

# Miesto karvedilolu v liečbe artériovej hypertenzie

E. Goncalvesová

## Súhrn

Vzhľadom na nepriaznivý dopad dlhodobého podávania betablokátorov na metabolizmus glukózy, lipidov a inzulínovú rezistenciu dochádza k odklonu ich používania v liečbe, predovšetkým nekomplikovanej, artériovej hypertenzie. Karvedilol je betablokátor tretej generácie, ktorý má vazodilatačný účinok, výhodný farmakokinetický profil a potlačené spomínané nežiaduce účinky. Práca poskytuje prehľad poznatkov o vplyve karvedilolu na metabolizmus glukózy a inzulínovú rezistenciu, ktoré dokumentujú jeho priaznivý profil a vytvárajú priestor na použitie u širokej škály pacientov s artériovou hypertenziou.

## Kľúčové slová

betablokátor – karvedilol – artériová hypertenzia – diabetes mellitus

## Summary

**The role of carvedilol in arterial hypertension therapy.** Consequent to the negative effects of long-term beta-blocker therapy on glucose and lipid metabolism and insulin resistance, there is retraction from their use, particularly in the treatment of uncomplicated arterial hypertension. Carvedilol is a third generation beta-blocker with vasodilatory effect, favourable pharmacokinetic profile and reduced metabolic adverse effects. The paper provides an overview of available knowledge on the effects of carvedilol on metabolism of glucose and insulin resistance that serve as an evidence of its positive profile and build the scope for its use in a broad spectrum of patients with arterial hypertension.

## Keywords

beta-blockers – carvedilol – arterial hypertension – diabetes mellitus

Význam beta-blokády v kardiovaskulárnej farmakoterapii je ďalekosiahly a opiera sa o dlhoročné skúsenosti a početné klinické skúšky. „Vítané ťaženie“ betablokátorov vyvrcholilo udeľením Nobelovej ceny v roku 1988 sirovi Jamesovi W. Blackovi, objaviteľovi propranololu. Betablokátor boli označené ako najväčší prelom v liečbe kardiovaskulárnych ochorení od objavu digoxínu pred 200 rokmi.

Betablokátor (BB) majú významnú a niekedy nezastupiteľnú pozíciu v terapii celého spektra ochorení kardiovaskulárneho systému: artériovej hypertenzie, ICHS (stabilnej angíny pectoris), akútnych koronárnych syndrómov – infarktu myokardu, tachydysrmií a srdcového zlyhávania.

V posledných rokoch sa čoraz viac upozorňuje na nežiaduce metabolické dôsledky dlhodobej blokády beta receptorov. Z toho vyplývajú obavy z ich použí-

vania u pacientov s diabetes mellitus, artériopatiou dolných končatín, metabolickým syndrómom a obezitou. Spochybňuje sa tiež efektívnosť BB v porovnaní s inými antihypertenzívami v prevencii kardiovaskulárnych komplikácií (predovšetkým cievnych mozgových príhod) u hypertonikov [1,2]. Cieľom tohto článku je poukázať na nežiaduce a v niektorých smeroch neopodstatnené obavy kardiologickej komunity z podávania betablokátorov. Toto môže viesť k ich zníženému používaniu u hypertonikov so súčasným srdcovým zlyháváním alebo ischémiou myokardu, kde sú BB liekom voľby. Rovnako chceme poukázať na to, že negatíva betablokády sa nevzťahujú k celej skupine BB. **Karvedilol vzhľadom na svoje špecifické vlastnosti nie je zaťažovaný mnohými nežiaducimi účinkami klasických betablokátorov.**

## FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI A HEMODYNAMICKÉ ÚČINKY KARVEDILOLU

Karvedilol patrí medzi tzv. betablokátor tretej generácie. Nie je kardioselektívny, pôsobí vazodilatačne a nemá vnútornú mimetickú aktivitu. Jeho vazodilatačné vlastnosti súvisia predovšetkým s blokádou alfa 1 receptorov (obr. 1). Pripisujú sa mu však aj vlastnosti kalciového antagonistu a antioxidantu [3].

Karvedilol sa po p. o. podaní rýchlo vstrebáva a najvyššiu plazmatickú koncentráciu dosahuje za 1–2 hodiny, pri podávaní pri jedle sa vstrebávanie spomaľuje. Plazmatický polčas je 7–10 hodín, čo podmieňuje potrebu jeho užívania dvakrát denne. Karvedilol sa takmer celý metabolizuje v pečeni a jeho odbúravanie závisí od aktivity cytochrómu P-450 2D6. Klírens karvedilolu sa spomaľuje v starobe. Pacienti starší ako

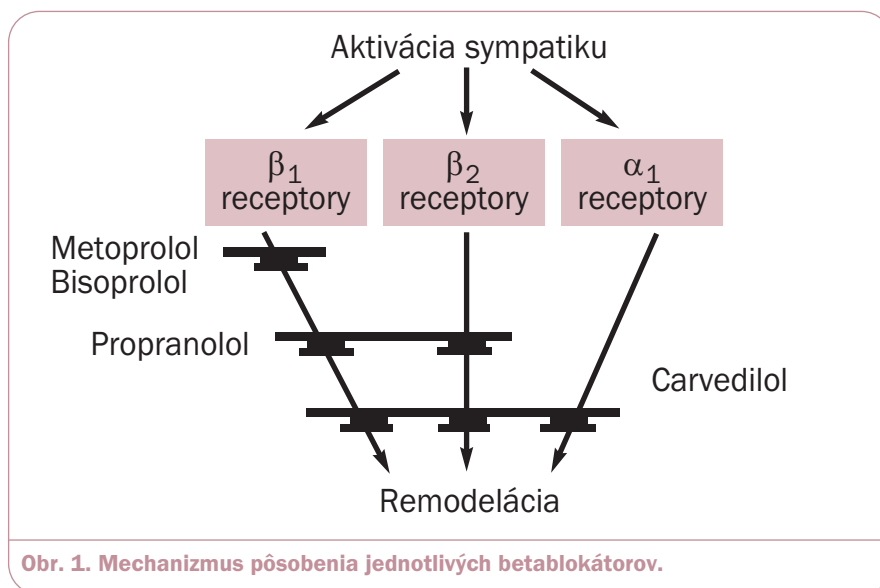
65 rokov majú pri rovnakom dávkovaní hladinu karvedilolu o 50 % vyššiu ako mladí [4]. Farmakokinetika karvedilolu je zmenená pri ochoreniach pečene, zlyhanie obličiek ju však neovplyvňuje.

Z hemodynamického hľadiska môže mať artériová hypertenzia dva krajné profily. Zvýšenie tlaku krvi je výsledkom buď zvýšenia srdcového výdaja, alebo periférnej vaskulárnej rezistencie. Väčšina antihypertenzív účinkuje prostredníctvom znižovania periférnej vaskulárnej rezistencie a pôsobí vazodilatačne. Klasické betablokátory (propranolol, trimepranol, atenolol a ďalšie) znižujú srdcový výdaj, sympatikovú stimuláciu a prostredníctvom toho sekundárne tlmia aj aktivitu osi renín-angiotenzín. Karvedilol má vyvážený hemodynamický účinok, a zdá sa, že ovplyvňuje viac periférnu rezistenciu. Srdcový výdaj sa pri jeho požívaní významne nemení [5]. Antihypertenzívna liečba vo všeobecnosti znižuje hypertrofiu ľavej komory. Táto schopnosť je u BB v porovnaní s ACE-i alebo blokátormi receptora pre angiotenzín menej vyjadrená. Ukazuje sa však, že **karvedilol má v porovnaní s tradičnými BB (atenolol) výraznejší efekt na regresiu hypertrofiu ľavej komory [6].**

### VPLYV KARVEDILOLU NA INZULÍNOVÚ SENZITIVITU

Pozorovanie, že betablokátory zhoršujú glukózovú toleranciu, nie je ani zďaleka nové. Už v roku 1985 bola publikovaná práca, ktorá porovnávala propranolol a hydrochlorotiazid pri hypertenzii a sledovala sa glykémia. Zistilo sa, že v prvých týždňoch po podaní aj po roku sa viac zvyšuje glykémia u pacientov liečených propranololom, ako aj hydrochlorotiazidom. Po prerušení terapie sa porucha glukózovej tolerancie v skupine liečenej hydrochlorotiazidom upravila, ale v skupine liečenej propranololom pretrvávala [7].

Existuje veľké množstvo štúdií a pozorovaní, ktoré sa venovali problematike zmien v metabolizme glukózy vo vzťahu k antihypertenzívnej liečbe. Vo všeobecnosti možno v súčasnosti pove-



Obr. 1. Mechanizmus pôsobenia jednotlivých betablokátorov.

dať, že tiazidové diuretiká a BB zhoršujú inzulínovú senzitivitu (IS). Kalciové antagonisty majú neutrálny efekt a ACE inhibítory a ARB znižujú pravdepodobnosť vzniku diabetu [8].

Pri experimentoch s inzulínovou senzitivitou použitím hyperinzulínového clampu sa zistilo, že propranolol, atenolol aj metoprolol znižujú IS o 15–25 % [9]. V štúdií LIFE pacienti užívajúci atenolol mali o 25 % vyššie riziko vzniku diabetes mellitus ako tí, ktorí užívali losartan [10].

**Priaznivé vlastnosti karvedilolu sa preukázali aj v klinických štúdiách.** Giugliano a spol. [11] skúmali účinok karvedilolu a atenololu u 45 pacientov s hypertenziou a diabetom typu 2. Po 24 týždňoch liečby boli glykémia nalačno, glykozylovaný hemoglobín u chorých liečených karvedilolom nižšie ako u tých, ktorí dostávali atenolol, naopak inzulínová senzitivita bola vyššia.

Dôkazom sú nasledujúce výsledky klinických štúdií. **Štúdia COMET** porovnávala u pacientov so SZ incidenciu vzniku nového diabetu u pacientov liečených karvedilolom alebo metoprololom. **Ukázalo sa, že u pacientov, ktorí dostávali karvedilol, bola incidencia nového diabetu o 22 % nižšia ako u tých, čo dostávali metoprolol [12].**

Podobne v multicentrickej komparatívnej štúdií **GEMINI** [13] pri podávaní karvedilolu a metoprololu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu sa ukázalo, **že liečba karvedilolom neovplyvňuje kontrolu diabetu (hodnoty glykémie a HbA<sub>1c</sub>), zatiaľ čo liečba metoprololom ju zhoršuje.**

**V štúdií Messerliho a spol. [14] liečba hypertonikov karvedilolom nevedla k zvýšeniu telesnej hmotnosti, zatiaľ čo použitie metoprololu tendenciu k obezite zvyšovalo.**

### VPLYV KARVEDILOLU NA LIPIDOVÝ METABOLIZMUS

Viacere pozorovania ukázali, že BB zvyšujú hladinu triglyceridov a znižujú hladiny HDL-cholesterolu v sére [15, 16]. Tento efekt môže byť nevýhodný najmä pri dlhodobej liečbe zameranej na prevenciu kardiovaskulárnych príhod, akou je práve antihypertenzívna liečba. Aj v tejto oblasti sa však ukazuje, **že vazodilatačne pôsobiaci karvedilol má neutrálny alebo dokonca priaznivý účinok na aktivitu lipoproteínovej lipázy a hladinu triglyceridov a HDL cholesterolu.** Pri porovnávaní účinku karvedilolu a atenololu na hladiny lipidov u pacientov s hypertenziou a diabetom [11] sa ukázalo, že karvedilol znižuje hladiny triglyceridov, peroxidáciu lipidov a zvyšuje sérové hladiny HDL-cholesterolu.

## ZÁVER

V posledných rokoch sa pod tlakom dôkazov z veľkých klinických porovnávacích štúdií o nepriaznivom účinku tradičných BB na glycidový a lipidový metabolizmus mení stanovisko v ich pozícii pri liečbe artériovej hypertenzie. To sa odrazilo aj v Odporúčaní ESC pre manažment hypertenzie [17]. Mnohí lekári sa pridávajú Odporúčaní 2007, v nasledujúcom aspekte: **„keďže beta-blokátory podporujú nárast hmotnosti, majú nežiaduce účinky na lipidový metabolizmus a zvyšujú incidencia novovzniknutého diabetu (v porovnaní s inými liekmi), nemožno ich uprednostňovať u hypertonikov s viacerými metabolickými rizikovými faktormi vrátane metabolického syndrómu ...“**. Ďalšiu, rovnako dôležitú časť však vnímajú menej: **„Netýka sa to beta-blokátorov s vazodilatačným účinkom, ako sú karvedilol alebo nebivolol, ktoré majú menší alebo žiadny dysmetabolický účinok.“** Podobne sa síce venuje pozornosť údajom, že **„u osôb s metabolickým syndrómom je potrebné sa vyhnúť beta-blokátorom pre ich nežiaduce účinky na incidencia novovzniknutého diabetu, ako aj na telesnú hmotnosť, inzulínovú senzitivitu a lipidový profil, ale podstatná je aj časť, ktorá hovorí, že „tieto účinky sa zdajú menej vyznačené alebo chýbajú pri nových beta-blokátoroch s vazodilatačným účinkom, ako sú karvedilol a nebivolol.“**

Je dôležité si uvedomiť, že hrubým zovšeobecňovaním záverov môžeme stratiť v terapii zbrane, ktoré patria v terapii kardiovaskulárnych ochorení medzi najúčinnšie.

## Literatúra

1. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364(9446): 1684-1689.
2. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366(9496): 1545-1553.
3. McTavish D, Campoli-Richards D, Sorkin EM. Carvedilol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1993; 45(2): 232-258.
4. Frishman WH. Carvedilol. *N Engl J Med* 1998; 339(24): 1759-1765.
5. Sica DA. Current concepts of pharmacotherapy in hypertension. Carvedilol: new considerations for its use in the diabetic patient with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7(1): 59-64.
6. Messerli FH, Aristizabal D, Soria F. Reduction of left ventricular hypertrophy: how beneficial? *Am Heart J* 1993; 125(5 Pt 2): 1520-1524.
7. Veterans administration study group on antihypertensive agents. Propranolol or hydrochlorothiazid alone for the initial treatment of hypertension. *Hypertension* 1985; 7: 1108-1116.
8. Sarafidis PA, Bakris GL. Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycaemic control. *QJM* 2006; 99(7): 431-436.
9. Pollare T, Lithell H, Selinus I et al. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomised, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *BMJ* 1989; 298(6681): 1152-1157.
10. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. LIFE Study Group Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in

hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311): 995-1003.

11. Giugliano D, Acampora R, Marfella R et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126(12): 955-959.
12. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9377): 7-13.
13. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292(18): 2227-2236.
14. Messerli FH, Bell DS, Fonseca V et al. Body weight changes with beta-blocker use: results from GEMINI. *Am J Med* 2007; 120(7): 610-615.
15. Brook RD. Mechanism of differential effects of antihypertensive agents on serum lipids. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2(4): 370-377.
16. Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, Kloosterman JM et al. The association between antihypertensive drug therapies and plasma lipid levels in the general population. *J Hum Hypertens* 2001; 15(10): 701-705.
17. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28(12): 1462-1536.

doc. MUDr. Eva Goncalvesová, CSc.

Národný ústav srdcových a cievnych  
chorôb, Bratislava  
goncal@susck.sk