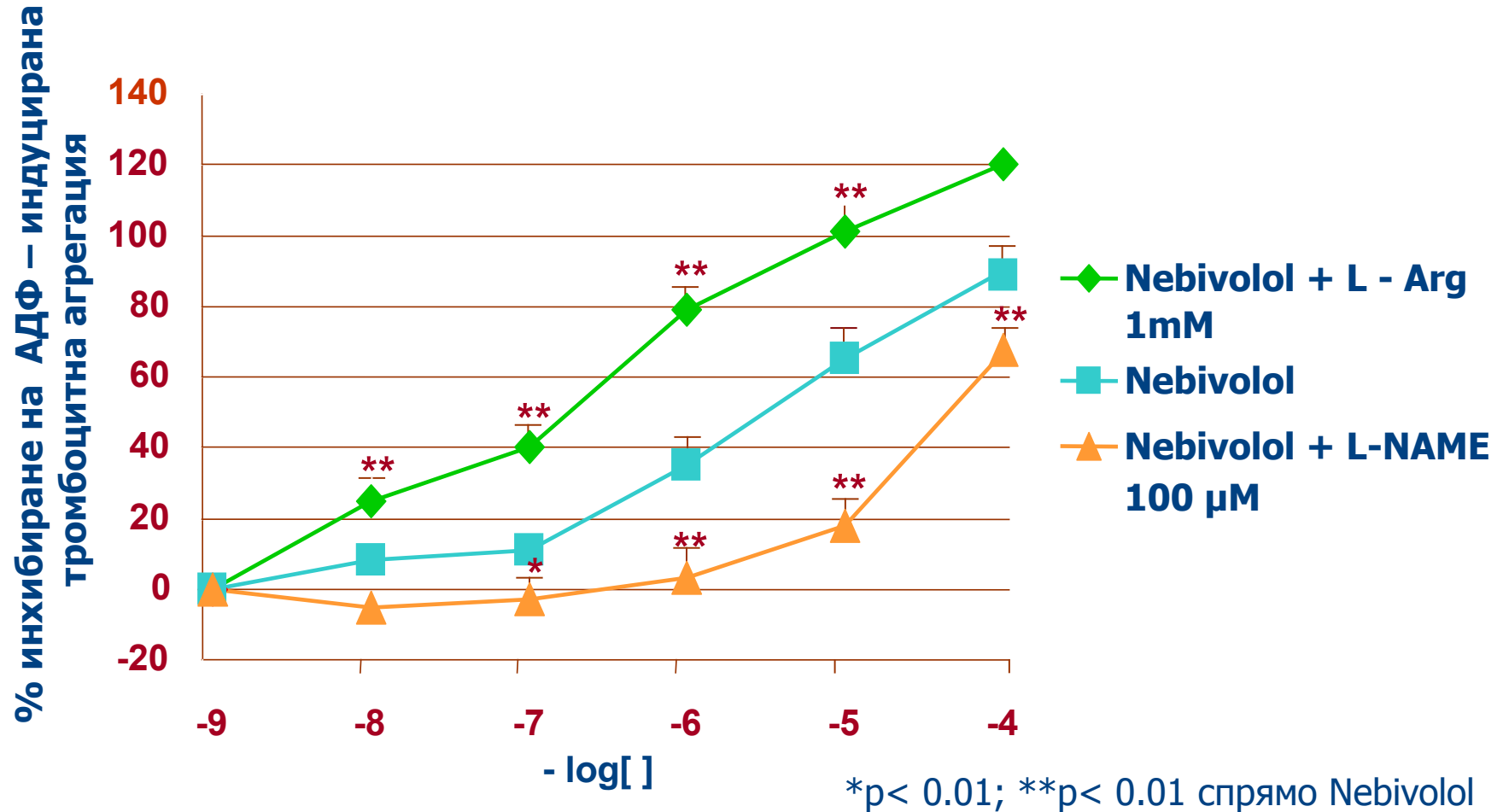


Ефекти на бета-блокери върху клетъчната пролиферация

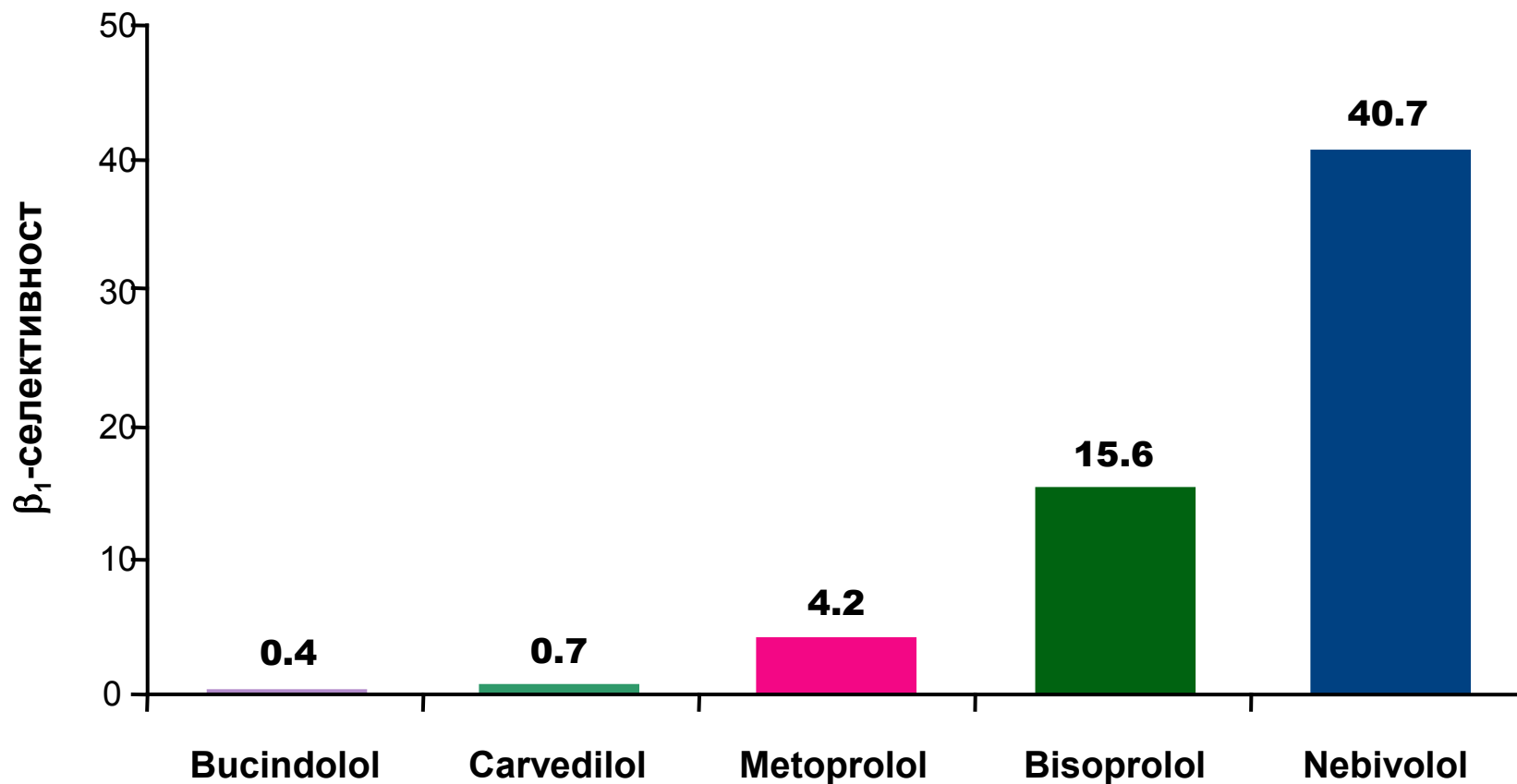


n=6, each experiment with six replicates

Nebilet[®] инхибира in vitro тромбоцитната агрегация



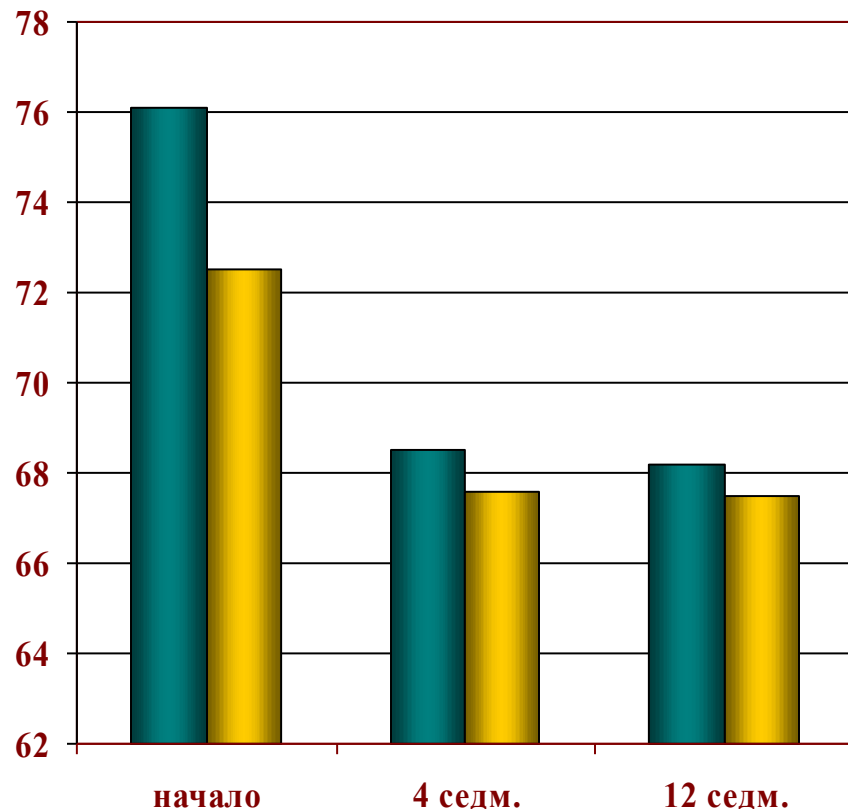
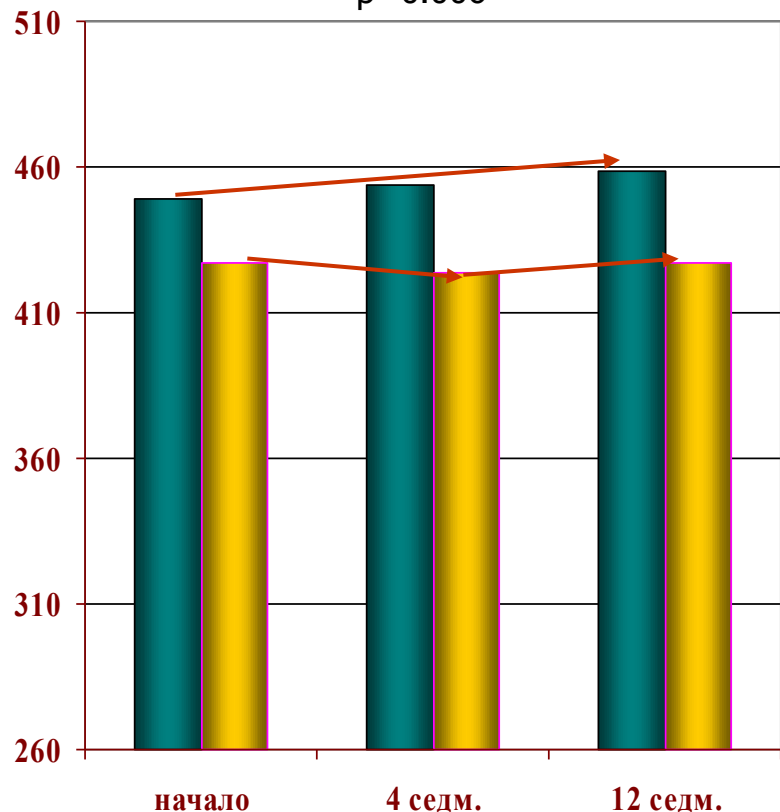
Nebilet® - кардиоселективность



Nebilet® не променя вентилаторните показатели

МЕД l/min
 $p=0.006$

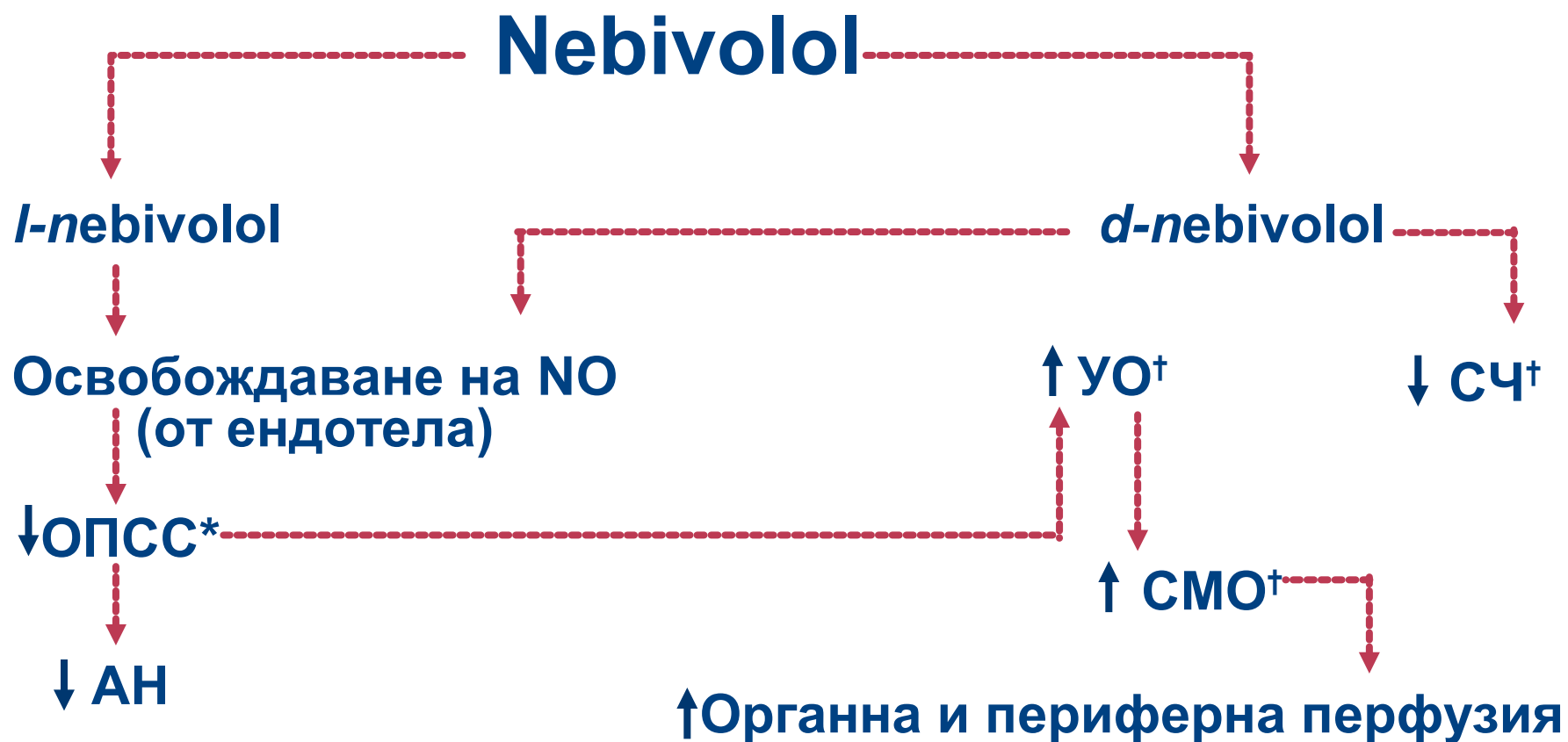
СЧ удара/min
 $p=0.47$ $n=367$



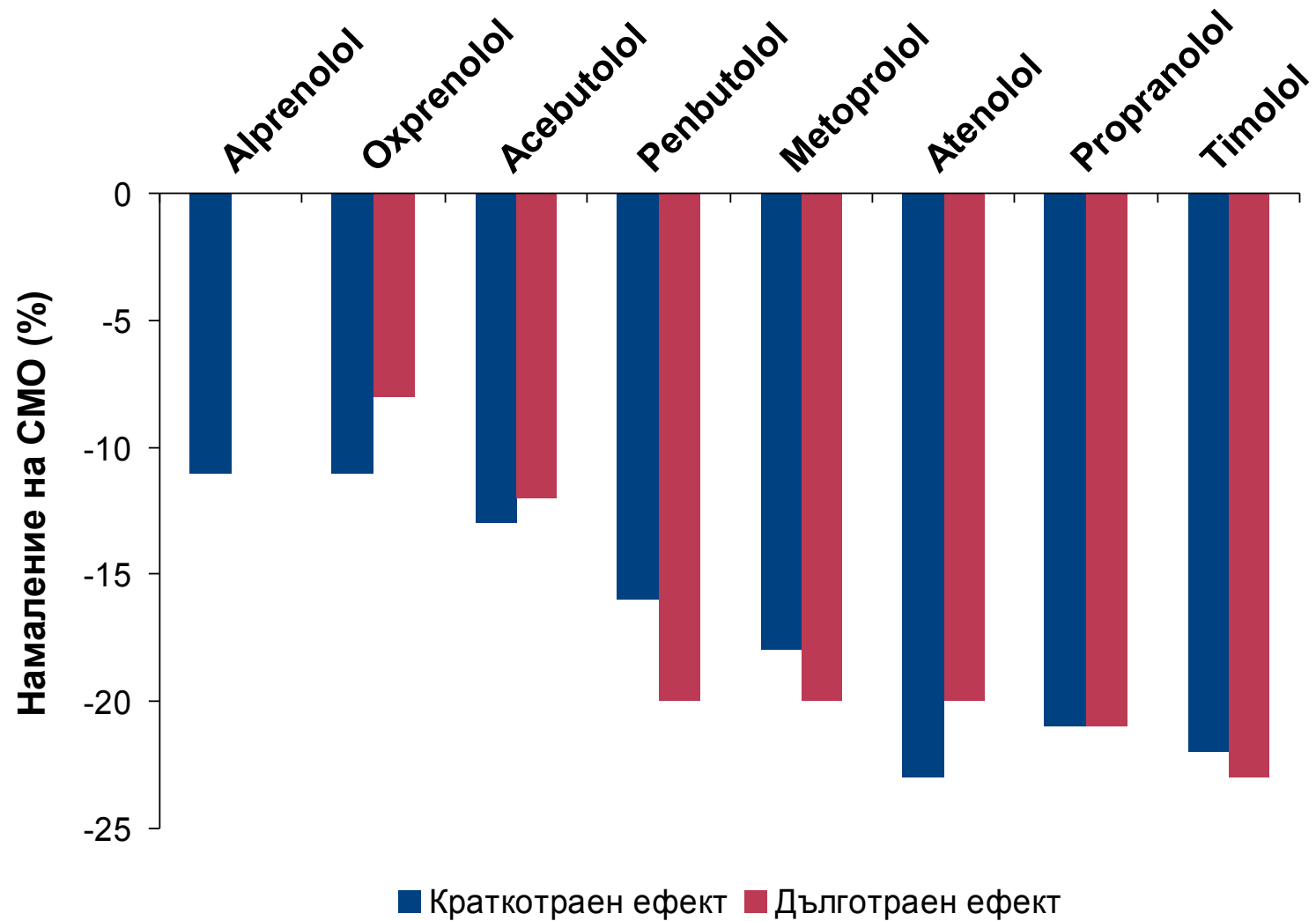
■ NEB - монотерапия

■ NEB + др. лекарства

Двата енантиомера на nebivolol
определят различен хемодинамичен
профил

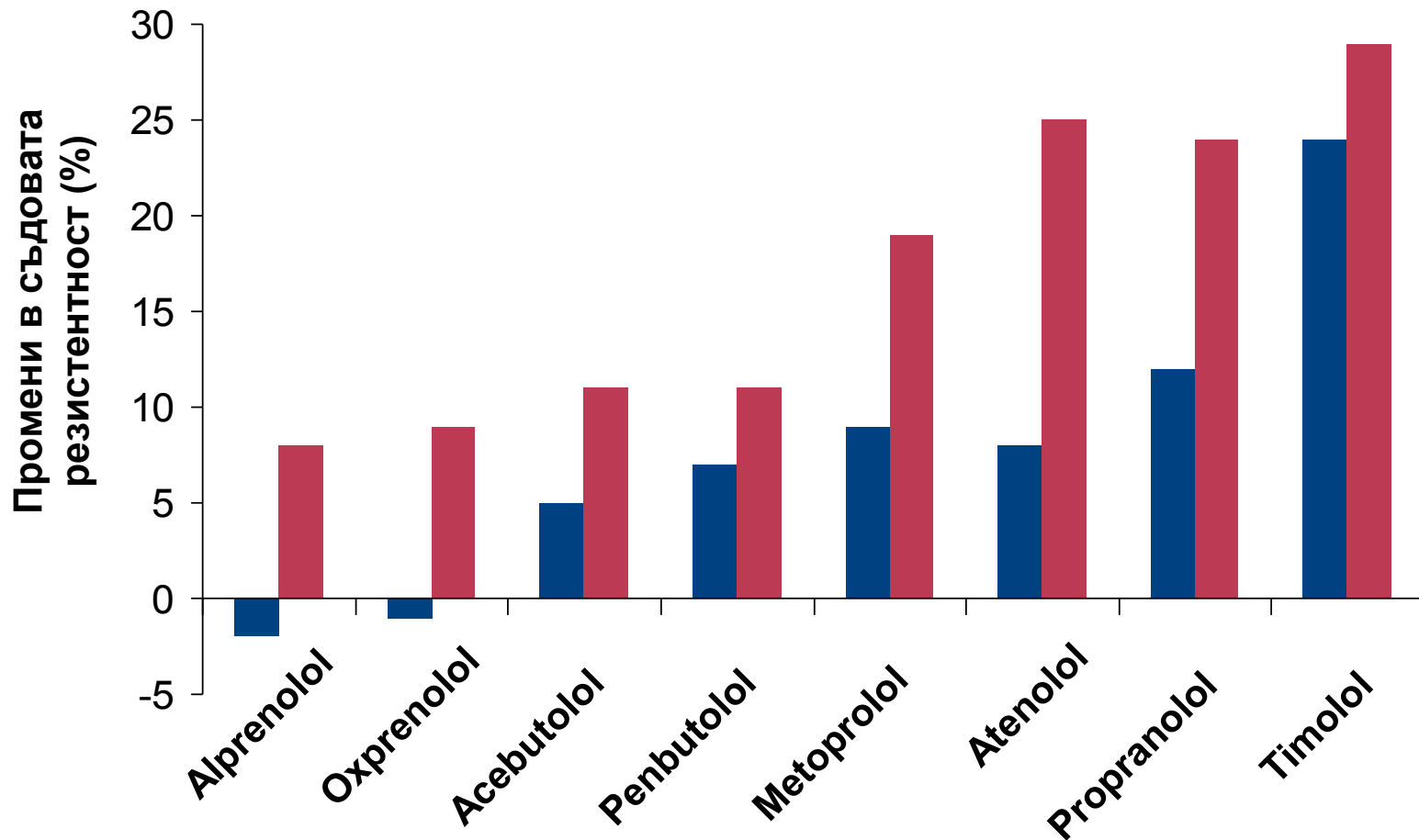


Бета-блокери и сърдечен минутен обем

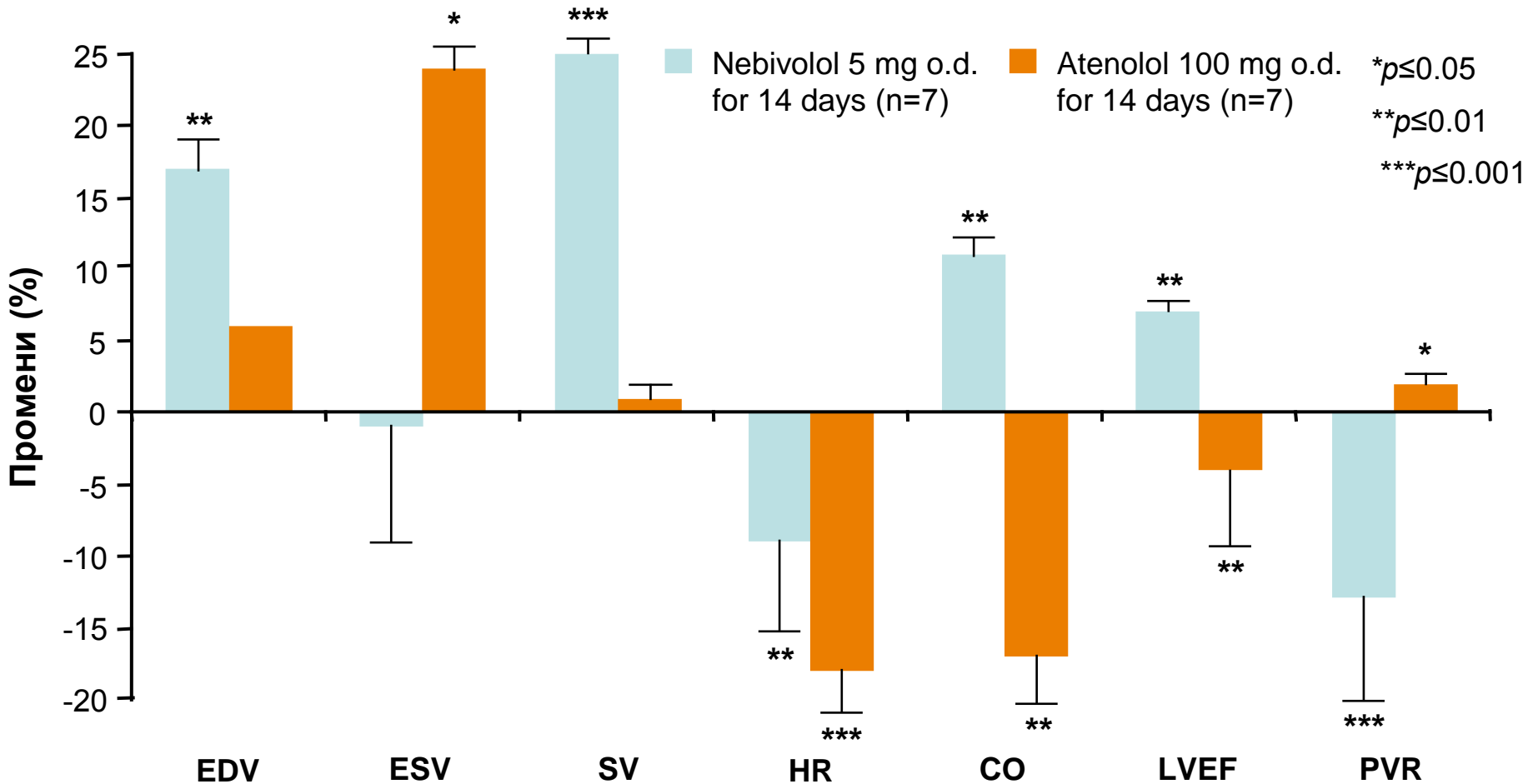


Бета-блокери и съдова резистентност

■ Краткотраен ефект ■ Дълготраен ефект

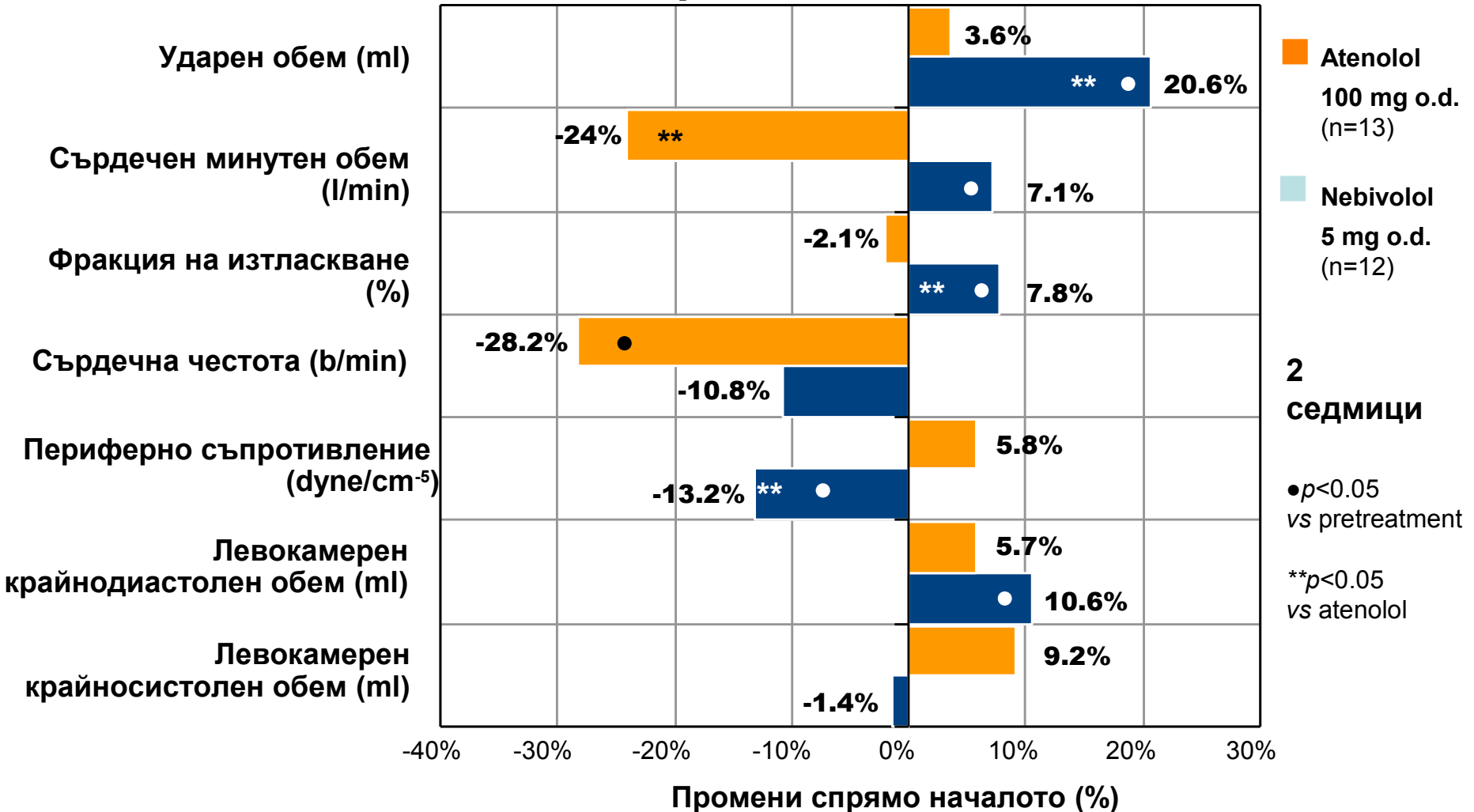


Хемодинамични ефекти на nebivolol при здрави доброволци

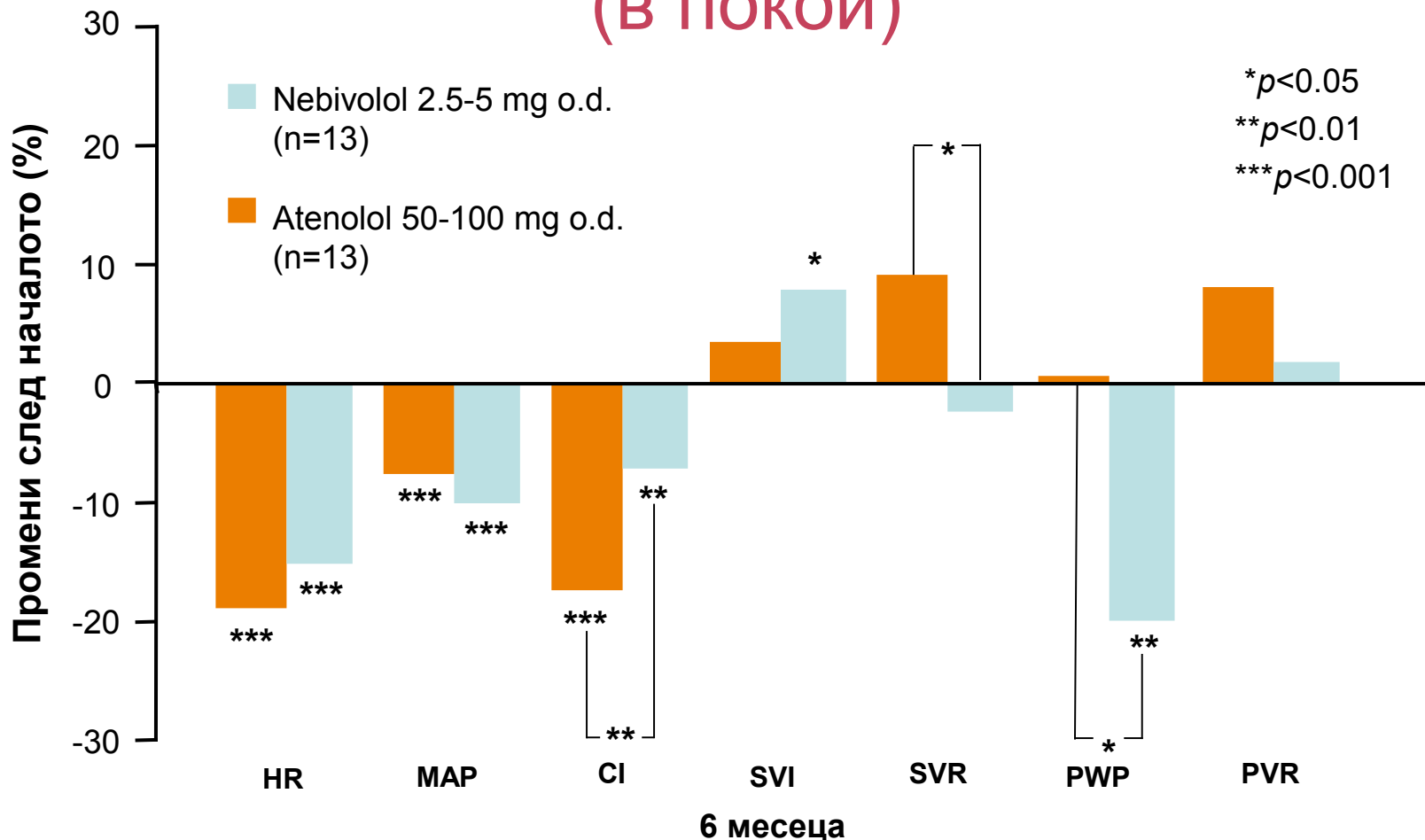


EDV: end-diastolic volume; ESV: end-systolic volume; SV: stroke volume; HR: heart rate; CO: cardiac output; LVEF: left ventricular ejection fraction; PVR: pulmonary vascular resistances.

Хемодинамичен ефект на nebivolol при хипертоници

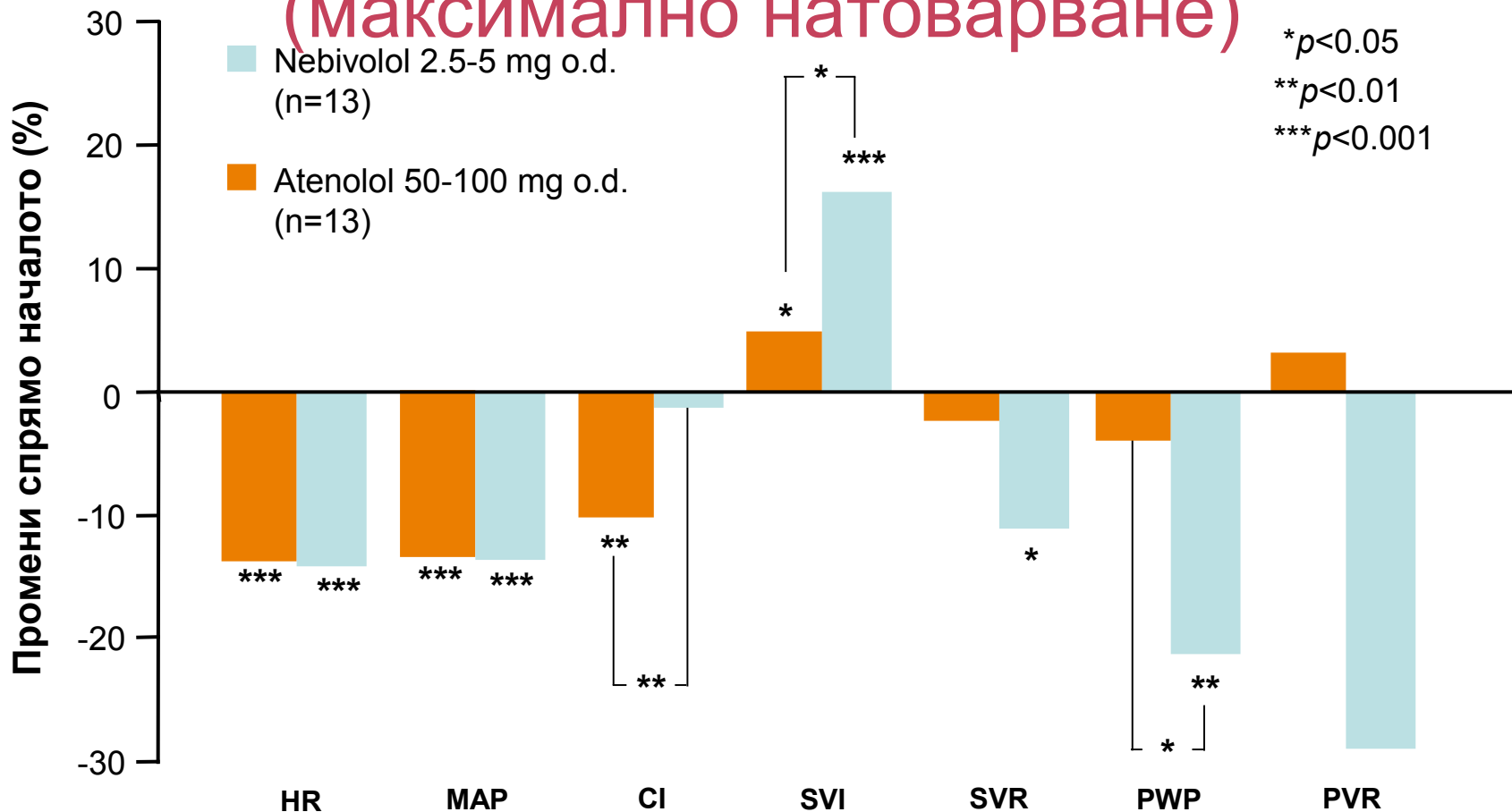


Хемодинамични ефекти на nebivolol при пациенти с диастолна дисфункция (в покой)



HR: heart rate; MAP: mean arterial pressure; CI: cardiac index; SVI: stroke volume index; SVR: systemic vascular resistance; PWP: pulmonary wedge pressure; PVR: pulmonary vascular resistances.

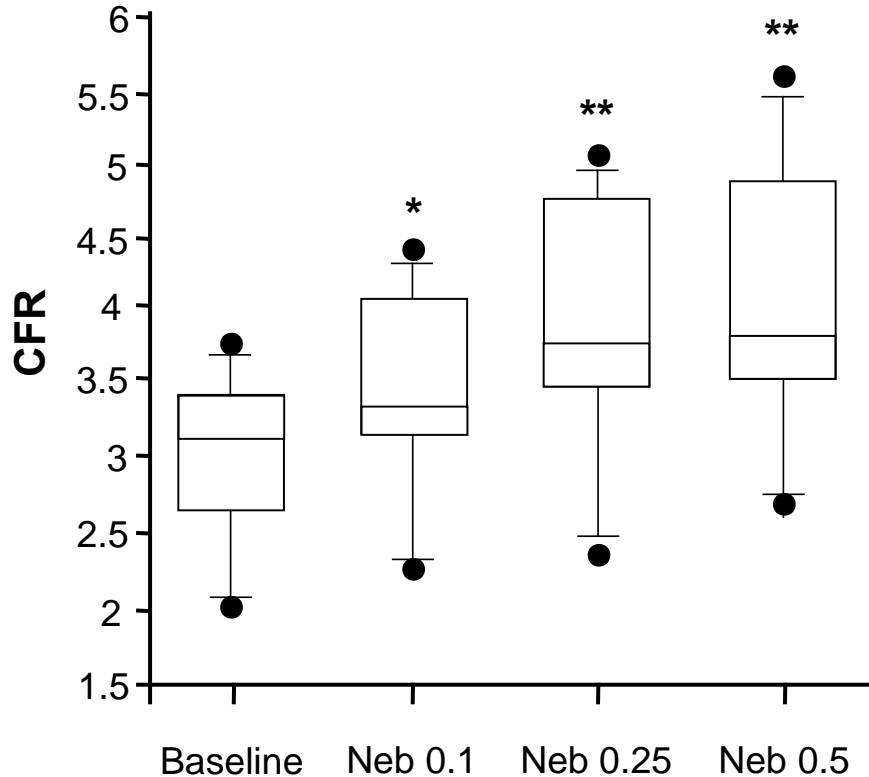
Хемодинамични ефекти на nebivolol при пациенти с диастолна дисфункция (максимално натоварване)



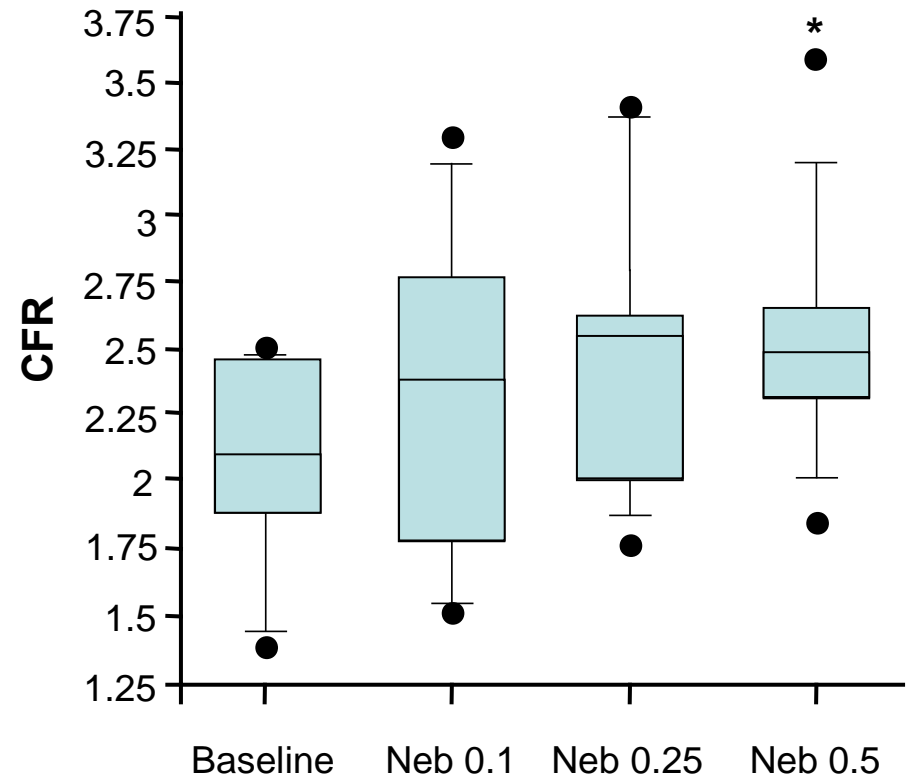
HR: heart rate; MAP: mean arterial pressure; CI: cardiac index; SVI: stroke volume index; SVR: systemic vascular resistance; PWP: pulmonary wedge pressure; PVR: pulmonary vascular resistances.

Ефект на nebiivolol върху коронарния резерв при пациенти с коронарна артериална болест

Controls



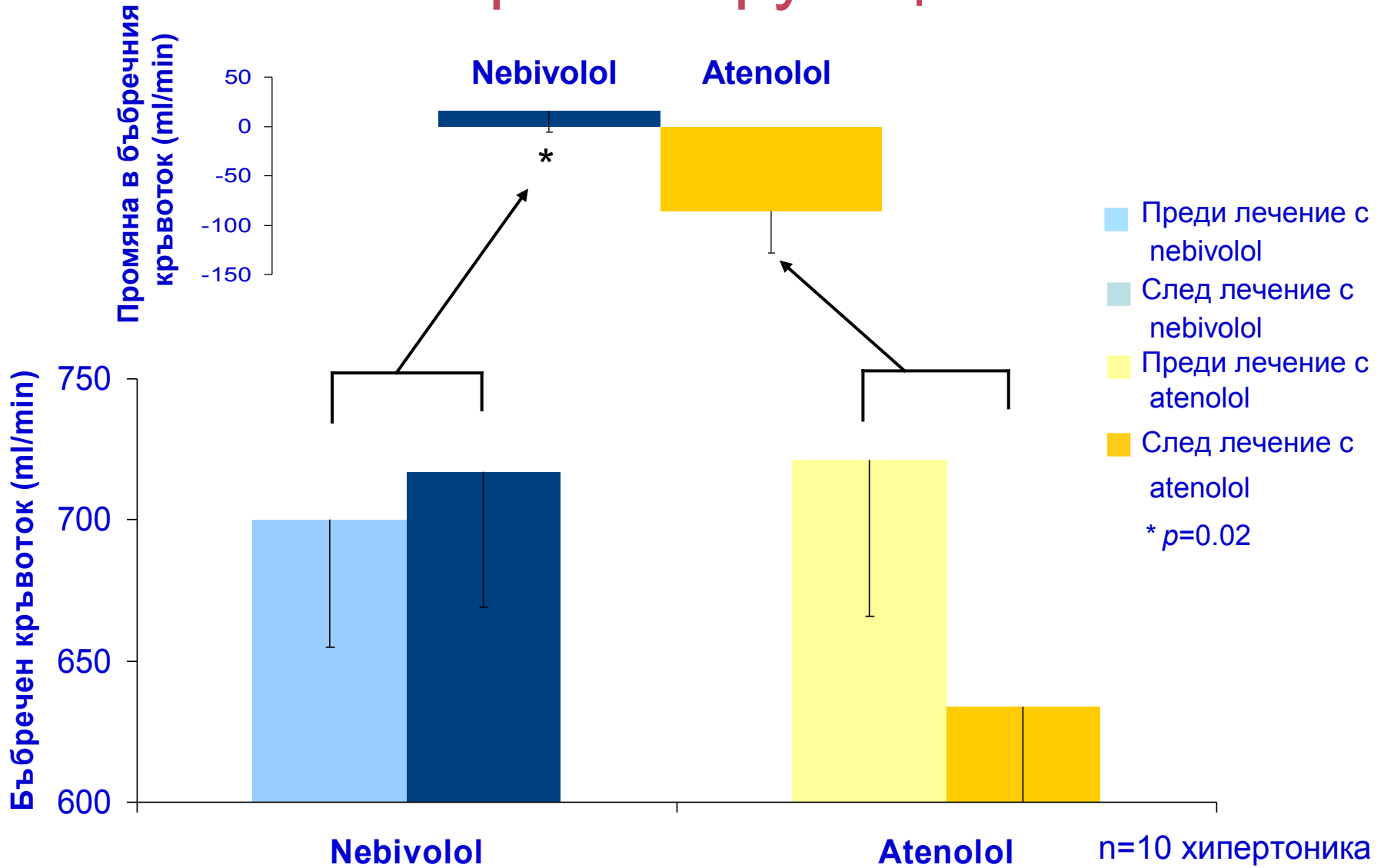
CAD



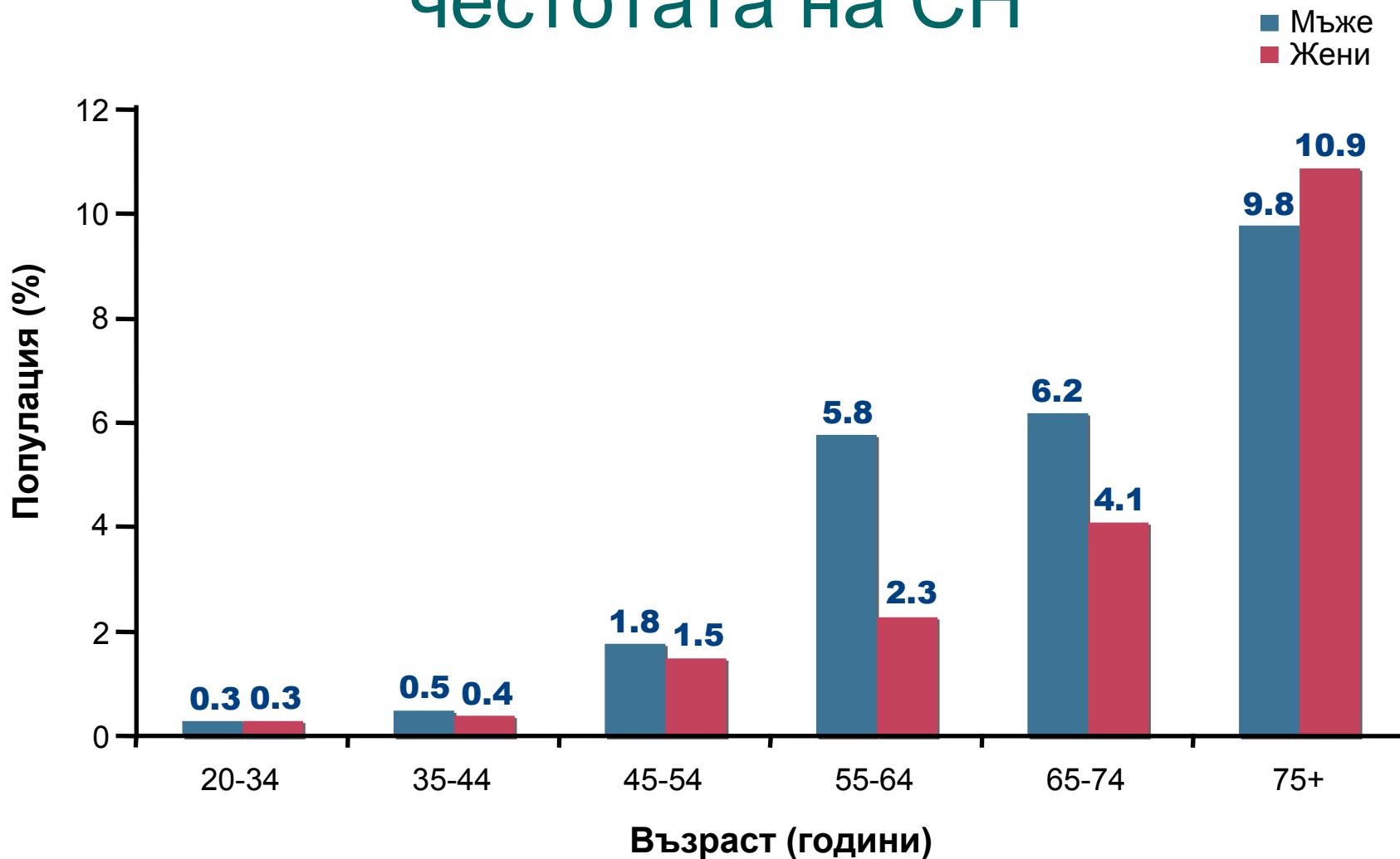
* $p < 0.05$ vs baseline; ** $p < 0.01$ vs baseline

CFR: coronary flow reserve; CAD: coronary artery disease

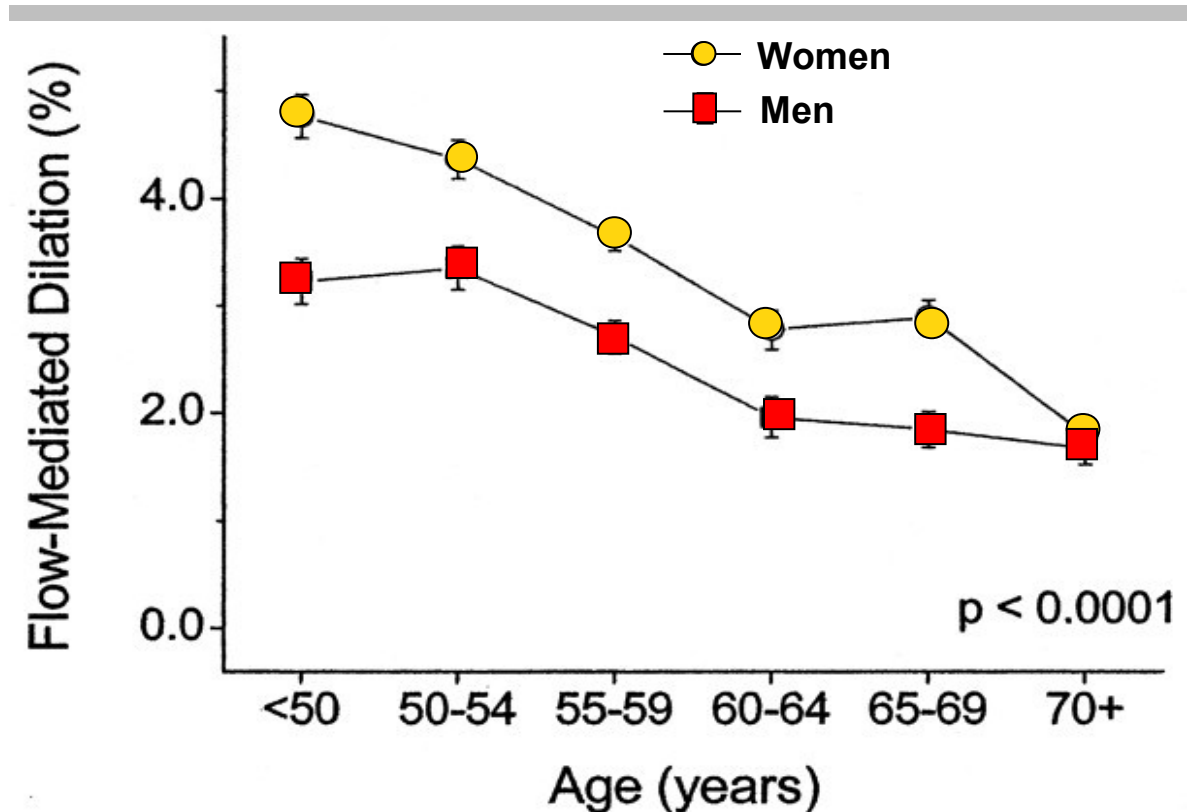
Бъбречна функция



Епидемиологични данни за честотата на СН



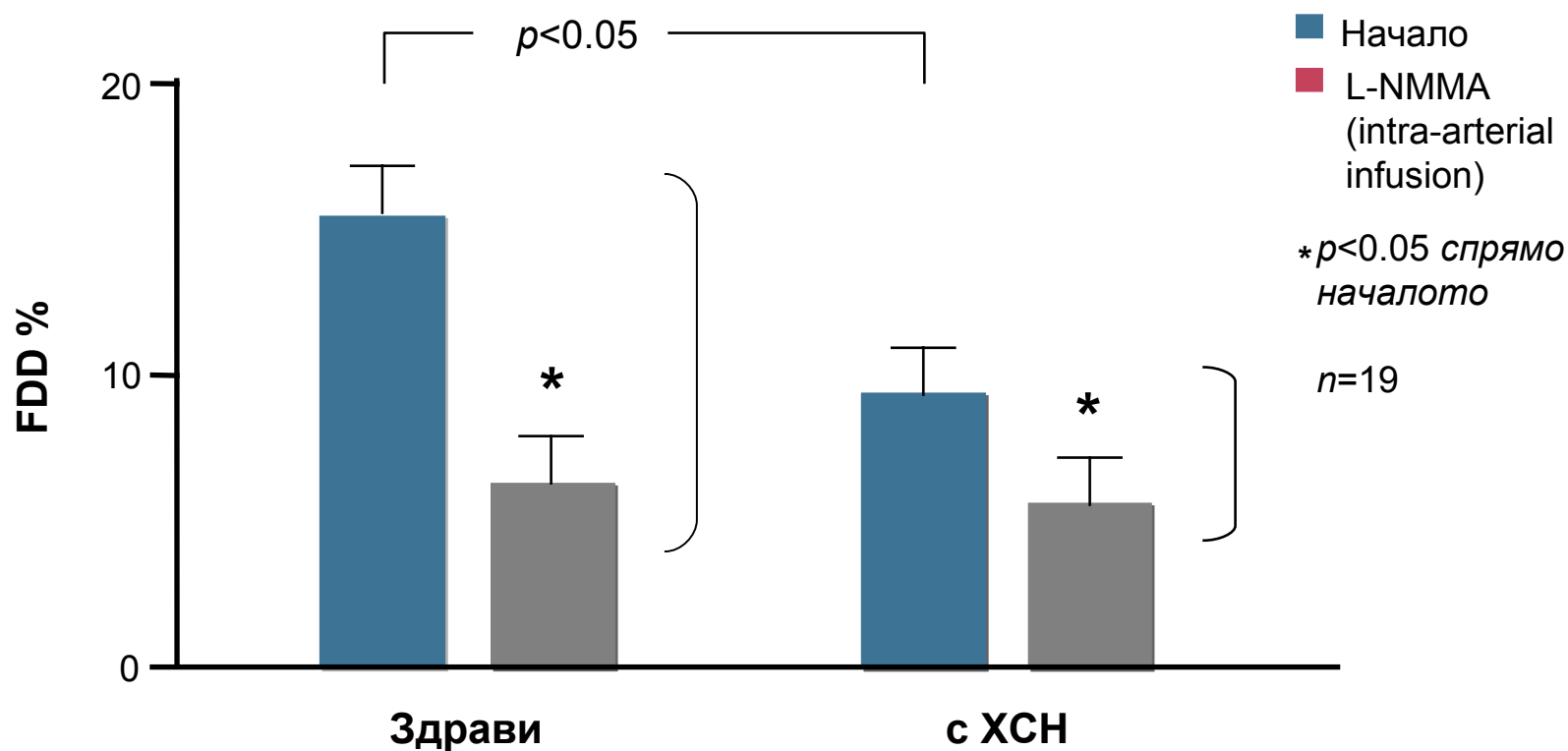
Ендотелна функция в зависимост от възрастта



The Framingham Heart Study
(2883 проследени)

Ендотелна дисфункция при пациенти с ХСН

Поток-медирана дилатация (FDD) преди/след L-NMMA



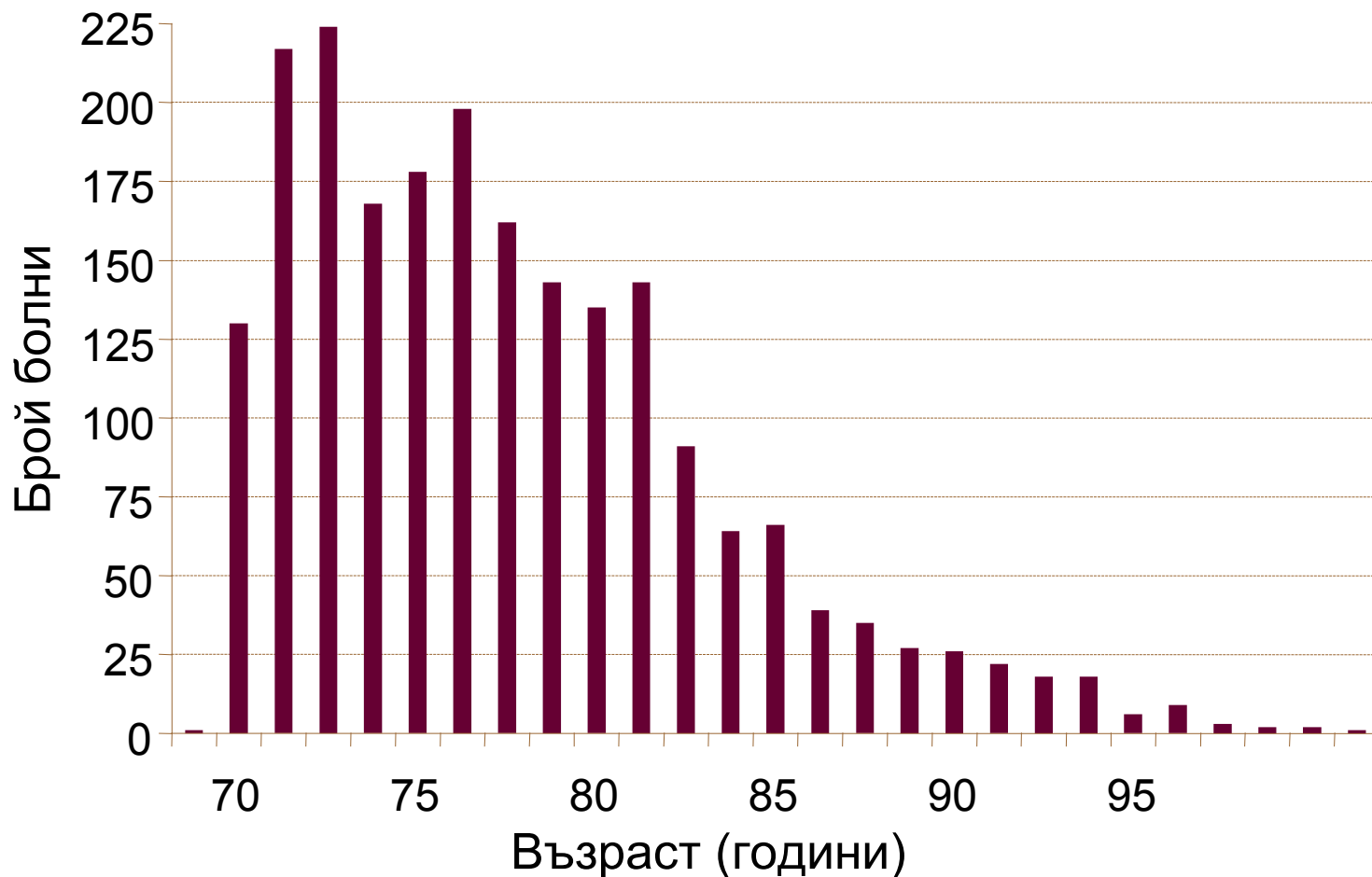
SENIORS

Study of **E**ffects of **N**ebivolol **I**ntervention on **O**utcomes and **R**ehospitalisation in **S**eniors with Heart Failure

Двойно сляпо, Централно рандомизирано,
Плацебо контролирано, Многоцентрово,
Многонационално пручване

SENIORS

Исходна възраст



Средна възраст = 76.1 години

SENIORS

Изходна LVEF



LVEF \leq 35%: средна EF = 28.7%

LVEF $>$ 35%: средна EF = 49.2%

SENIORS

Основна цел

- **Комбинация от обща смъртност и хоспитализации по повод сърдечно-съдови причини***
- **(време до настъпване на първо събитие)**

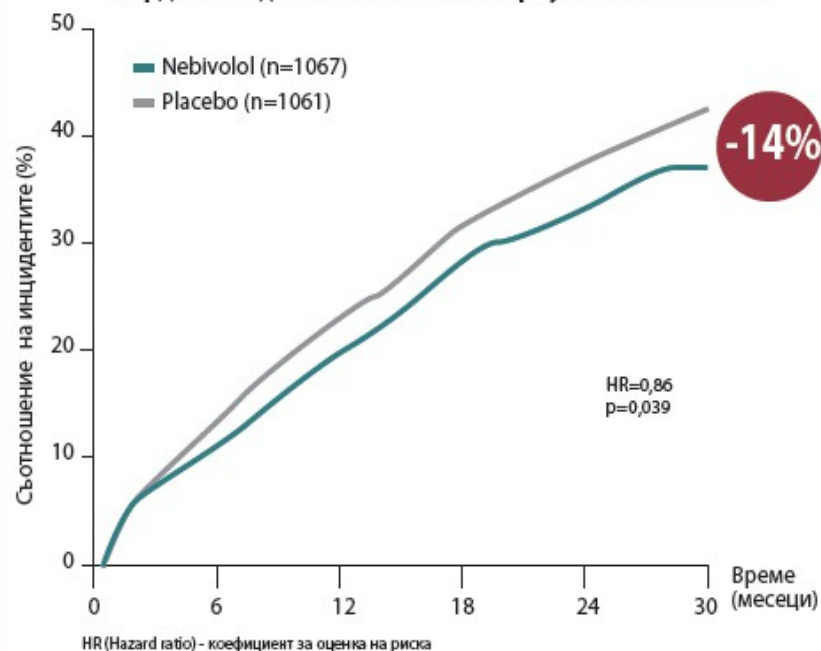
* Хоспитализации по повод на ОМИ, НАП, влошаваща се СН, инсулт, транзиторни исхемични атаки, сърдечни аритмии, сърдечен арест, тромбоемболични епизоди, дисекация на аортата, реваскуларизационни процедури или други сърдечни причини

Разлики между главните проучвания с ББ при ХСН

Проучване	β- блоккер	N	Средна възраст	ЛКФИ	Изход на проучването	Намаление на РР
SENIORS ¹	Nebivolol	684	<75	≤ 35%	Обща смъртност	-38%
CIBIS-IP	Bisoprolol	2647	61	≤ 35%	Обща смъртност	-34%
COPERNICUS ³	Carvedilol	2289	63	≤ 25%	Обща смъртност	-35%
MERIT-HF ⁴	Metoprolol	3991	64	≤ 40%	Обща смъртност	-34%
SENIORS ¹	Nebivolol	2128	76	2/3 ≤ 35% 1/3 ≤ 35%	Обща смъртност+ СС хоспитализации	-14%
CAPRICORN ⁵	Carvedilol	1959	63	≤ 40%	Обща смъртност+ СС хоспитализации	-8%

ББ - бета блокери; ХСН - хронична сърдечна недостатъчност; ЛКФИ - левокамерна фракция на изтласкване; СС хоспитализации- хоспитализации по повод сърдечносъдови заболявания; РР - относителен риск

Обща смъртност и хоспитализации по повод сърдечносъдови заболявания в проучването SENIORS



Проучването SENIORS разширява доказателствата за ползата от β-блокада върху широк обхват пациенти със сърдечна недостатъчност - в напреднала възраст, с лека левокамерна дисфункция или запазена камерна функция. Това прави SENIORS проучване, изключително близко до клиничната практика.

1. Flather M, Eur Heart Journal, 2005, 9 Jan; 2. CIBIS II Investigators and Committees, Lancet 1999;353:9-13; 3. Packer M. et al, N Engl J Med 2001; 344:1651-8;
4. The International Steering Committee on Behalf of the MERIT-HF Study Group, Lancet 1999;353:2001-07; 5. Dargie HJ et al, CAPRICORN, Lancet 2001; 357: 1385-90

SENIORS

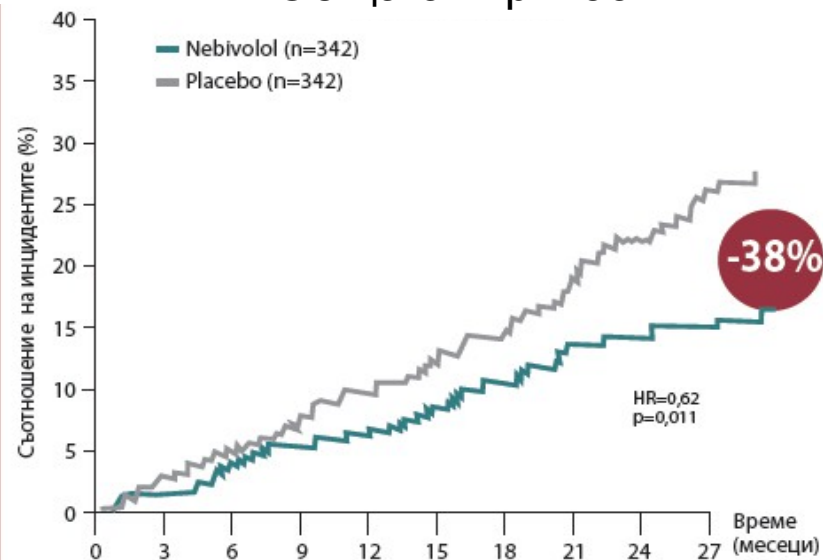
- Вторични крайни точки (време до събитието)
 - Обща смъртност
 - Обща смъртност + хоспитализации
 - Хоспитализации поради СС причина
 - СС смъртност
 - Общо хоспитализации
 - СС смъртност + хоспитализации поради СС причина
- Функционален клас по NYHA и 6-минутен “walk test”
- Безопасност

Разлики между главните проучвания с ББ при ХСН

Проучване	β- блокер	N	Средна възраст	ЛКФИ	Изход на проучването	Намаление на РР
SENIORS ¹	Nebivolol	684	<75	≤ 35%	Обща смъртност	-38%
CIBIS-IP ²	Bisoprolol	2647	61	≤ 35%	Обща смъртност	-34%
COPERNICUS ³	Carvedilol	2289	63	≤ 25%	Обща смъртност	-35%
MERIT-HF ⁴	Metoprolol	3991	64	≤ 40%	Обща смъртност	-34%
SENIORS ¹	Nebivolol	2128	76	2/3 ≤ 35% 1/3 ≤ 35%	Обща смъртност+ СС хоспитализации	-14%
CAPRICORN ⁵	Carvedilol	1959	63	≤ 40%	Обща смъртност+ СС хоспитализации	-8%

ББ - бета блокери; ХСН - хронична сърдечна недостатъчност; ЛКФИ - левокамерна фракция на изтласкване; СС хоспитализации- хоспитализации по повод сърдечносъдови заболявания; РР - релативен риск

Обща смъртност



Суб-групов анализ на проучването SENIORS - сравнение на резултатите при пациенти, близки по възраст ≤ 75,2 г. с левокамерна фракция на изтласкване ≤ 35%⁶

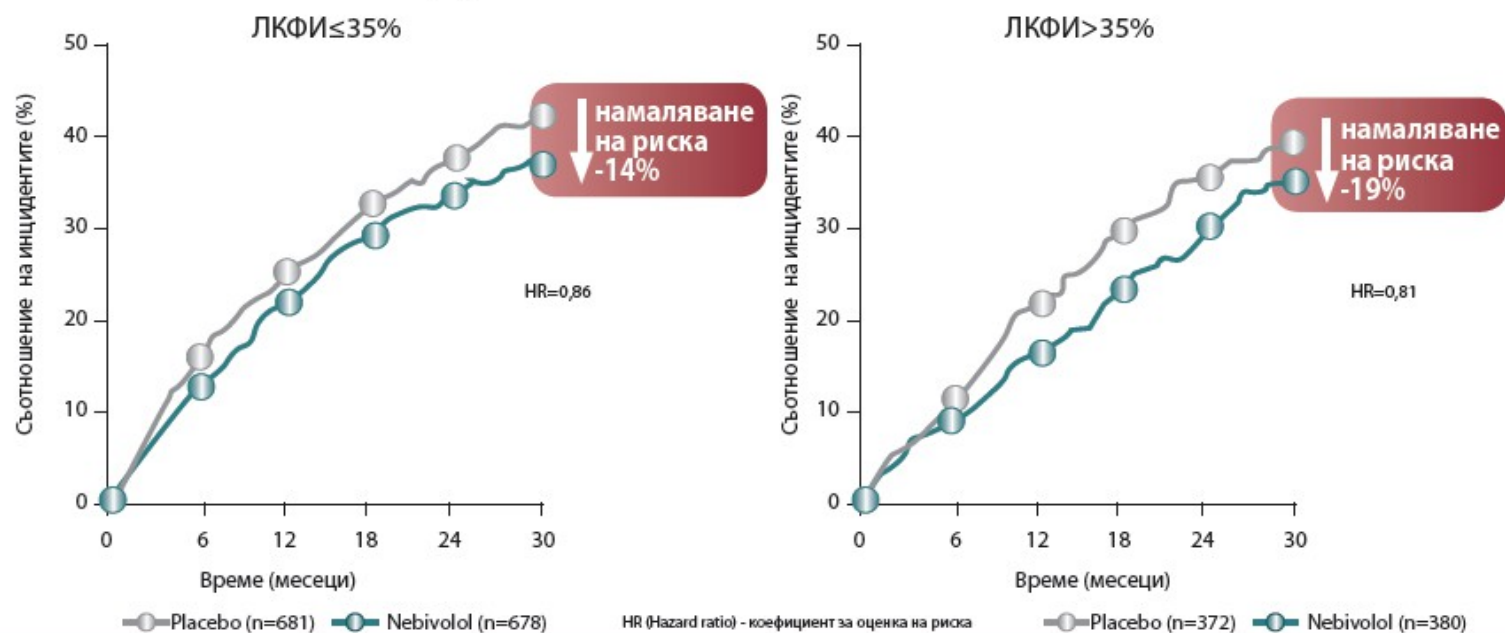
HR (Hazard ratio) - коефициент за оценка на риска

Проучването SENIORS разширява доказателствата за ползата от бета-блокада върху широк обхват пациенти със сърдечна недостатъчност - в напреднала възраст, с лека левокамерна дисфункция или запазена камерна функция. Това прави SENIORS проучване, изключително близко до клиничната практика.

1. Flather M, Eur Heart Journal, 9 Jan 2005; 2. CIBIS II Investigators and Committees, Lancet 1999;353:9-13; 3. Paclier M et al, N Engl J Med 2001; 344:1651-8;

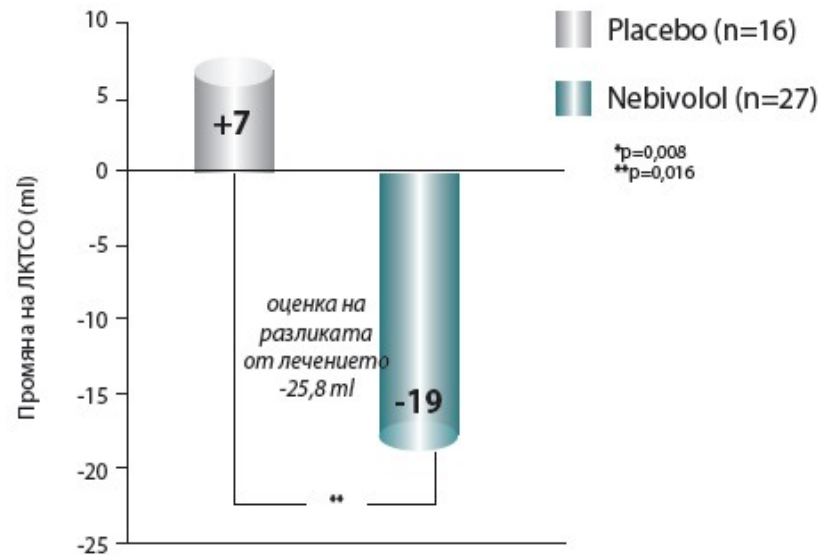
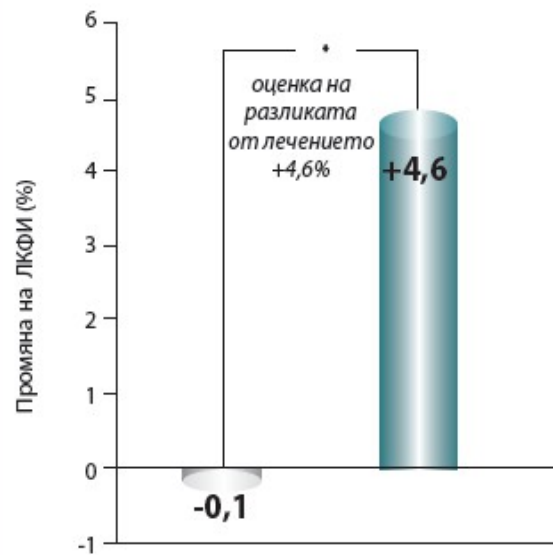
4. The International Steering Committee on Behalf of the MERIT-HF Study Group, Lancet 1999;353:2001-07; 5. Dargie HJ et al, CAPRICORN, Lancet 2001; 357: 1385-90; 6. Адаптирано по Moen M et al, Drugs 2006, 66(10)

Обща смъртност и хоспитализации по повод сърдечносъдови заболявания в проучването SENIORS в зависимост от ЛКФИ



Достигането на първичната крайна цел в проучването SENIORS е еднакво успешна за пациентите, приемали nebivolol, както със запазена, така и с намалена левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФИ). Ефектът не е дозозависим.

Адаптирано по Van Veldhuisen D. et al, JACC, 2009, Vol 53, Issue 23, 2150-8

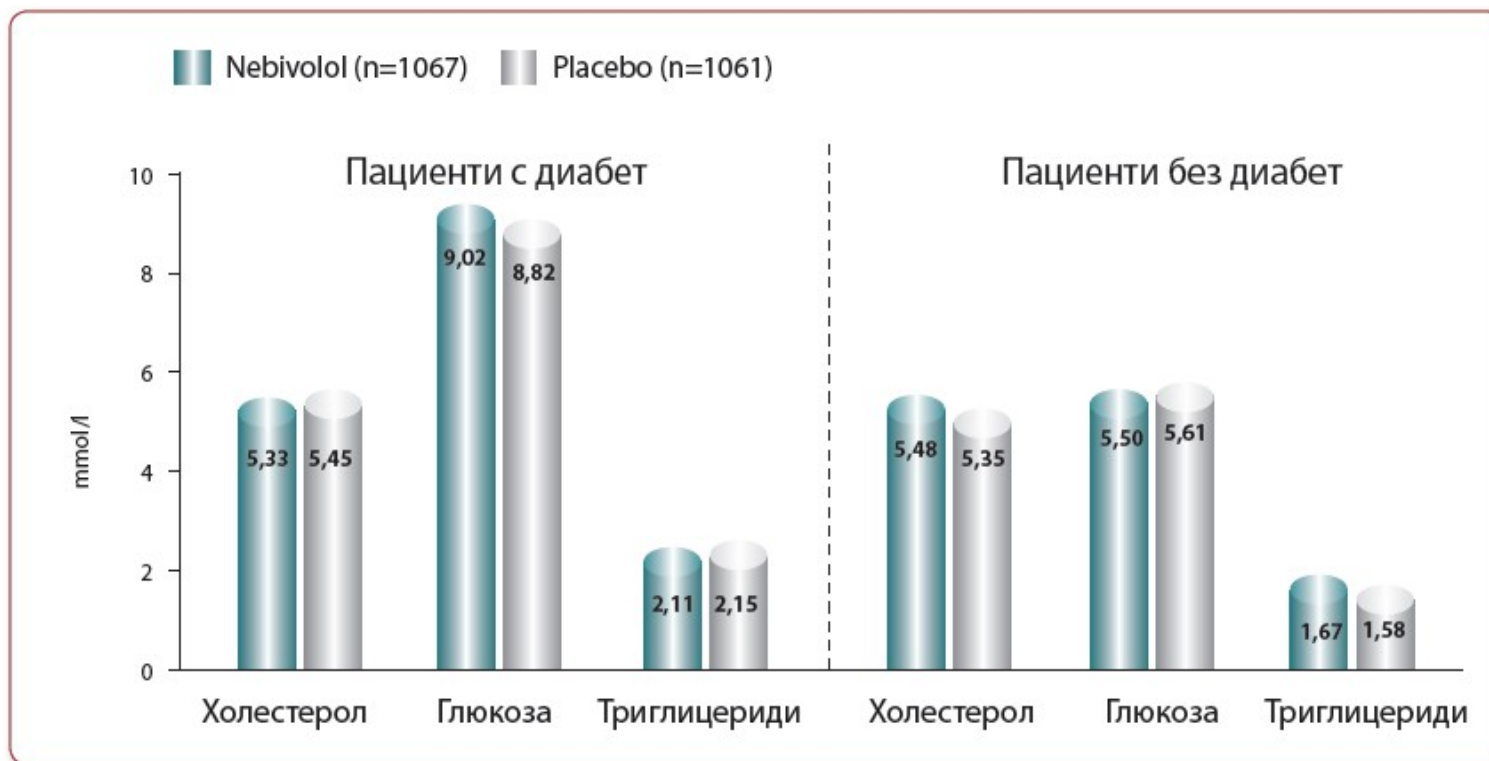


Промяна на левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ) и левокамерен телесистолен обем (ЛКТСО) след 12-месечно лечение с nebivolol при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и левокамерна дисфункция (ЛКФИ ≤ 35%).

SENIORS

Коморбидност

	Nebivolol (%)	Placebo (%)
Анамнеза за ИБС	69	68
Хипертония	61	62
Хиперлипидемия	46	46
Предсърдно мъждене	34	35.5
Диабет	26	25.3
Креатинин ($\mu\text{mol/L}$)	102.0	103.5



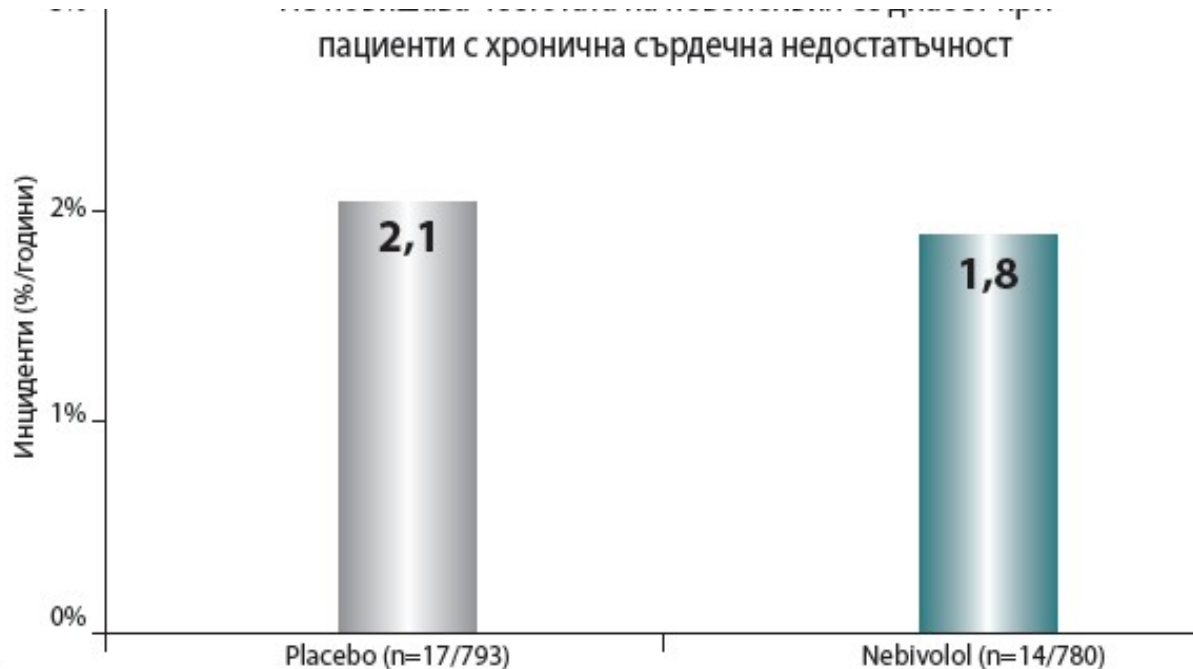
Nebivolol не променя метаболитните показатели след 36-месечно лечение на възрастни пациенти (с диабет и без диабет) с хронична сърдечна недостатъчност.

Адаптирано по Agabiti Rosei et al, Drugs, 2007, 67(8):1097-107

2007 ESH/ESC
Guidelines

„Вазодилатативните бета-блокери, като carvedilol и nebivolol, имат по-малко метаболитни ефекти или не оказват такива, както и намаляват честотата на новопоявил се диабет в сравнение с класическите бета-блокери.“

*European Journal of Hypertension (2007) 28, 1
462-1536*

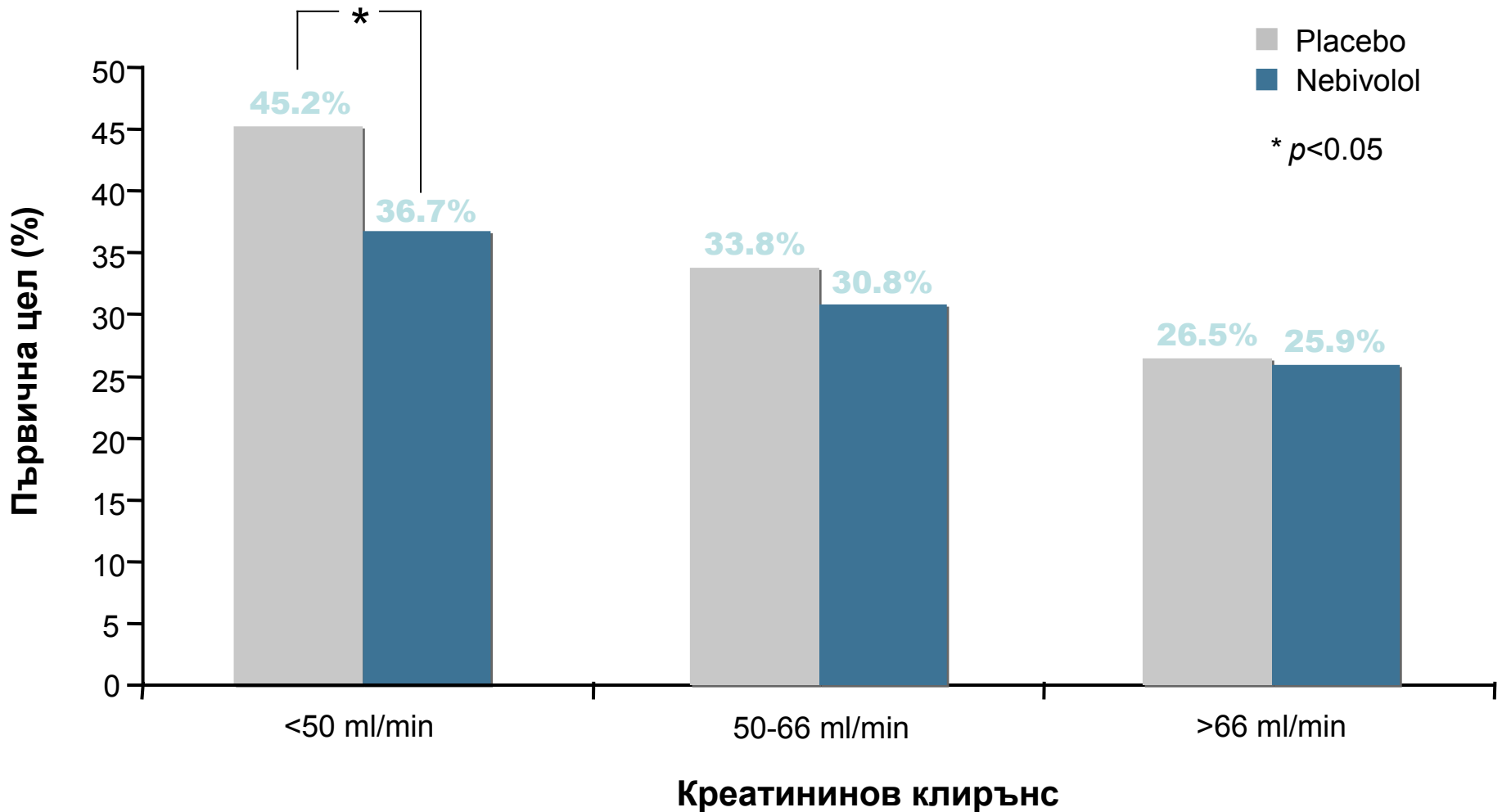


Пациенти без диабет в началото, при които е диагностициран новопоявил се диабет, в групите с placebo и приемаци nebivolol.

(Суб-групов анализ на пациентите, включени в проучването SENIORS.)

SENIORS – субгрупов анализ: бъбречна функция

Намаление на риска 22%



SENIORS

- Напредналата възраст не трябва да се приема като контраиндикация за приложение на β -блокери (nebivolol) при СН
- Проучването SENIORS показва, че β -блокери (nebivolol) може да се прилагат при болни със СН, независимо от LVEF (в потвърждение на новите Европейски препоръки за лечение на СН)
- Nebivolol е ефективен при възрастни болни със СН, независимо от тяхната LVEF, възраст и коморбидност

Анализ на причините за трудното навлизане на медицината на доказателствата в реалната клинична практика

Честотата на изписване на бета-блокери е по-ниска поради

Консерватизъм

Страх от странични

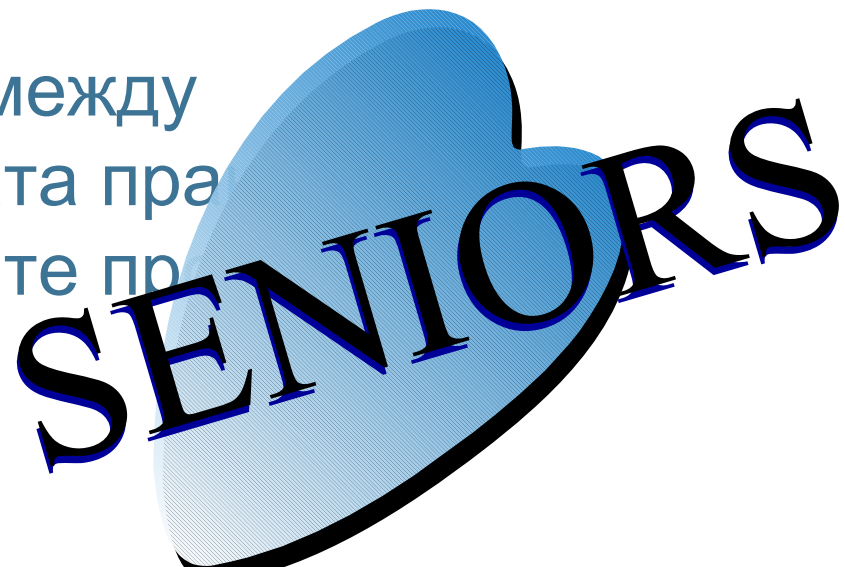
ефекти

Разлика между

пациентите в клиничната пра

пациентите в клиничните пр

- **Възраст**
- **LVEF**



SENIORS