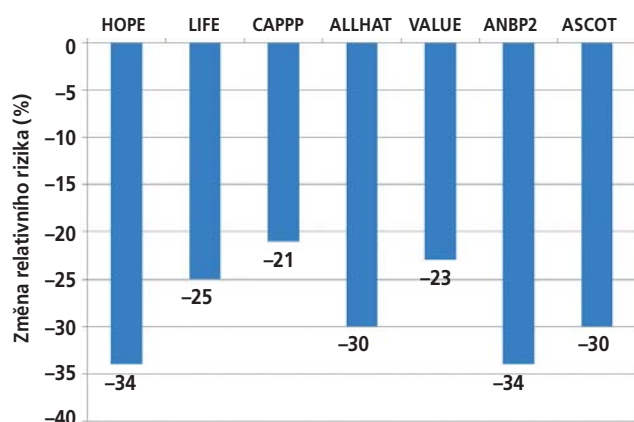


Postavení beta-blokátorů u pacientů s arteriální hypertenzí a metabolickými poruchami

Hana Rosolová

Evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze (AH) stejně jako naše česká doporučení řadí beta-blokátory mezi pět hlavních tříd antihypertenziv, které lze volit i jako první lék k léčbě hypertenze v monoterapii nebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy. Beta-blokátory mají širokou indikaci především u hyperteniků s dalšími komorbiditami, např. s ischemickou chorobou srdeční (ICHS), u hyperteniků se sklonem k tachykardii (s vyjádřenou sympatikotonií), s tachyarytmií nebo u hyperteniků se srdečním selháním [1].

U pacientů s AH se však velmi často vyskytují různé metabolické poruchy, především poruchy lipidového a glukózového metabolismu nebo obezita (tabulky 1, 2). Právě u hyperteniků s prediabetem (tj. s hraniční glykemií nalačno, s porušenou glukózovou tolerancí nebo s kardiometabolickým syndromem) je třeba vybírat vhodná antihypertenziva, abychom zabránili vzniku diabetu 2. typu (DM2T), nebo jej alespoň oddálili (tabulka 3). Lékem první volby u těchto pacientů by měly být inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin (ACE) nebo sartany (inhibitory receptorů AT₁ pro angiotensin II), o nichž existují důkazy, že snižují riziko vzniku DM2T samostatně nebo i v kombinaci s blokátory kalciových kanálů (BKK) ve srovnání s dřívější standardní antihypertenzní léčbou diuretiky (převážně thiazidovými) a beta-blokátory (především atenololem). Jak prokázala řada studií, inhibitory ACE nebo sartany zlepšují citlivost tkání k vlastnímu inzulinu,



Citace použitých studií:

HOPE: S. Yusuf, et al., JAMA 286 (2001) 1882–1885; LIFE: B. Dahlöf, Lancet 359 (2002) 995–1003; CAPPP: L. Hansson, et al., Lancet 353 (1999) 611–616; ALLHAT: JAMA 288 (2002) 2987–2997; VALUE: S. Julius, et al., Lancet 363 (2004) 2022–2031; ANBP2: C.M. Reid, et al., American Journal of Hypertension 16 (2003) 11A; ASCOT: B. Dahlöf, et al., Lancet 366 (2005) 895–906.

Obr. 1 – Vliv inhibitorů renin-angiotenzinového systému na relativní riziko vzniku diabetes mellitus 2. typu

Tabulka 1 – Typy dyslipidemií podle Evropské společnosti pro aterosklerózu z roku 1992

I. Hypercholesterolemie	↑ LDL cholesterol
II. Kombinovaná HLP (cholesterol + TG)	↑ LDL + ↑ VLDL
III. Hypertriglyceridemie	↑ VLDL

HLP – hyperlipoproteinemie, LDL – lipoproteiny o nízké hustotě; TG – triglyceridy; VLDL – lipoproteiny o velmi nízké hustotě.

Tabulka 2 – Poruchy glukózového metabolismu

Hodnota lačné glykemie (mmol/l)
Normální glykemie 2,0–5,5
Hraniční glykemie nalačno (HGL) 5,6–6,9
Diabetes mellitus ≥ 7,0
Orální glukózový toleranční test (oGTT) – glykemie za dvě hodiny po zátěži (75 g glukózy p.o.) (mmol/l)
Normální glukózová tolerance (NGT) < 7,8
Porušená glukózová tolerance (PGT) 7,8–10,9
Diabetes mellitus (DM) ≥ 11,0
Prediabetes zahrnuje: HGL, PGT a kardiometabolický syndrom (viz tabulku 3)

Tabulka 3 – Definice kardiometabolického syndromu modifikovaná pro českou populaci a pro prediabetes. Tři a více z uvedených faktorů znamenají přítomnost syndromu.

Obvod pasu	muži ≥ 102 cm ženy ≥ 88 cm
Triglyceridy	≥ 1,7 mmol/l nebo léčba hypolipidemiky
HDL cholesterol	muži < 1,0 mmol/l ženy < 1,3 mmol/l nebo léčba hypolipidemiky
Krevní tlak	≥ 130/85 mm Hg nebo léčba antihypertenzivy
Lačná glykemie	≥ 5,6 mmol/l < 7 mmol/l (hraniční glykemie nalačno nebo porušená glukózová tolerance)

tj. zlepšují inzulinovou rezistenci (IR), a tím snižují riziko rozvoje DM2T (obr. 1).

Thiazidová diuretika mají (v závislosti na dávce) nepříznivý vliv na IR, kterou prohlubují, a také zhoršují lipidový profil: zvyšují plazmatické koncentrace LDL cholesterolu v průměru o 5–10 % a triglyceridů o 3–5 %. V kombinaci s beta-blokátory starších generací (ve většině studií léčby hypertenze s atenololem) zvyšují relativní riziko vzniku DM2T v průměru o 30 % [2]. Atenolol je hydrofilní kardioselektivní beta-blokátor, který má také nepříznivé účinky na lipidový profil; zvyšuje plazmatickou koncentraci triglyceridů v průměru o 20–40 % a snižuje koncentraci pro-



tektivního HDL cholesterolu v průměru o 10 %. Nepříznivý metabolický vliv thiazidových diuretik lze omezit indikací nižších dávek nebo záměnou za metabolicky neutrální indapamid. Beta-blokátor atenolol by měl být v současné době nahrazen modernějšími a prospěšnějšími beta-blokátory nové generace.

Beta-blokátory prodělaly v posledních několika dekádách svůj vývoj a v současné době je k dispozici již třetí generace beta-blokátorů (tabulka 4), která se značně liší od předchozích generací, a to nejen svými kardioprotektivními, ale i metabolickými účinky. Jedním z beta-blokátorů třetí generace je nebivolol, lipofilní a vysoce kardioselektivní beta-blokátor bez vnitřní sympatomimetické aktivity a membrány stabilizující aktivity, ale s vasodilatačními účinky zprostředkovanými metabolickou cestou L-arginin/NO (oxid dusnatý). Nebivolol je schválený k léčbě esenciální hypertenze a k léčbě lehkého až středně těžkého

srdečního selhání spolu s ostatní doporučovanou terapií u starších pacientů (70 let a více).

Nebivolol byl srovnáván s atenololem u pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí a diastolickou dysfunkcí. Nebivolol byl titrován od 2,5 mg do 5 mg a atenolol od 50 mg do 100 mg. Po šestiměsíčním podávání došlo po obou léčích ke srovnatelnému poklesu krevního tlaku a srdeční frekvence, ale pouze nebivolol zvýšil současně index srdečního výdeje a snížil střední tlak v pravé síni, v zaklínění a v plicnici. Nebivolol na rozdíl od atenololu vede u hypertenze s diastolickou dysfunkcí k významnému hemodynamickému zlepšení [3]. Podávání nebivololu u hypertenze zlepšuje na rozdíl od atenololu i endoteliální funkci, a vytváří tak příznivé podmínky k vaskulární protekci. Další studie prokázaly, že nebivolol snižuje nejen periferní, ale i centrální krevní tlak a redukuje hypertrofickou levou komoru [4].

Tabulka 4 – Beta-blokátory tří generací

Generace beta-blokátorů	1.	2.	3. vasodilatační
	Propranolol (nS)	Betaxolol (S)	Carvedilol (nS)
		Metoprolol (S)	Nebivolol (S)
		Bisoprolol (S)	
		Atenolol (S)	

nS – neselektivní; S – selektivní.

Tabulka 5 – Primární a sekundární cíle studie SENIORS (upraveno podle [5])

	Nebivolol (n = 1 067)	Placebo (n = 1 061)	p
Mortalita nebo KV hospitalizace	20,3 %	23,9 %	0,039
Celková mortalita	15,8 %	18,1 %	0,21
KV mortalita	11,5 %	13,7 %	0,17
KV hospitalizace	24 %	26 %	0,20
KV mortalita nebo KV hospitalizace	28,6 %	33 %	0,027

Tabulka 6 – Změny metabolických faktorů za tři měsíce po přidání nebivololu (upraveno podle [9])

Faktor	Průměr (SD)	Změna (SD)	p
Hmotnost (kg)	86,6 (14,7)	-1,0 (2,4)	< 0,001
Lačná glykemie (mg/dl)	135,1 (34,2)	13,1 (27,0)	< 0,001
Glykosylovaný hemoglobin (%)	6,93 (0,8)	-0,25 (0,59)	< 0,001
Celkový cholesterol (mg/dl)	223,7 (43,8)	-16,3 (31,3)	< 0,001
LDL cholesterol (mg/dl)	49,8 (17,0)	2,4 (18,0)	< 0,001
Triglyceridy (mg/dl)	208,4 (108,5)	-24,1 (75,4)	< 0,001
Kreatinin (mg/dl)	1,04 (0,56)	0,0 (0,43)	NS
Proteinurie	48 (4,0)	39 (3,3)	NS
Mikroalbuminurie (n = 117) (< 300 mg/24 h)	133 (11,3)	100 (8,5)	< 0,001

HDL – lipoproteiny o vysoké hustotě; LDL – lipoproteiny o nízké hustotě; NS – statisticky nesignifikantní; SD – standardní odchylka.

Přepočty jednotek:

Glykemie mg/dl $\times$ 0,05551 (mmol/l)

Cholesterol mg/dl $\times$ 0,02586 (mmol/l)

Triglyceridy mg/dl $\times$ 0,0112 (mmol/l)

Kreatinin mg/dl $\times$ 76,25 (μ mol/l)

Nebivolol byl hodnocen v mezinárodní randomizované, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované studii SENIORS, do které bylo zařazeno více než dva tisíce pacientů starších 70 let se srdečním selháním ($EF \leq 35\%$ a/nebo anamnéza srdečního selhání v posledních šesti měsících). Hlavní výsledky jsou uvedeny v tabulce 5; již za šest měsíců od zahájení léčby nebivololem docházelo k významnému snížení primárního cílového ukazatele (kombinace celkové mortality a hospitalizace z kardiovaskulárních příčin): došlo k redukci relativního rizika o 14 % ($HR = 0,86$; $CI: 0,74-0,99$; $p = 0,039$). V aktivně léčené větvi byla také významně snížena kombinace kardiovaskulární mortality a hospitalizace z kardiovaskulárních příčin: redukce relativního rizika o 16 % ($HR = 0,84$; $CI: 0,72-0,98$; $p < 0,027$). Účinek nebivololu nebyl ovlivněn pohlavím, věkem, ejekční frakcí levé komory ani přítomností diabetu či předchozího infarktu myokardu [5]. Nebivolol se řadí k ostatním třem beta-blokátorům schváleným pro léčbu srdečního selhání: k metoprololu sukcinátu, bisoprololu a carvedilolu.

Na rozdíl od ostatních beta-blokátorů má nebivolol příznivé metabolické účinky. V první řadě nezhoršuje IR, a není tedy diabetogenní [6]. Nebivolol snižuje oxidační stres a koncentraci P-selektinu, a tak má i antiaterosklerotické účinky. Nebylo prokázáno, že by nebivolol zhoršoval odpor v dýchacích cestách; nesnižuje vitální kapacitu plic ani objem usilovného vteřinového výdechu [7,8], a tak by mohl být v budoucnu alternativním beta-blokátorem pro nemocné s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN).

V prospektivní otevřené multicentrické studii YESTONO byli sledováni pacienti s hypertenzí a diabetem ($n = 2\,838$), kterým byl přidán ke stávající léčbě nebivolol 5 mg denně. Cílem studie bylo dosažení krevního tlaku $< 140/90$ mm Hg a dalšími cíli bylo sledování metabolických parametrů, fyzické kapacity a snášenlivosti léčby. Krevní tlak klesl v průměru o 21/11 mm Hg a průměrný puls o 8/min (ze 79 na 71/min). Došlo ke zlepšení metabolických a některých renálních parametrů (tabulka 6). Mikroalbuminurie byla přítomna na začátku studie u 10 % pacientů, po tříměsíční léčbě byla přítomna pouze u 6,8 % pacientů. Je to největší prospektivní studie nebivololu u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Přidání nebivololu ke stávající léčbě bylo účinné u 85 % všech pacientů s hypertenzí a diabetem. Kombinace 2–3 antihypertenzních léků se vyskytovala téměř u 60 % pacientů [8]. Podle výsledků studie UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) bylo každé snížení systolického krevního tlaku o 10 mm Hg spojeno s 12–19% snížením rizika pro makro- i mikrovaskulární komplikace [10]. Ve studii YESTENO bychom tedy mohli očekávat 24–38% redukci výskytu cévních komplikací.

Na základě všech klinických studií i zkušeností z klinické praxe je vidět, že nebivolol je účinným a dobře snášeným beta-blokátorem pro pacienty s arteriální hypertenzí a chronickým srdečním selháním. Velmi dobrá tolerance nebivololu je zřejmě způsobena vysokou kardioselektivitou a vasodilatačními vlastnostmi léku. Jeho příznivé

metabolické účinky, tj. zlepšení lipidového profilu i glukózového metabolismu, nebrání jeho indikaci i u pacientů v prediabetu, s dyslipidemiemi nebo u diabetiků.

Podpořeno výzkumným grantem Univerzity Karlovy v Praze – Lékařské fakulty v Plzni – Projekt 36.

*Prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC,
Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika,
Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova v Praze
a Fakultní nemocnice Plzeň,
Plzeň, e-mail: rosolova@fnplzen.cz*

Literatura

- [1] J. Filipovský, J. Widimský jr., J. Ceral, et al., členové výboru ČSH, Diagnostika a léčbě arteriální hypertenze 2012, Doporučení České společnosti pro hypertenzi, Vnitřní lékařství 58 (2012) 785–801.
- [2] B. Dahlöf, P.S. Sever, N.R. Poulter, 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 366 (2005) 895–906.
- [3] S. Nodari, M. Mehra, L. Dei Cas, Beta blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized comparison of the long-term effects of atenolol vs nebivolol, European Journal of Heart Failure 5 (2003) 621–627.
- [4] H.G. Predel, W. Mainka, W. Schillings, et al., Integrated effects of the vasodilating beta-blocker nebivolol on exercise performance, energy metabolism, cardiovascular and neurohormonal parameters in physically active patients with arterial hypertension, Journal of Human Hypertension 15 (2001) 715–721.
- [5] M.D. Flather, M.C. Shibata, A.J. Coats, et al., SENIORS Investigators, Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS), European Heart Journal 26 (2005) 215–225.
- [6] E. Agabiti Rosei, D. Rizzoni, Metabolic profile of nebivolol, a b-adrenoceptor antagonist with unique characteristics, Drugs 67 (2007) 1097–1107.
- [7] M. Cazzola, P. Noschese, M. D'Amato, G. D'Amato, Comparison of the effects of single oral doses of nebivolol and celiprolol on airways in patients with mild asthma, Chest 118 (2000) 1322–1326.
- [8] R.W. Dal Negro, S. Tognella, C. Micheletto, Pharmacokinetics of the effect of nebivolol 5mg on airway patency in patients with mild to moderate bronchial Asthma and Arterial Hypertension: A Randomised, Placebo-Controlled Study, Clinical Drug Investigation 22 (3) (2002) 197–204.
- [9] A.C. Schmidt, C. Graf, K. Brixius, et al., Blood Pressure-Lowering Effect of Nebivolol in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, the YESTONO Study, Clinical Drug Investigation 27 (2007) 841–849.
- [10] A.I. Adler, I.M. Stratton, H.A. Neil, et al., Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study, British Medical Journal 321 (2000) 412–419.