

СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ, ЕНДОТЕЛНА ДИСФУНКЦИЯ И ДИАБЕТ

Проф. Младен Григоров

II МБАЛ, София

Какво е определението на сърдечна недостатъчност (СН)?

СН има при:

- наличие на симптоми за СН (задух, умора, отоци) в покой или при физическо натоварване;
 - обективни данни (вкл. ехографски) за сърдечна дисфункция (сistolна или диastолна) в покой;
 - отговор на лечението (когато диагнозата е съмнителна).
- Първите два критерия (симптоми и обективни данни) са задължителни, а третият (отговор на лечението) – не, т.е. само той не е достатъчен.

С какво ни предизвиква СН?

- рисковите фактори водят до СН;
- увеличената смъртност;
- влошеното качество на живот;
- трайните морфологични промени;
- засега не можем да спрем СН (вкл. поради апоптозата);
- огромните разходи за лечение – до 2% от общите.

Какво е ендотелна дисфункция?

Ендотелната дисфункция представлява патологична реакция на съдовия ендотел към:

- физични стимули;
- химични стимули;
- нервно-хормонални стимули.

Ендотелът е входна врата на:

- атерогенезата;
- тромбообразуването.

Защо?

1. Ендотелът е метаболитно активна повърхност, която контролира физиологичния внос на холестерол.
 2. Излишъкът се компенсира чрез елиминиране на мембрания холестерол от HDL.
 3. Ендотелът контролира:
 - вноса на макрофагите;
 - цитокините;
 - възпалението;
 - оксидативните процеси.
- Следователно, при здрав ендотел:

- холестерол прониква, но само колкото е необходим;
- не се окислява;
- не се образува атером от поглъщането му от макрофагите;
- атеромът не се възпалява.

Т.е., атерогенезата е ограничена!!!

Ендотелът контролира и вазомоторния тонус:

NO → ендотелин; дилатация → спазъм

Контролирани от ендотела са и други вазоактивни вещества: ацетилхолин, простагландин, ангиотензин II, простагландини и др.

Следователно, при здрав ендотел няма:

- атеросклеротична плака;
- съдова стеноза
 - стабилна;
 - нестабилна.

- вазоспазм.

Ендотелната дисфункция води до образуването на атеросклеротични плаки.

атеросклероза → ИБС → СН

СН се причинява в 65% от ИБС.

Следователно има пряка връзка между:

ендотелна дисфункция → атерогенеза → ИБС → СН

Допирни точки на ендотелната дисфункция и СН са:

- непроменливите (възраст и пол) и
- променливите (ДАП, тютюнопушене, диабет) рискови фактори.

са едни и същи за ендотелна дисфункция ИБС СН

Следователно съществува пряка патофизиологична зависимост между ендотелна дисфункция, атеросклероза, ИБС, сърдечна недостатъчност.

Тази зависимост е много по-изразена при диабет.

Защо?

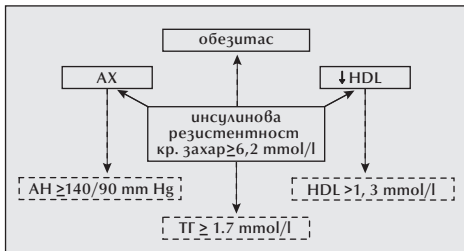
- Диабетът “атакува” кръвообращението откъм микроциркулацията.
- Атеросклерозата атакува кръвообращението откъм големите съдове.
- Микроциркулацията диктува победението и на големите съдове, и на сърцето.
- Инсулинът е физиологичен вазодилатор.

Зависимостта: диабет → ИБС → СН

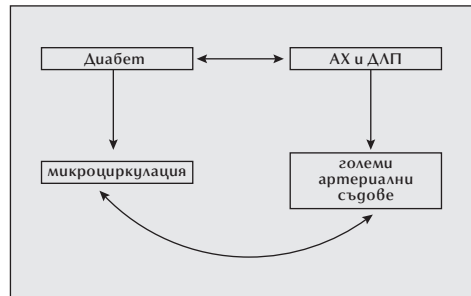
е от изключително значение в патогенетичен и лечебен аспект.

Защо се появи нуждата от понятието “метаболически синдром”?

1. Атерогенеза ИБС ± МСБ;
2. Зависимостта на атерогенезата от рисковите фактори;



фиг. 1. Метаболическият синдром е в основата и на острите и на хроничните засягания на прицелните органи:



фиг. 2

3. Взаимното повлияване на рисковите фактори (адитивен ефект);
 4. Новите терапевтични възможности за забавяне на атерогенезата (фиг. 1).
- Т. е., метаболитният синдром включва физиологични показатели, свързани с инсулиновата резистентност. Защо (фиг. 2, 3, табл. 1)?

Диабет тип II, инсулинова резистентност

Инсулинът е физиологичен вазодилататор

$P = Q \times R_c$; P = налягане; Q = дебит; R_c = периферно съдово съпротивление

Налягането зависи изключително от R_c .

АХ е най-честото добавено усложнение при диабет.

- при диабет честотата на АХ е 1,5-3 пъти по-висока;
- при 35% от пациентите със ЗД има АХ;
- при ЗД над 50-годишна възраст честотата на АХ е 50%;
- 75% от пациентите със ЗД имат $АН \geq 140/90$ mmHg.

Причини за връзката АХ - ЗД

- инсулинова резистентност;
- хиперинсулинемия;
- задръжка на Na^+ ;
- общи генетични фактори (фиг. 4, 5).

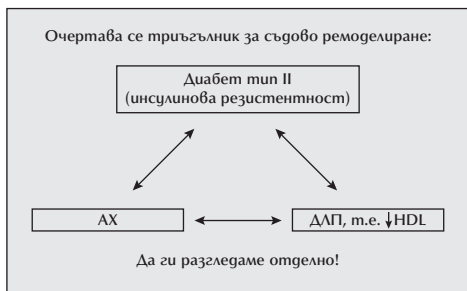
Данни за диабета и ССЗ

- Диабетът елиминира разликата между половете в ССЗ.
- Сърдечната диабетна невропатия конкурира исхемичната кардиомиопатия.
- "Тихата" миокардна исхемия е 2 пъти по-честа при диабет.
- При диабет ИБС протича с дифузни изменения и е по-честа.

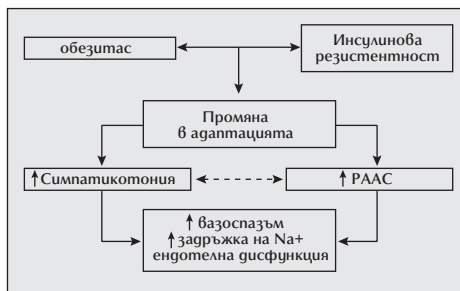
	ICD-9 2000	WHO 1998	AHA 2001	IDF 2000	ADA 2001	ATP III 2001
	International Classification of Diseases	World Health Organization	American Heart Association	International Diabetes Federation	American Diabetes Association	Adult Treatment Panel III
Инсулинова резистентност	●	●	●	●	●	●
Хило-HDL-C	●	●	●	●	●	●
Хипертония	●	●	●	●	●	●
Хипер-TG	●	●	●	◆	●	●
Централно затлъстяване	●	●	●	◆	●	●
Нарушен глюкозен толеранс	◆	●	●	◆	●	●
Захарен диабет	◆	●	●	●	◆	◆
Хипер-LDL-C	◆	●	◆	◆	◆	◆

● - включен в дефиницията ◆ - извън дефиницията

Табл. 1. Съвременни дефиници на MetS



фиг. 3



фиг. 4

- При диабет ВСС е по-честа.
 - Реваскуляризацияните процедури при диабет по-често подлежат на нови за-сягания.
 - ИБС и МСБ са по-чести при диабет.
- Диабетът е независим рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания.
Смъртност на 10 000 за една година

	Без диабет	С диабет
Обща смъртност	53,20	160,13
ССЗ	22,88	85,13
ОМИ	17,05	65,91
МБС	1,75	6,72
Други	4,08	

табл. 2

Всички използвани при лечението на СН β -блокери (бизопролол, небиволол, метопролол, карведилол) и АСЕ-инхибитори в някаква степен въздействат и на ендотелната функция.

За някои от тях разполагаме с повече данни в тази насока.

Кои са те?

от АСЕ-инхибиторите – квинаприл,
от β -блокерите - карведилол и небиволол.

Квинаприл най-мощно предизвиква ендотел-зависима вазодилатация (TREND, VANFF). След 6-месечно приложение той изразено подобрява коронарната ендотел-зависима вазодилатация.

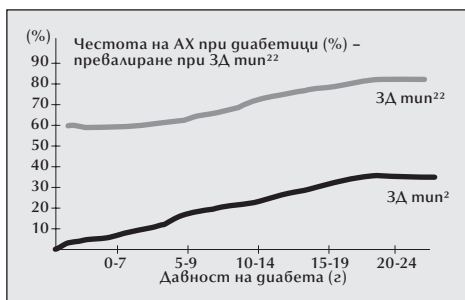
Проучването TREND е проведено с коронарографии. На мястото на стенозата е провокиран вазоспазъм с ацетилхолин. Последният е физиологичен вазодилатор, но на мястото на стенозата предизвиква вазоконстрикция. При приложение на квинаприл след 6 месеца този вазоспазъм не се наблюдава (фиг. 6).

Квинаприл е АСЕ-инхибитор, който може да се препоръча при СН. Квинаприл е АСЕ-инхибитор, който едновременно подобрява и СН, и ендотелната дисфункция.

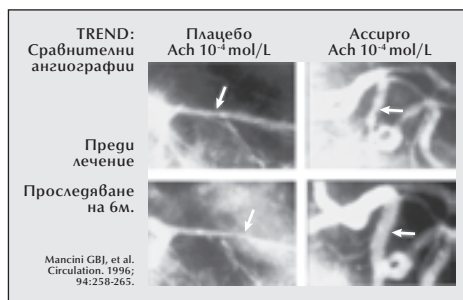
Съвременното лечение на СН е невъзможно без β -блокери. **Защо?**

Чрез β -блокери се постигат следните ефекти:

- понижение на VO_2 и сърдечна честота;
- понижение на частично възстановяване на β_1 / β_2 ;
- понижение на дисрегулацията на β_1 -рецепторите;
- понижение на стреса върху ЛК стена;
- понижение на КДНЛК и белодробния застои;
- понижение на кардиоомегалията;
- понижение на TNF;



фиг. 5



фиг. 6

- понижениe на ендотелина;
 - понижениe на колагена в интерстициума;
 - понижениe на апоптозата;
 - повишениe на ФИ на АК;
- Всичко това води до клинично подобрене:
- понижениe на аритмиите и ВСС;
 - удължаване на живота и понижениe на смъртността с 27–34%;
 - повишаване на ФИ с 8–10%;
 - намаляване на хоспитализациите с 26–37%.

β-блокери, използвани при СН

препарат	β ₁ -блокада	β ₂ -блокада	α ₁ -блокада	вазодилатация	антиоксидантно действие
бизопролол	++	0	0	0	0
метопролол	++	0 (+)	0	0	0
небиволол	++	0	0	+(NO)	0
карведилол (Dilatrend)	++	++	++	++	++

Табл. 3

Следователно единствено карведилол притежава и четирите действия - β₁-, β₂-, α₁- блокада и антиоксидантен ефект, като по отношение на вазодилатацията се конкурира с небиволол.

За карведилол при СН има 8 многоцентрови проучвания, в които е наблюдавана:

COPERNICUS (2800 болни с IV функционален клас СН и ФИ<25%) - понижена смъртност с 35% и честота на хоспитализациите с 31%.

CAPRICORN (1900 болни след ОМИ с ФИ<40%) - понижена ВСС с 25% и риск от нов ОМИ с 41%.

КОМЕТ (3000 болни във II – III функционален клас на СН, сравнение между метопролол, 100 мг, и карведилол, 50 мг) - понижениe при карведилол на смъртността с повече от 10%, на риска от инсулт с 67%, на риска от ОМИ с 20%, на риска от новопоява на диабет – с 22%.

Други проучвания:

CARMEN карведилол превъзхожда еналаприл и трябва да го предшества;

CHRISTMAS карведилол ограничава хибернирания миокард;

SWEDIC карведилол подобрява диастолната дисфункция;

COLA – II карведилол се понася много добре от възрастни над 70г. с ФИ<40%.

ПРОУЧВАНЕ GEMINI

Сравнява карведилол и метопролол при АХ и диабет тип 2.

Сходни нива на АН се постигат с 35 mg карведилол и 265 mg метопролол на фона на терапия с АСЕ-инхибитори или АТ-2-РБ.

Гликемичният контрол се поддържа, инсулиновата резистентност и микроалбуминурията намаляват.

Карведилол и ендотелна дисфункция

Има доказателства, че карведилол подобрява ендотелната дисфункция.

Какво означава това?

При съдовете с атеросклеротична плака физическото усилие причинява динамична вазоконстрикция.

Причина: ендотелна дисфункция вследствие на оксидативен стрес.

Повишената ендотелзависима вазодилатация води до миокардна исхемия, т.е. намалява тази вазоконстрикция.

С какво се доказва ефектът на карведилол върху ендотелната функция?

С повишение на поток-зависимата вазодилатация на а. brachialis при прием на карведилол.

А. brachialis е единствената, която не се засяга от атеросклероза. Методиката за поток-зависима (ендотел-зависима) вазодилатация използва именно това.

Има ли биохимичен маркер за доказване на антиоксидантния ефект?

Това са плазмените нива на реактивните субстанции на тиобарбитуровата киселина, които са маркер за оксидативен стрес и които значително намаляват след дълготраен прием на карведилол.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СН и ендотелната дисфункция са взаимосвързани и обуславящи се състояния. В основата на тази зависимост стои ИБС. “Входна врата” за ИБС е ендотелната дисфункция. Съвременното лечение на СН изисква прилагането на АСЕ-инхибитор и β-блокери. Квинаприл (**Accupro**) и карведилол (**Dilatrend**) много добре покриват съчетанието на СН с ендотелна дисфункция (с или без диабет)