

Možnosti použitia β -blokátorov v liečbe hypertenzie u pacientov s diabetom mellitom 2. typu alebo metabolickým syndrómom

I. Tkáč

Súhrn:

Liečba hypertenzie predstavuje základnú súčasť liečby pacientov s diabetom 2. typu, ako aj pacientov s metabolickým syndrómom. Vzhľadom na dokázaný efekt v klinických štúdiách u diabetikov, ako aj na preventívny efekt voči rozvoju diabetu, sú preparáty zo skupiny liekov inhibujúcich systém renín-angiotenzín (RAS) odporúčané ako lieky prvej voľby u pacientov s diabetom. Keďže väčšina z týchto pacientov vyžaduje kombinácie antihypertenzívnej liečby, ako lieky vhodné do kombinácií sa odporúčajú blokátory kalciových kanálov, β -blokátory (BB) a nízкодávkové tiazidové diuretiká.

Pri voľbe BB je vhodné zväžiť efekt týchto liekov na inzulínovú senzitivitu. Kým neselektívne a kardioselektívne BB zhoršujú inzulínovú senzitivitu, BB s vazodilatačným účinkom ako karvedilol alebo celiprolol majú pozitívny, prípadne neutrálny efekt na viaceré prejavy inzulínovej rezistencie. Priame porovnanie karvedilolu s metoprololom ako prídavnej liečby k inhibítoru RAS v štúdiu GEMINI ukázalo, že diabetici liečení karvedilolom mali signifikantne lepšiu glykemickú kompenzáciu, nižšie hladiny triacylglycerolov a hodnoty mikroalbuminúrie v porovnaní s diabetikmi liečenými metoprololom. Vzhľadom na tieto vlastnosti sa zdá byť karvedilol vhodným liekom do kombinačnej liečby s inhibítorom RAS nielen u diabetikov 2. typu, ale aj u pacientov s metabolickým syndrómom.

Kľúčové slová:

liečba hypertenzie – diabetes mellitus 2. typu – metabolický syndróm

Summary:

The treatment of hypertension forms integral part of the treatment of both patients with type 2 diabetes mellitus and with metabolic syndrome. In view of the positive effect on diabetic patients proven in clinical studies, and of the preventive effect with respect to further development of diabetes, the substances from the group of drugs inhibiting the renin-angiotensin system (RAS) are recommended as the first choice drugs in the treatment of diabetic patients. As most of these patients need combined antihypertensive treatment, combining calcium channel blockers, beta-blockers (BB) and thiazide diuretics at low doses is recommended.

The effect of the above drugs on insulin sensitivity should be taken into consideration in selecting the appropriate BB. While non-selective and cardioselective BB worsen insulin sensitivity, BB with vasodilating effect, such as carvedilol or celiprolol, have a positive or neutral effect on different manifestations of insulin resistance. Direct comparison of carvedilol with metoprolol as ancillary therapy to the RAS inhibitor in the GEMINI study has shown that the diabetic patients treated with carvedilol had significantly better glycemic compensation, lower triacylglycerol and microalbuminuria levels as compared with diabetic patients treated with metoprolol. In view of the above characteristics, carvedilol appears to be the appropriate drug for combination therapy with a RAS inhibitor not only for type 2 diabetes patients, but also for patients with metabolic syndrome.

Key words:

hypertension treatment – type 2 diabetes mellitus – metabolic syndrome

LIEČBA HYPERTENZIE A INCIDENCIA DIABETU MELLITU 2. TYPU

Metabolický syndróm predstavuje nahromadenie viacerých rizikových faktorov,

medzi ktoré patria diabetes mellitus 2. typu alebo prediabetické dysglykémie, abdominálna obezita, aterogénna dyslipidémia a hypertenzia [1]. Pacienti s hypertenziou

majú často diabetes alebo poruchu glukózovej tolerancie a incidencia diabetu je vyššia aj u neliečených pacientov s hypertenziou než v ostatnej populácii [2]. Pred-

pokladá sa, že spojivkom medzi metabolickým syndrómom a hypertenziou je prítomnosť inzulínovej rezistencie, pričom zvýšená aktivita angiotenzínu II a endotelová dysfunkcia by mohli byť mechanizmami spájajúcimi inzulínovú rezistenciu s hypertenziou [1]. Metabolický syndróm je spojený s 2- až 3-násobne zvýšeným rizikom rozvoja kardiovaskulárnych príhod a s 5- až 7-násobným rizikom rozvoja diabetu mellitu 2. typu [3].

Keďže mnohí pacienti s hypertenziou majú metabolický syndróm a inzulínovú rezistenciu, je možné predpokladať, že lieky, ktoré znižujú inzulínovú senzitivitu, môžu viesť k manifestácii diabetu. Epidemiologická štúdia *Atherosclerosis Risk in Communities* ARIC ukázala, že pacienti liečení na hypertenziu β -blokátormi (BB) mali zvýšené riziko manifestácie novozisteného diabetu o 28 % v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali žiadnu antihypertenzívnu liečbu [2].

V posledných rokoch viaceré klinické randomizované štúdie sledovali výskyt novozisteného diabetu buď v rámci post-hoc analýzy alebo aj ako predefinovaný endpoint. V štúdiu *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) sa zistil preventívny efekt inhibítora ACE (ACEI) ramiprilu v porovnaní s placebom [4]. V štúdiu *Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension* (LIFE) sa pri liečbe blokátorom receptorov angiotenzínu II (ARB) losartanom zistil signifikantne nižší výskyt incidencie diabetu ako pri BB atenolole [5]. Výsledky nedávno publikovanej štúdie *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT) zas ukázali signifikantne nižšiu incidenciu diabetu pri použití „nových“ antihypertenzív, ako je kombinácia perindoprilu s blokátorom kalciového kanálu (BKK) amlodipínom, v porovnaní s kombináciou „starších“ antihypertenzív, ktorú predstavovala kombinácia BB atenololu s tiazidovým diuretikom [6].

Výsledky randomizovaných štúdií antihypertenzívnej liečby vo vzťahu k rozvoju diabetu boli zhrnuté v nedávno publikovanej sieťovej metaanalýze [7]. Pri použití tejto novej štatistickej metódy bolo možné porovnať viaceré antihypertenzíva, aj keď v jednotlivých štúdiách nedochádzalo k ich priamemu porovnaniu. Pri použití diuretik ako referenčnej skupiny bol najväčší preventívny efekt voči rozvoju diabetu pri ARB, pri ktorých bolo riziko znížené o 43 % v porovnaní s diuretikami. Signifi-

kantné zníženie rizika v porovnaní s diuretikami sa zistilo aj pri ACEI (o 33 %), BKK o 25 %, ako aj pri placebe (o 23 %). Riziko pri BB sa v porovnaní s diuretikami znížilo nesignifikantne o 10 % (tab. 1). Riziko rozvoja diabetu bolo teda v porovnaní s placebom signifikantne nižšie pri liečbe ARB alebo ACEI. Podobný placebo bol efekt liečby BKK a signifikantne vyšší výskyt diabetu bol pri liečbe BB alebo diuretikami. Výsledky uvedených štúdií naznačujú potrebu uvaženej voľby antihypertenzívnej liečby u pacientov s hypertenziou, obzvlášť pri prítomnosti metabolického syndrómu.

LIEČBA HYPERTENZIE U PACIENTOV S DIABETOM

Hypertenzia postihuje približne tri štvrtiny diabetikov 2. typu a predstavuje nielen významný rizikový faktor rozvoja diabetických komplikácií, ale aj kardiovaskulárnej a celkovej mortality. Podobne ako u jedincov bez diabetu je hypertenzia rizikovým faktorom rozvoja cievnych mozgových príhod, infarktu myokardu aj obliterujúcej aterosklerózy periférnych tepien. Okrem toho je hypertenzia aj rizikovým faktorom rozvoja a progresie mikrovaskulárnych komplikácií - diabetickej nefropatie, retinopatie a polyneuropatie.

V patogenéze hypertenzie pri cukrovke sa uplatňujú viaceré významné mechanizmy - inzulínová rezistencia, obezita a diabetická nefropatia. V posledných rokoch však boli publikované výsledky viacerých významných intervenčných štúdií, zameraných špecificky na liečbu hypertenzie u diabetikov. Z praktického hľadiska snáď najvýznamnejšou bola štúdia *Hypertension in Diabetes Study*, ktorá bola súčasťou štúdie *United Kingdom*

Prospective Diabetes Study (UKPDS). Do štúdie boli zaradení diabetici s priemerným tlakom krvi 160/94 mmHg na začiatku štúdie, ktorí boli určení do skupiny s menej prísnu a do skupiny s prísnejšou kontrolou tlaku krvi, pričom medián sledovania bol 8,4 roku. V skupine s menej agresívnou liečbou sa počas štúdie dosiahli priemerné hodnoty krvného tlaku 154/87 mmHg, kým v agresívnejšie liečenej skupine boli počas štúdie priemerné hodnoty krvného tlaku 144/82 mmHg. V agresívnejšie liečenej skupine bol oproti kontrolnej skupine významný pokles všetkých diabetických komplikácií o 24 %, pokles úmrtí v súvislosti s cukrovkou o 32 % a pokles počtu cievnych mozgových príhod o 32 % [8].

V podskupinovej analýze súboru diabetikov zo štúdie *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) sa zistilo, že dosiahnutie cieľových hodnôt diastolického tlaku pod 80 mmHg znížilo na polovicu výskyt závažných kardiovaskulárnych komplikácií a na tretinu kardiovaskulárnu mortalitu v porovnaní s diabetikmi, u ktorých sa dosiahol cieľový tlak 90 mmHg. Úroveň výskytu kardiovaskulárnych komplikácií pri hodnotách diastolického tlaku 90 mmHg u nediabetikov sa podarilo dosiahnuť u diabetikov až znížením na hodnoty diastolického tlaku 80 mmHg [9]. Analýzy podskupín diabetikov zo štúdií *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) a *Systolic Hypertension in Europe* (Syst-Eur) ukázali aj prínos liečby izolovanej systolickej hypertenzie u pacientov s diabetom [10, 11]. I keď v štúdiu UKPDS sa nedokázal rozdielny efekt v prevencii komplikácií, či už bola liečba na báze ACEI kaptoprilu, alebo kardioselektívneho BB atenololu. V skupine liečenej atenololom však v priebehu

Tab 1. Efekt jednotlivých druhov antihypertenzívnej liečby na prevenciu diabetu 2. typu.

Antihypertenzívna liečba	Relatívne riziko rozvoja diabetu	95 % konfidenčný interval	Štatistická významnosť
ARB	0,56	0,46–0,72	p < 0,0001
ACEI	0,67	0,56–0,80	p < 0,0001
BKK	0,75	0,62–0,90	p = 0,002
Placebo	0,77	0,63–0,94	p = 0,009
BB	0,90	0,75–1,09	p = 0,30
Diuretiká	referenčný liek	-	-

Sieťová metaanalýza 22 klinických štúdií zahrňujúcich 143 153 pacientov. Volne podľa Eliota a Meyera (7). ARB - blokátory receptorov angiotenzínu II, ACEI - inhibítory ACE, BKK - blokátory kalciových kanálov, BB - β -blokátory.

prvých štyroch rokov štúdie bola horšia glykemická kompenzácia a počas ďalších štyroch rokov bola vyššia potreba úpravy antidiabetickej medicíny [12]. Iné štúdie u diabetikov ukázali určité rozdiely medzi efektom jednotlivých antihypertenzív u diabetikov. V štúdiu *Captopril Prevention Project* (CAPPP) bola v skupine diabetikov liečba ACEI signifikantne efektívnejšia v prevencii aterosklerotických komplikácií ako liečba diuretikami alebo BB [13]. V štúdiu LIFE bola u diabetikov liečba losartanom efektívnejšia než liečba atenololom [14].

Liečba hypertenzie pri diabete 2. typu je teda intervenciou dostatočne založenou na dôkazoch z uvedených klinických randomizovaných štúdií. U diabetikov je potrebné dosiahnuť hodnoty TK < 130/80 mmHg. Odporúčania Americkej diabetologickej spoločnosti (ADA) pre liečbu hypertenzie u diabetikov uvádzajú zoznam piatich skupín antihypertenzív, ktorých užívanie v monoterapii alebo v kombináciách je vhodné, keďže sa demonštrovala ich schopnosť znížiť výskyt kardiovaskulárnych komplikácií u diabetikov. Týchto 5 skupín predstavujú ACEI, ARB, BB, diuretiká a BKK. Súčasne sa však zdôrazňuje, že všetkých pacientov s diabetom treba liečiť antihypertenzívnym režimom, ktorý zahŕňa ACEI alebo ARB [15], z čoho vyplýva, že tieto dve skupiny liekov sú u pacientov s diabetom liekmi prvej voľby. Toto odporúčanie vychádza z dvoch rozhodujúcich vlastností liekov, ktoré inhibujú systém renín-angiotenzín. Prvou je preventívny efekt na rozvoj diabetu, ktorý bol pozorovaný pri liečbe hypertenzie u nediabetických subjektov. Ďalším dôležitým účinkom týchto skupín liekov je dokázané spomalenie progresie diabetickej nefropatie.

Ak sa nepodarí po titrovaní na maximálnu povolenú alebo tolerovanú dávku dosiahnuť cieľové hladiny krvného tlaku, je potrebné voliť kombinácie antihypertenzív. V štúdiu UKPDS potrebovalo až 60 % diabetikov aspoň 2 antihypertenzíva a skoro 30 % diabetikov 3 a viac liekov na dosiahnutie maximálneho liečebného efektu [8]. Podobne aj v štúdiu Syst-Eur potrebovalo až 43 % dvojkombináciu alebo trojkombináciu liekov na dosiahnutie efektu na izolovanú systolickú hypertenziu [11].

V kombinácii by sa mali používať antihypertenzíva, ktorých efekt bol dokázaný v klinických randomizovaných štúdiách, a to nízkodávkované diuretiká, BB a BKK. Kombinácia ACEI s diuretikom je vhodná hlavne u starších pacientov, zatiaľ čo kombinácia s BB je výhodná u chorých po prekonanom infarkte myokardu alebo pri chronickom zlyhávaní srdca. Kombinácia s BKK sa zdá byť výhodná hlavne u pacientov s prekonanou mozgovou príhodou.

PRÍNOS INHIBÍCIE SYMPATIKOVÉHO SYSTÉMU V LIEČBE HYPERTENZIE

Vzhľadom na priaznivý efekt na inzulínovú senzitivitu je u diabetikov teoreticky dobre odôvodnené aj podávanie BB s vazodilatačným efektom, alfablokátorov a agonistov imidazolínových receptorov. Zdá sa, že práve vazodilatačný efekt BB, ako sú karvedilol, celiprolol alebo dilevalol, je dôležitý pri eliminácii negatívneho metabolického účinku neselektívnej a selektívnej β 1-blokády [16].

Otázka použitia BB, hlavne u pacientov, ktorí nemajú ICHS, je stále široko diskutovaná. Neselektívne a selektívne BB nepriaznivo ovplyvňujú inzulínovú senzitivitu, ako to ukázalo porovnanie viacerých štúdií, v ktorých inzulínovú senzitivitu

merali metódami euglykemického zámku (clampu). V týchto štúdiách došlo k zníženiu inzulínovej senzitivity po užívaní propranololu, metoprololu, atenololu a pindololu. Na druhej strane BB s vazodilatačným efektom ako karvedilol a celiprolol viedli k zvýšeniu inzulínovej senzitivity [17].

Možné výhody jednotlivých BB ako prídavného lieku k inhibítorm RAS v kombinačnej liečbe hypertenzie pri diabete 2. typu sa snažila objasniť štúdia *Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives* (GEMINI) [18]. Štúdia porovnáva metabolické efekty dvoch bežne používaných BB: kardioselektívneho metoprololu a duálneho BB s α ₁-blokujúcim účinkom - karvedilolu. Pri rovnakom antihypertenzívnom účinku došlo pri liečbe karvedilolom počas 5 mesiacov k signifikantne nižšiemu vzostupu hladiny glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}), pričom rozdiel medzi obidvomi skupinami bol 0,13 %. Čo je dôležitejšie z praktického hľadiska, k vzostupu HbA_{1c} o 1 % došlo len u 7 % diabetikov liečených karvedilolom, ale až u 14 % liečených metoprololom. Zvýšenie HbA_{1c} o 1 % sa podľa epidemiologických štúdií premietne na zvýšení incidencie infarktu myokardu o 14 % [19]. Nižší vzostup HbA_{1c} pri liečbe karvedilolom koreloval so signifikantným zvýšením inzulínovej senzitivity po tomto preparáte o 9 %. Zvýšenie inzulínovej senzitivity po karvedilole malo aj ďalšie pozitívne efekty na prejavy metabolického syndrómu, a to signifikantné zníženie mikroalbuminúrie a neutrálny efekt na hladinu triacylglycerolov (TAG), zatiaľ čo po metoprolole sa hladina TAG zvýšila o 13 %. Podobne v skupine liečenej karvedilolom došlo k zníženiu telesnej hmotnosti v priemere o 1 kg, zatiaľ čo v skupine liečenej metoprololom došlo k zvýšeniu hmotnosti v priemere o 1 kg, pričom rozdiel medzi skupinami bol signifikantný [18]. Prehľad metabolických účinkov karvedilolu a metoprololu v štúdiu GEMINI je uvedený v tab. 2.

V ďalšej nedávno publikovanej štúdiu sa pozorovalo zníženie HDL cholesterolu u pacientov s metabolickým syndrómom po atenolole, zatiaľ čo karvedilol mal neutrálny efekt na tento dôležitý rizikový faktor aterosklerózy. Navyše pri liečbe karvedilolom došlo k signifikantnému zvýšeniu apolipoproteínu A1, ktorý je hlavným proteínom HDL, o 10 % [20].

Tab 2. Porovnanie metabolických efektov karvedilolu a metoprololu v štúdiu GEMINI.

Ukazovateľ	Metoprolol (n = 657)	Karvedilol (n = 454)	Štatistická významnosť
TK (mmHg)	-17/10	- 18/10	p = 0,21
HbA _{1c} (%)	+ 0,15	+ 0,02	p = 0,004
Glykémia (mmol/l)	+ 0,63	+ 0,42	p = 0,10
HOMA-IR	+ 0,4	- 0,2	p = 0,004
TAG (mmol/l)	+ 0,20	+ 0,10	p < 0,001
Hmotnosť (kg)	+ 1,2	- 1,0	p < 0,001
ACR (mg/g)	+ 1,3	- 2,2	p = 0,003

V tabuľke uvedené priemerné zmeny oproti bazálnym hodnotám pri trvaní liečby 35 týždňov. HbA_{1c} - glykovaný hemoglobín, HOMA-IR - inzulínová rezistencia - merané metódou Homeostatic Model Assessment, TAG - triacylglyceroly, ACR - pomer albumín/kreatinín v moči.

Výsledky uvedených 2 štúdií ukázali, že pri porovnaní karvedilolu s bežne používanými BB, ako sú metoprolol alebo atenolol, môže byť efekt zvýšenia inzulínovej senzitivity klinicky významný vo vzťahu k viacerým rizikovým faktorom združeným v rámci metabolického syndrómu. Tento efekt naznačuje, že v rámci kombináčnej liečby by bolo vhodné použiť karvedilol nielen u diabetikov, ale aj u pacientov s metabolickým syndrómom, z ktorých majú mnohí zvýšenú sympatickovú aktivitu.

Literatúra

1. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735–2752.
2. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2000; 342: 905–912.
3. Lorenzo C, Hunt KJ, Williams K, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 8–13.
4. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B et al. Ramipril and the development of diabetes. *J Am Med Assoc* 2001; 286: 1881–1885.
5. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *J Hypertension* 2002; 20: 1879–1886.
6. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
7. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network metaanalysis. *Lancet* 2007; 369: 201–207.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703–713.
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. For the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
10. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in Elderly Program. *Arch Intern Med* 1998; 158: 741–751.
11. Gasowski J, Birkenhager GH, Staessen JA et al. Benefit of antihypertensive treatment in the diabetic patients enrolled in the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14: 49–53.
12. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br Med J* 1998; 317: 713–720.
13. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–616.
14. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–1010.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2007. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl 1): S4–S41.
16. Jacob S, Balletshofer B, Henriksen EJ et al. Beta-blocking agents in patients with insulin resistance: effects of vasodilating beta-blockers. *Blood Pressure* 1999; 8: 261–268.
17. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: Do we have to redefine the role of β -blocking agents? *Am J Hypertens* 1998; 11: 1258–1265.
18. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. For the GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2227–2236.
19. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br Med J* 2000; 3218: 405–112.
20. Uzunlulu M, Oguz A, Yorulmaz E. The effect of carvedilol on metabolic parameters in patients with metabolic syndrome. *Int Heart J* 2006; 47: 421–430.

prof. MUDr. Ivan Tkáč, Ph.D.

IV. interná klinika LF UPJŠ a FN LP Košice