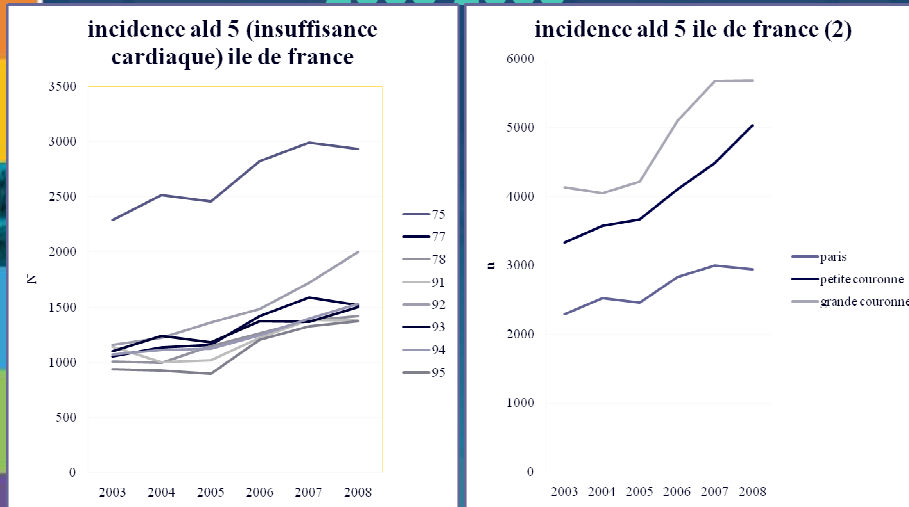


# Insuffisance cardiaque et bêta bloquants vasodilatateurs

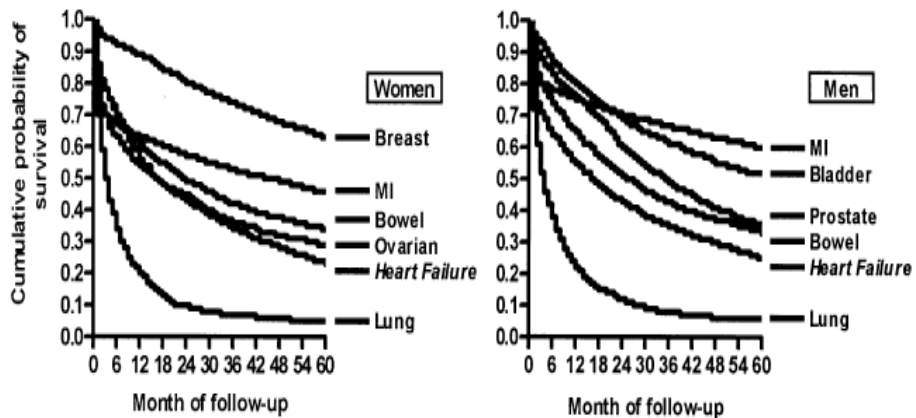
Patrick JOURDAIN  
Unité thérapeutique d'insuffisance cardiaque  
95301 Pontoise

## Incidence: Analyse nombre de nouveaux cas en Ile de France 2003-2008

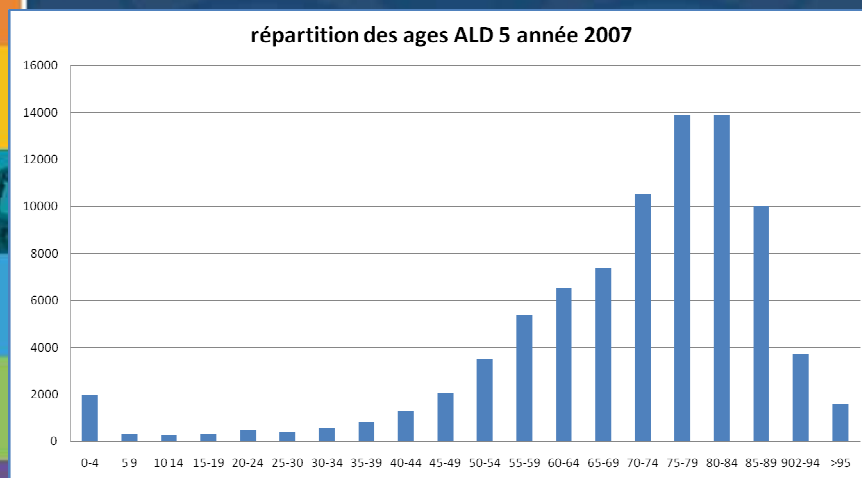


Source CNAMTS

## L'insuffisance cardiaque reste une maladie grave



## Répartition par âges ALD 5 année 2007



**Pourquoi les études chez les patients âgés sont des études clés pour nos patients....L'étude TEMISTOCLE : heart failure epidemiological Study FADOI-ANMCO in Italian people)**

**Betabloquants chez les patients  $\geq 70$  ans**

**69% pts (1468 /2127) âgés  $\geq 70$  ans**

**7.7% (114 /2127) sous beta-bloquants à la sortie**

**Raisons de non traitement par beta-bloquant (1354 pt):**

Absence d'indication	1.5%
Bloc AV $\geq 2^\circ$ FC < 50 bpm	3.0%
Diabète	3.5%
Hypotension	4.0%
Classe IV NYHA	11.4%
Autres	11,5%
<b>BPCO</b>	<b>37.2%</b>
<b>Age avancé &gt;75 ans</b>	<b>43.8%</b>



Di Lenarda A, et al. Am Heart J 2003; 146(4): E12.

**L'âge limite t'il le recours aux bêta bloquants dans l'insuffisance cardiaque**

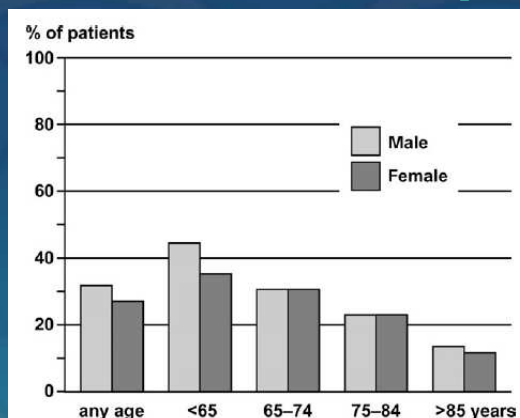


Figure 3 The IMPROVEMENT survey showed that the older the patient, the less likely they are to be prescribed a beta-blocker (Follath *et al.* unpublished results).

European Heart Journal Supplements (2006) 8 (Supplement C), C28-C34



## Béta-bloquant béta-bloquants...

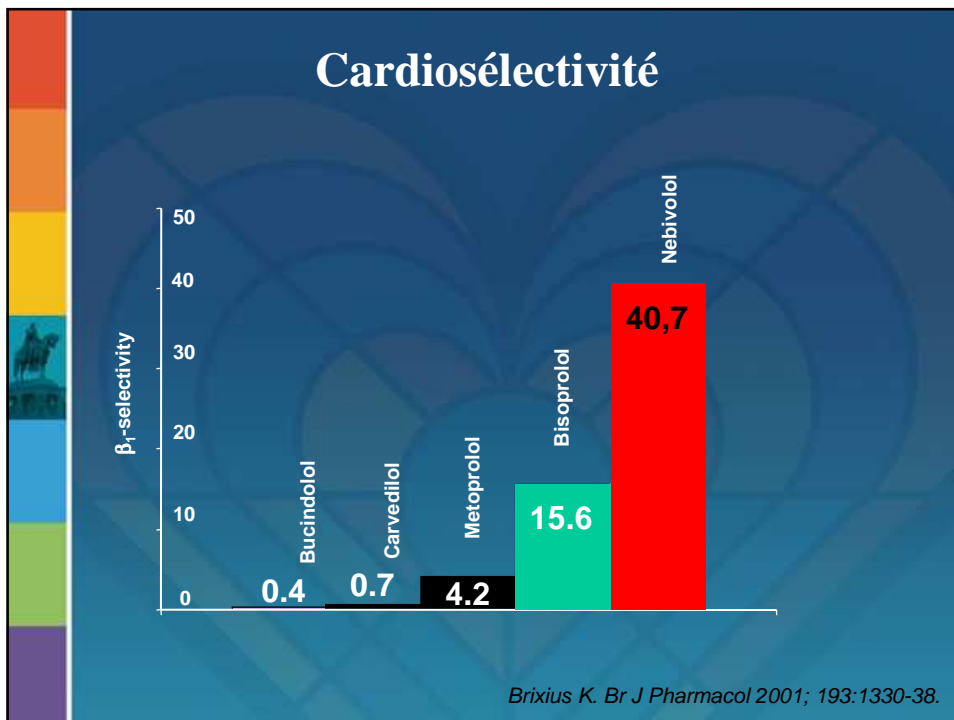
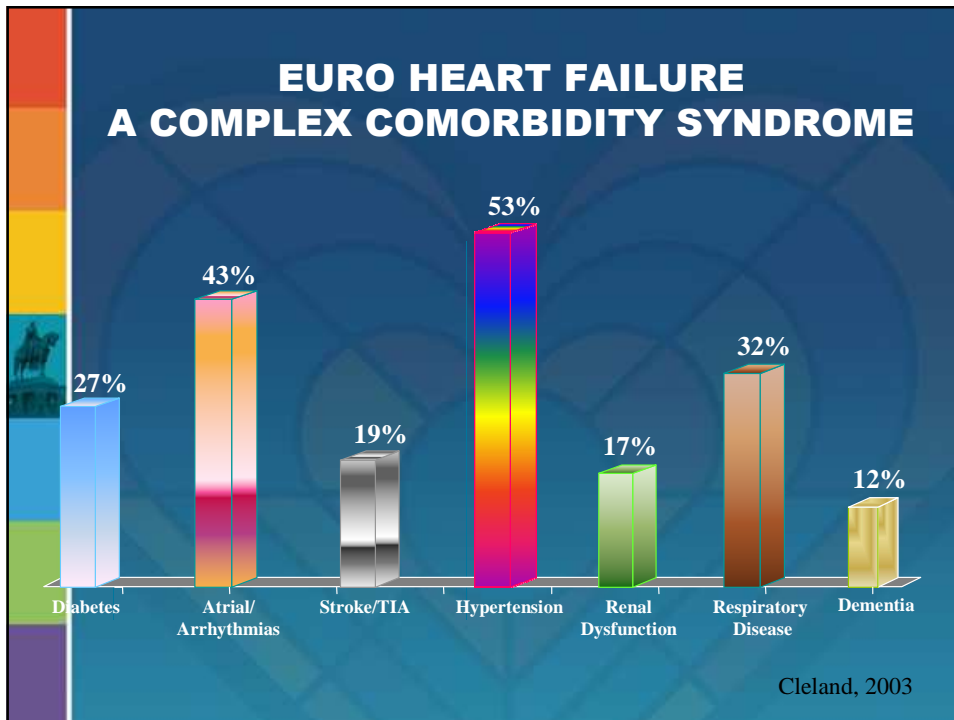
Trois éléments clefs:

- la cardiosélectivité
- la vasodilatation
- L'efficacité



## Demi vie des principaux béta bloquants(h)

nebivolol	17
bisoprolol	11
carvedilol	8
atenolol	7.5
celiprolol	5
metoprolol	3.5
pindolol	3.5
propranolol	3.5
oxprenolol	2.5



## Beta<sub>1</sub> selectivity

	$\beta_1/\beta_2$ ratio <sup>1</sup>	$\Delta pA_2$ <sup>1</sup>	$\beta_1/\beta_2$ ratio <sup>2</sup>
nebivolol	293	3.43	
celiprolol		1.49	
bisoprolol		1.42	15
atenolol	15	1.18	5
metoprolol			4
carvedilol		0.68	1
propranolol	1.9	0.23	

<sup>1</sup>Cleophas J Clin Med 1998; 2:2-8.

<sup>2</sup>Schnabel P et al. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 36:466-471.

## Bêtabloquants et adaptation respiratoire

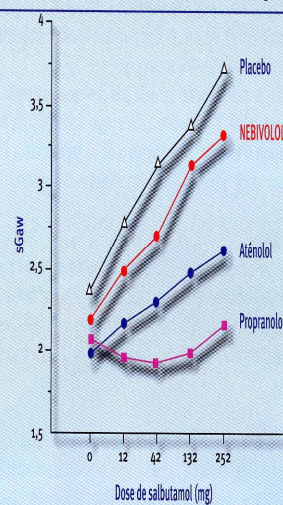
Altération de la réponse bronchodilatatrice variable selon les bêtabloquants

Diminution moins nette :

Avec un bêta-bloquant de seconde génération qu'avec un de première génération

Avec bêtabloquant de troisième génération qu'avec un de seconde génération

Courbe dose-réponse bronchodilatatrice au salbutamol après traitement par nébivolol (5 mg), aténolol (100 mg), propranolol (40 mg) ou placebo.<sup>46</sup>



sGaw = inverse des résistances des voies aériennes corrigées au volume pulmonaire (pléthysmographie du corps entier).

Mohammed Drug Invest;1991:3 (suppl):196

## Béta bloquants vaso dilatateurs

Carvedilol	non-selective
Labetalol	VD partly through $\alpha$ -blockade
Celiprolol	selective $\beta_1$ -blockade VD through ISA
Nebivolol	highly selective $\beta_1$ -blockade VD through NO release ( $\beta_3$ )

## Vasodilatation induite par le nebivolol

Par production de NO

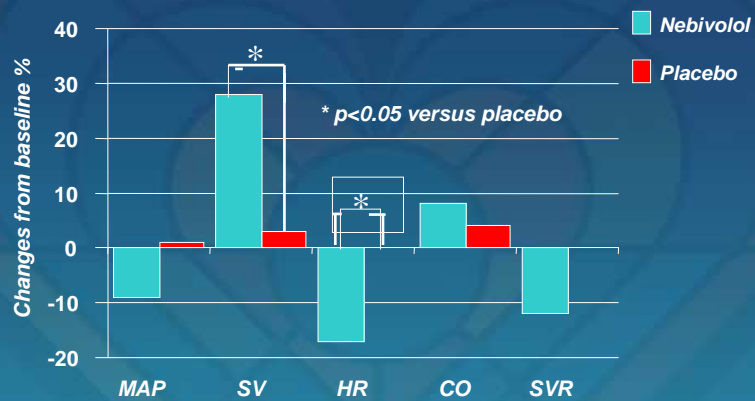
In vitro      Canine coronary artery  
*Gao Y et al. J Cardiovasc Pharmacol 1991; 17:964-969.*

In vivo  
human forearm vasculature  
*Cockcroft JR et al. J Pharmacol Exp Ther 1995; 274:1067-1071.*  
*Ritter JM et al. Br J Clin Pharmacol 1999; 48:460-463.*

human veins  
*Bowman AJ et al. Br J Clin Pharmacol 1994;38:199-204*

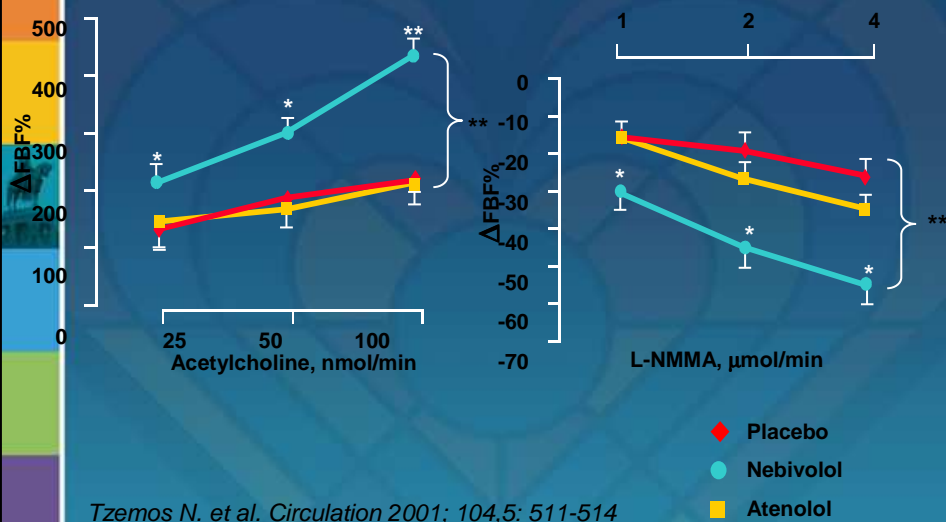
## Impact hémodynamique dans l'insuffisance cardiaque

### Effects of Nebivolol in Congestive Heart Failure



Wisnibaugh T. et al. J Am Coll Cardiol 1993; 21:1094-1100

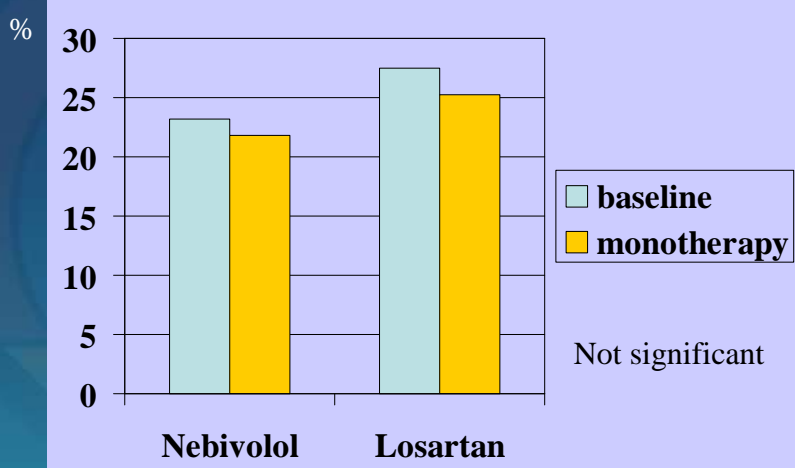
## Vasodilation with nebivolol in hypertension



Tzemos N. et al. Circulation 2001; 104,5: 511-514

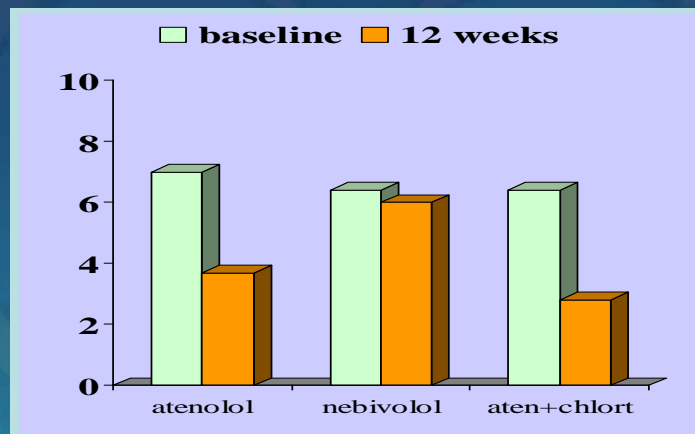


## Erection problems % of male patients

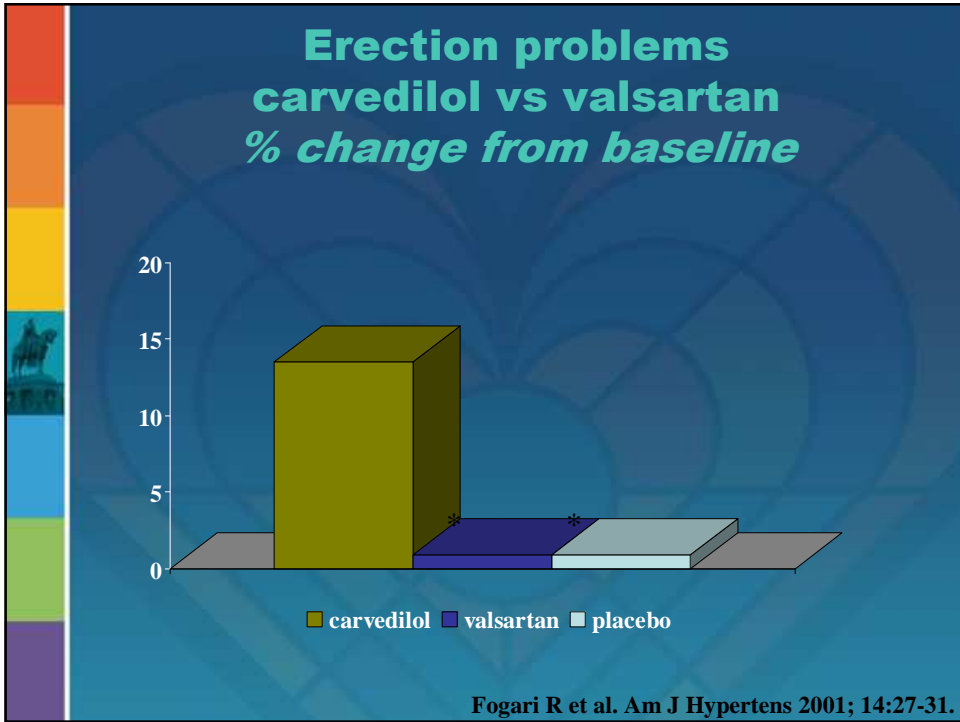


Van Bortel et al. Am J Hypertens 2005; 18:1060-1066

## Nebivolol and sexual activity



Bahar Boydak et al. Clin Drug Invest 2005; 25: 409-416.



# SENIORS

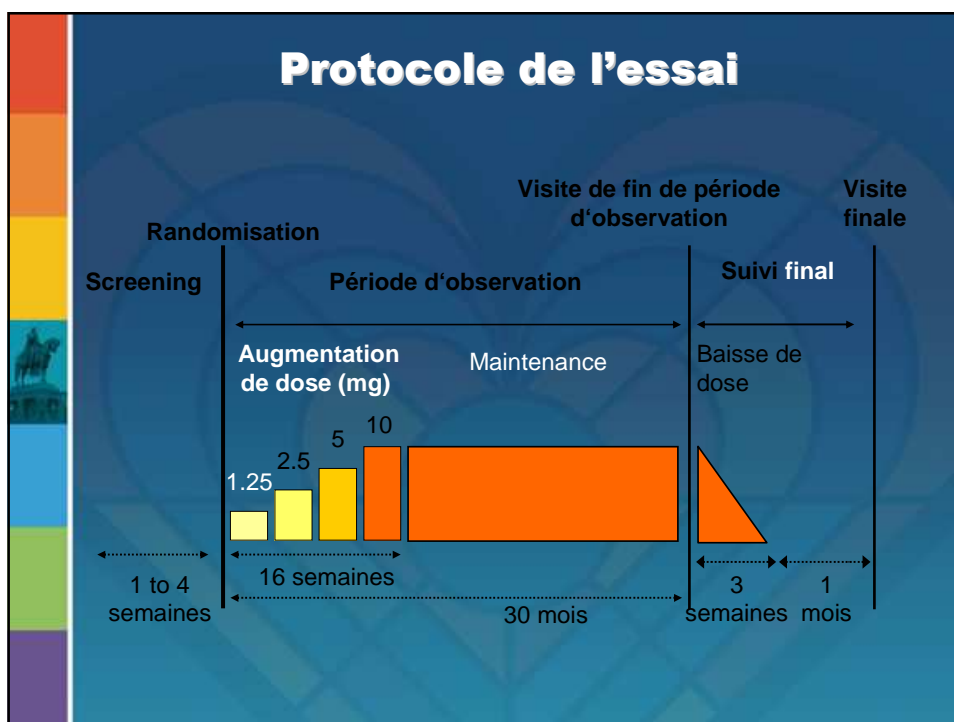
Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure

## Eligibilité : Critères d'Inclusion

- ▶ **Age  $\geq$  70 ans**
- ▶ **Diagnostic d'Insuffisance Cardiaque documenté avec**
  - ***FEVG  $\leq$  35% dans les 6 mois précédents***
  - et/ou***
  - ***Hospitalisation au cours des 12 derniers mois pour une insuffisance cardiaque décompensée***
- ▶ **Consentement écrit du patient avant l'inclusion dans l'étude**

## SENIORS : objectifs principal et secondaires

- **Objectif principal :**
  - Critère composite : mortalité toutes causes ou hospitalisation pour causes cardiovasculaires
- **Objectifs secondaires :**
  - Mortalité toutes causes
  - Critère composite : mortalité toutes causes ou hospitalisation toutes causes
  - Hospitalisation toutes causes
  - Hospitalisation pour causes CV
  - Mortalité CV
  - Critère composite : mortalité CV ou hospitalisation CV
  - Capacité fonctionnelle (NYHA)
  - Test à la marche 6 min à 6 mois

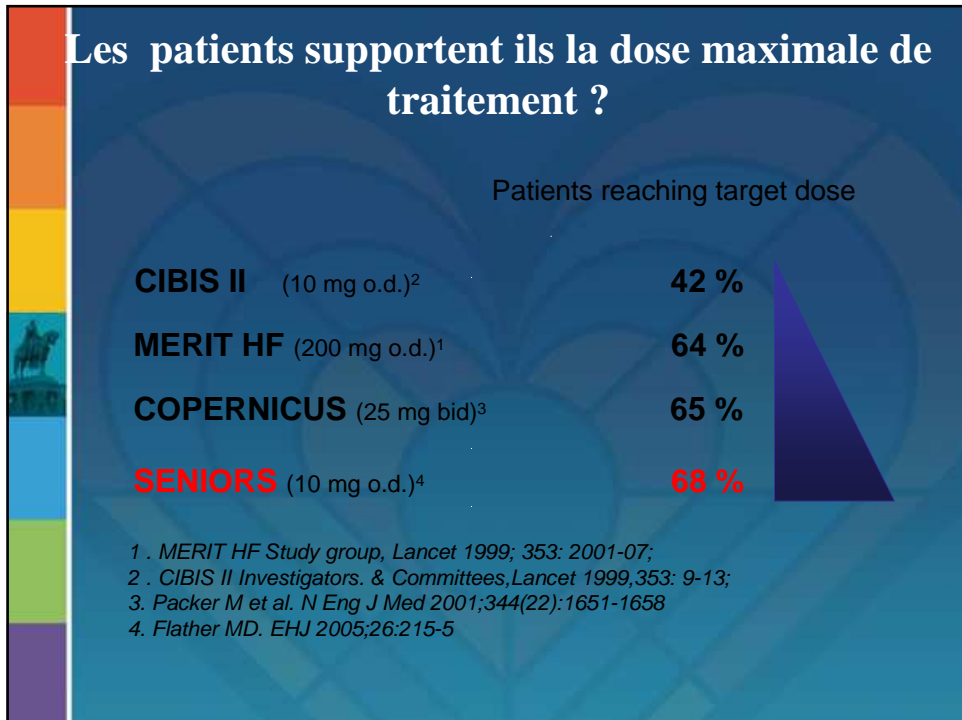
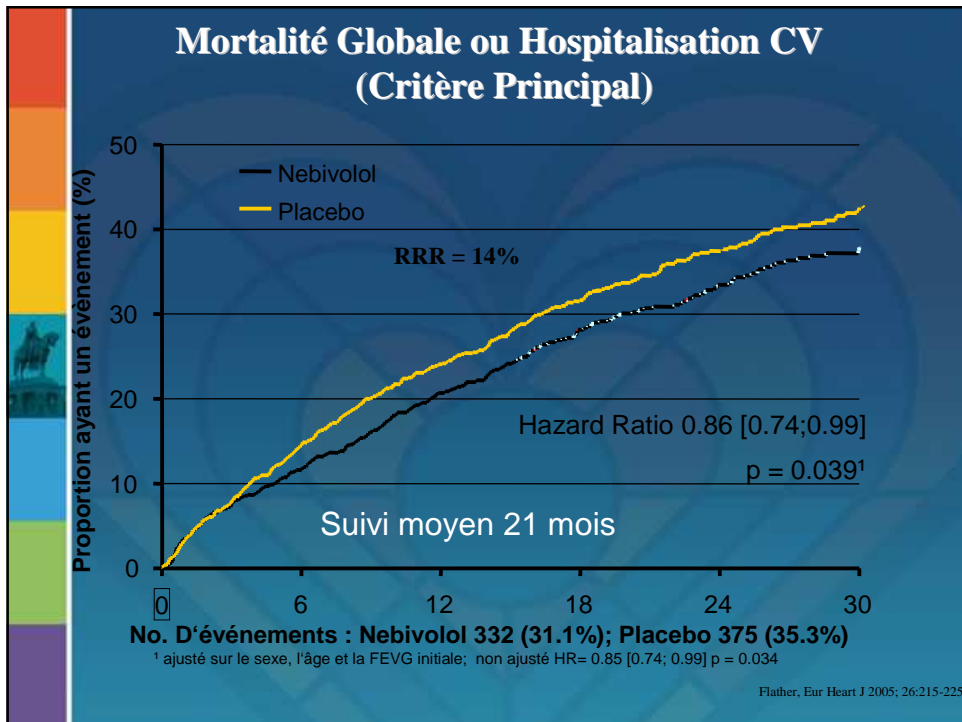


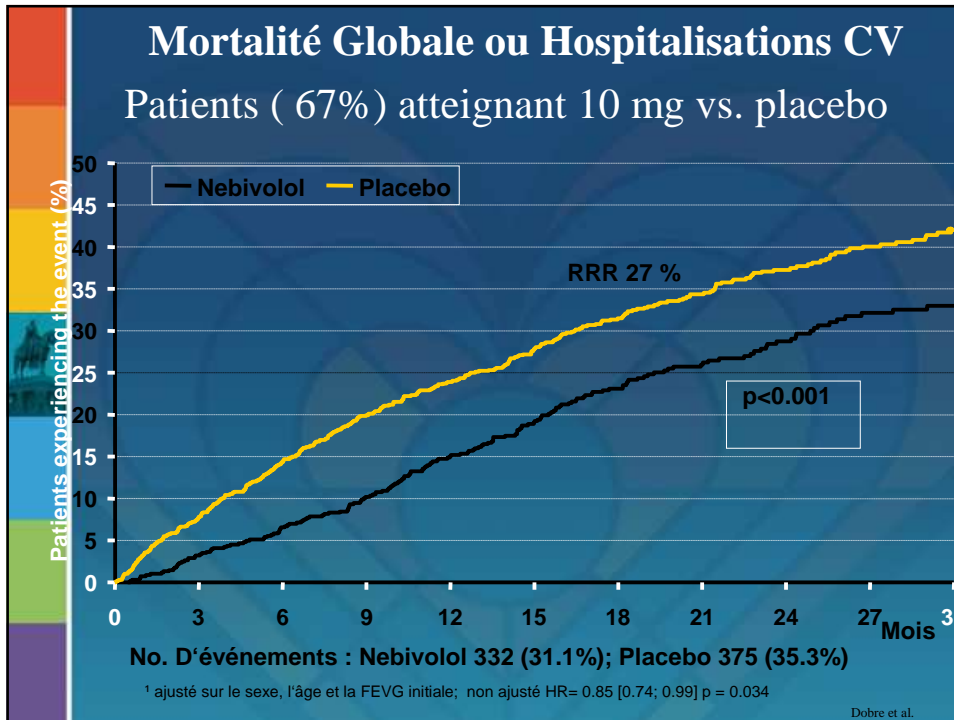
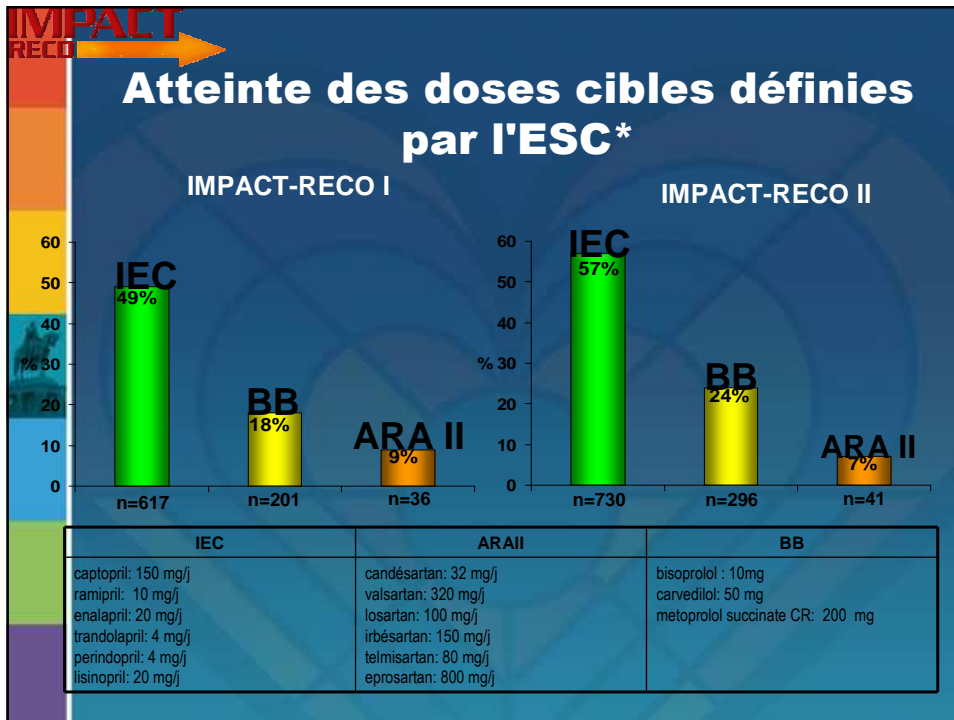
## SENIORS : caractéristiques des patients

**Bras homogènes**

	Nebivolol (n=1067)	Placebo (n=1061)
<b>Age (moyenne, ans)</b>	<b>76.1 (4,8)</b>	<b>76.1 (4,6)</b>
<b>Femmes (n, %)</b>	<b>410 (38,4%)</b>	<b>375 (35,3%)</b>
<b>FEVG ≤ 35 % n (%) *</b>	<b>683 (64.3)</b>	<b>686 (64.8)</b>
<b>FEVG (moyenne, %)</b>	<b>36 (13)</b>	<b>36 (12)</b>
<b>NYHA Class n (%)</b>		
<b>I</b>	<b>32 (3.0)</b>	<b>29 (2.7)</b>
<b>II</b>	<b>603 (56.5)</b>	<b>597 (56.3)</b>
<b>III</b>	<b>413 (38.7)</b>	<b>411 (38.7)</b>
<b>IV</b>	<b>19 (1.8)</b>	<b>24 (2.3)</b>

\* 7 patients avec FEVG inconnue à la baseline



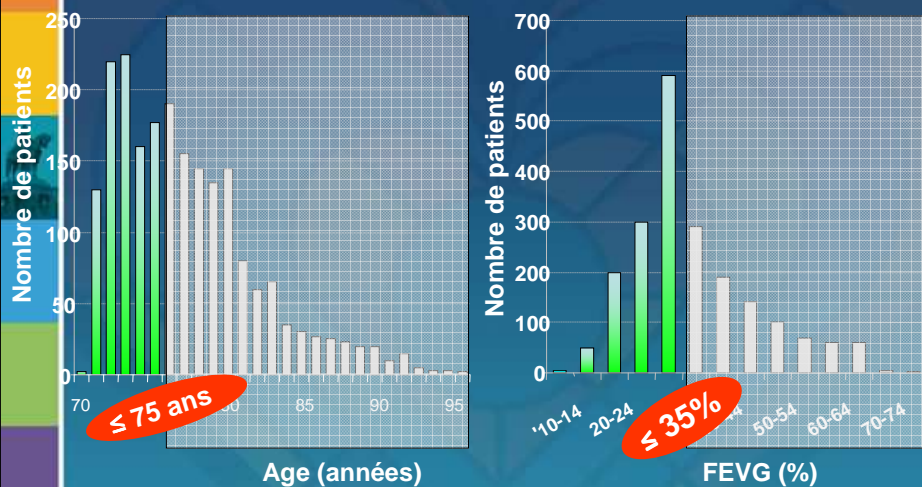


## Age et FEVG des patients inclus dans les principaux essais réalisés avec les beta-bloquants

Essai	β- bloquant	N	Age (moyen)	FEVG
BEST	Bucindolol	2708	60	≤ 35%
CIBIS-II	Bisoprolol	2647	61	≤ 35%
COPERNICUS	Carvedilol	2289	63	≤ 25%
MERIT-HF	Metoprolol	3991	64	≤ 40%
CAPRICORN	Carvedilol	1959	63	≤ 40%

Toutes les études réalisées avec les bêta-bloquants ont inclus des patients entre 60 et 64 ans avec FEVG < 35-40%

## Sous-groupe SENIORS « comparable » aux populations des autres études



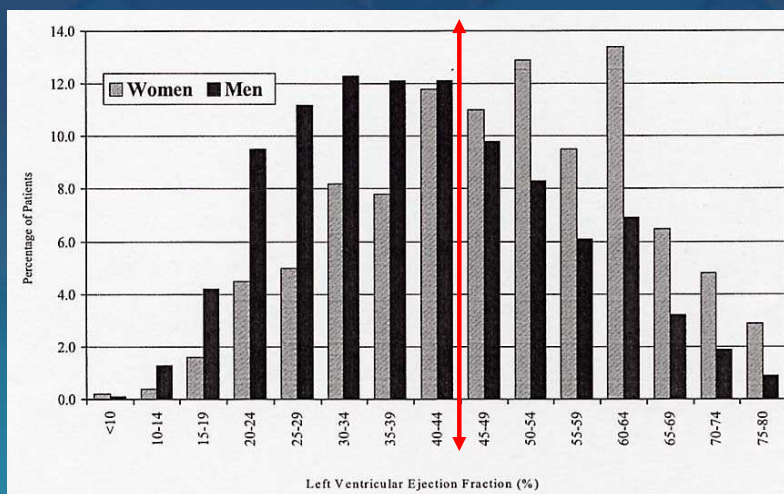


## Sous-groupe SENIORS : mortalité totale comparativement aux autres bêta bloquants

<b>SENIORS</b> Age < 75.2, FEVG ≤ 35%	<b>0.62</b>	<b>0.43 – 0.89</b>	<b>- 38%</b>
CIBIS II <sup>1</sup>	0.66	0.54 – 0.81	- 34%
MERIT-HF <sup>2</sup>	0.66	0.53 – 0.81	- 34%
COPERNICUS <sup>3</sup>	0.65	0.52 – 0.81	- 35%

1. Lancet 1999; 353(9146): 9-13;  
 2. Lancet 1999; 353(9169): 2001-2007.  
 3. Packer M, et al. N Engl J Med 2001; 344(22): 1651-1658.

## THE EUROHEART FAILURE SURVEY PROGRAMME Part 1: patient characteristics and diagnosis Cleland JGF et al, Eur Heart J 2003; 24: 442-463





## Mortalité totale et hospitalisation pour cause cardiovasculaire en fonction de la FE

	FE ≤ 35% N=1359 (64%)	FE > 35% N=752 (36%)
FE moyenne	28,7%	49,2%
<b>Critère principal</b> (mortalité totale ou hosp. pour cause CV)	465 (34,2%)	235 (31,2%)
<b>Risque relatif</b> (nébivolol versus placebo)	<b>0,86</b> (95% 0,72-1,04)	<b>0,81</b> (95% 0,63-1,04)

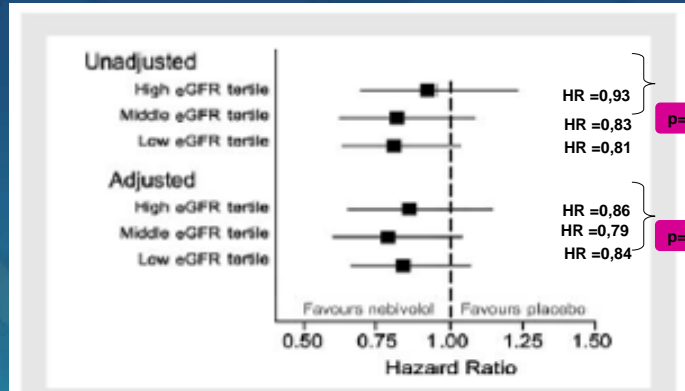
Van Veldhuisen 2009

## Effet du nébivolol en fonction du taux de filtration glomérulaire dans SENIORS

- **Objectif :**
  - évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité du nébivolol chez les patients insuffisants cardiaques âgés présentant une insuffisance rénale.
- **Méthodologie :**
  - 2112 patients
  - 3 sous-groupes répartis par tertile en fonction du **taux estimé de filtration glomérulaire (eGFR)** calculé par la méthode MDRD
    - eGFR faible < 55,5 ml/min → IR modérée
    - eGFR moyen 55,5-72,8 ml/min
    - eGFR élevé > 72,8 ml/min
  - **Critère principal :** mortalité toute cause et hospitalisation pour cause CV

A. Cohen-Solal and al. Efficacy and safety of nebivolol in elderly heart failure patients with unpaired renal function : insights from the SENIORS trial. European Journal of Heart Failure Advance Access published August 1, 2009

## L'effet du nébivolol n'est pas affecté par Le taux de filtration glomérulaire



Analyses ajustées sur le tabagisme, l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la FC, la PA, la classe NYHA, les ATCD médicaux, la FEVG.

A. Cohen-Solal and al. Access published August 1, 2009

## Répartition des coûts ALD 5

Tableau n°2

Répartition des remboursements selon les libellés des ALD en fonction des principaux postes (en %)  
(régime général *stricto sensu* - novembre 2003 à octobre 2004)

Intitulé de l'affection	Hon. médicaux	Pharmacie	Biologie	Soins inf	Soins kiné	Transports	Dispositifs médicaux <sup>a</sup>	Hospit.	Autres
1 AVC invalidant	4,0	12,2	1,1	7,2	4,9	4,0	4,2	60,0	2,3
2 Insuffisances médullaires	4,0	19,2	2,6	2,2	1,0	2,9	2,5	63,8	1,8
3 Artériopathies chroniques	6,3	20,6	1,6	4,8	1,9	2,7	3,8	56,8	1,4
4 Bilharziose compliquée	4,0	18,1	2,6	3,0	0,8	3,7	2,8	62,2	1,9
5 Insuf. cardiaque, cardiopathie	6,7	16,6	2,3	5,2	1,9	2,4	3,4	60,1	1,5
6 Cirrhoses et maladies du foie	4,7	29,3	2,5	2,3	0,9	2,4	2,0	54,2	1,7
7 Infection VIH, déficit immunitaire	1,6	62,4	1,2	0,4	0,4	1,0	0,8	30,6	1,5
8 Diabète	6,5	23,0	2,5	9,4	1,5	2,7	6,9	46,1	1,4
9 Aff. neurologiques et musculaires	3,0	9,8	0,7	3,2	4,2	4,2	6,7	66,6	1,5
10 Hémoglobinopathies et hémolyses	2,3	13,4	1,1	2,1	0,5	2,4	6,4	70,5	1,2
11 Hémophilies et aff. de l'hémostase	0,9	63,3	0,4	0,6	0,3	0,5	0,5	8,8	24,7 <sup>b</sup>
12 Hypertension artérielle sévère	7,5	24,0	2,2	6,1	2,3	2,9	3,7	49,7	1,5
13 Maladie coronaire	7,8	24,1	2,0	3,9	1,6	2,2	2,8	53,8	1,7

## Conclusion

- Les bêta bloquants de l'insuffisance cardiaque ont tous un profil spécifique qu'il ne faut pas opposer.
- L'effet vasodilatateur est particulièrement marqué pour le Nebivolol de même que la cardio-sélectivité.
- Les effets secondaires ne sont pas identiques quelque soit le bêta bloquant et la BPCO comme l'âge ne **DOIVENT PAS EN LIMITER L'INITIATION DE LA PRESCRIPTION.**
- Un bêta bloquant mal toléré est souvent du à une mauvaise introduction...
- Une dose initiale n'est pas une dose cible !
- Le cout des traitements médicamenteux est marginal par rapport aux bénéfices à en attendre.

## Patient âgé et insuffisance cardiaque quel risque ?...

