

Současné postavení betablokátorů v léčbě arteriální hypertenze

MUDr. Eduard Němeček, prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

2. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha

Betablokátory mají v kardiologii velký význam v sekundárně preventivních indikacích. Prokázaná je jejich nezastupitelná úloha v léčbě nemocných s ischemickou chorobou srdeční i v léčbě srdečního selhání u nemocných se systolickou dysfunkcí levé komory srdeční. Přestože ve většině doporučení jsou uváděny jako léky první volby u arteriální hypertenze, důkazy pro jejich podávání v této indikaci nejsou zdaleka tak přesvědčivé. Vysvětlením může být jejich negativní dopad na metabolismus (nárůst hmotnosti, nepříznivé ovlivnění lipidového profilu, zhoršení inzulinové rezistence, častější výskyt diabetu) a z hlediska hemodynamického i nedostatečné ovlivnění centrálního krevního tlaku.

Klíčová slova: betablokátory, arteriální hypertenze.

Current position of betablockers in treatment of arterial hypertension

In cardiology betablockers have a big importance in secondary preventative indications. Their very important task is evidenced in treatment of patients who suffer from ischemic heart disease and also in treatment of heart failure of patients who suffer from systolic dysfunction. Although in most of recommendation they are presented like medicine of the first choice in arterial hypertension, evidence for their administration in this indication is not by far so strong. We can explain it by their negative impact on metabolism (overweight, negative affection of lipid profile, setback resistance to insulin, more frequent recurrence of diabetes) and hemodynamic insufficient influence of central blood pressure.

Key words: betablockers, arterial hypertension.

Interní Med. 2010; 12(6): 306–307

Betablokátory byly syntetizovány skotským lékařem a farmakologem sirem Jamesem Blackem. Jejich používání v léčbě ischemické choroby srdeční bylo velkým posunem ve farmakoterapii tohoto onemocnění ve druhé polovině 20. století. Celá řada studií prokázala, že betablokátory jsou schopny redukovat počet symptomatických i němých epizod ischemie nemocných s anginou pectoris. Jejich akutní podání u infarktu myokardu redukuje rozsah infarktového ložiska a brání zejména arytmiické smrti (za cenu vyššího podílu bradyarytmií a kardiogenního šoku). Po infarktu pak u nemocných s dysfunkcí levé komory a elektrickou nestabilitou zlepšují prognózu. V posledních letech byly přineseny jednoznačné a nezvratné důkazy o významu betablokátorů v léčbě srdečního selhání u nemocných se systolickou dysfunkcí levé komory. Dále je třeba připomenout, že betablokátory jsou efektivním antiarytmikem s řadou nezastupitelných indikací.

Všechny tyto poznatky o efektivitě betablokátorů v sekundárně preventivních indikacích byly příčinou toho, že preparáty z této lékové skupiny začaly být používány bez dostatečné evidence i u nemocných s nekomplikovanou arteriální hypertenzí. Tento postup byl umocněn poznáním, že zvýšený tonus sympatiku nejen zvyšuje riziko vzniku hypertenze, ale prakticky všech jejích komplikací (1). Betablokátory byly a dosud jsou

uváděny jako léky první volby ve většině doporučení pro léčbu vysokého krevního tlaku, přestože některé studie u hypertenzních nemocných vypovídají o jejich nedostatečném efektu (2).

Již studie Medical Research Council jak u mladších, tak u starších nemocných neskončily pro betablokátory příliš lichotivě. Z dnešního pohledu medicíny založené na důkazech neobstojí ani výsledky studie MAPHY, post-hoc analýzy nemocných původně zařazených do studie HAPPHY, kde přínos metoprololu nad diuretiky převážil až po zanedbání výsledků větve s atenololem (3). Výsledky byly nepříznivé zejména pokud jde o redukcí rizika mozkových příhod. Přesto byly betablokátory dále používány jako komparátor pro řadu nových léků. Některé z těchto studií nelze téměř interpretovat, neboť se zde betablokátory staly součástí tzv. konvenční terapie zahrnující i diuretika, bez udání jejich podílu na léčbě. Příkladem takového prohřešku proti evidence based medicine je studie CAPPP (4). Přitom pro diuretika máme podstatně solidnější evidenci o jejich působení na morbiditu i mortalitu hypertenzních pacientů. Koncem devadesátých let pak bylo provedeno několik kontrolovaných studií, ve kterých byl srovnáván efekt atenololu s jinými lékovými skupinami a toto srovnání také nedopadlo pro tento betablokátor příznivě. Jednalo se zejména o studii LIFE, kde byl atenolol porovnáván

s losartanem, a studii ASCOT ve srovnání se strategií amlodipin/perindopril (5, 6).

Přitom signály, že s betablokátory, a zejména pak s atenololem nemusí být vše v pořádku, máme u hypertenze již poměrně dlouhou dobu. Betablokáторы byly opakovaně vyhodnoceny jako nejméně účinná antihypertenziva s ohledem na redukcí hypertrofie levé komory. Přitom tento ukazatel je považován za jeden z důležitých prognostických markerů a jeho redukce je často prvním cílem v hodnocení účinku antihypertenziv (7, 8).

O ne zcela přesvědčivém efektu betablokátorů v porovnání s jinými antihypertenzivy nás přesvědčují i některé velké metaanalýzy. Již v roce 1998 byla publikována metaanalýza Messeriho, a kol. ukazující na naprosto nedostatečný efekt betablokátorů u nemocných nad 60 let věku, a to dokonce s ohledem na redukcí koronárních příhod a mortality (9).

V roce 2000 ukazuje Wright na zásadní rozdíl mezi efektem metoprololu a atenololu, který shledává neúčinným, či dokonce rizikovým ve srovnání s diuretiky jak u hypertenze, tak i po akutním infarktu myokardu (10).

Zásadní metaanalýzu pak publikoval v roce 2005 Lindholm, a kol. Ta ukázala, že proti jiným lékům mají betablokáторы o 16 % nižší redukcí mozkových příhod (95% interval bezpečnosti 4–30%). Proti placebo betablokáторы redukovují toto riziko o maximálně 19% (7–19%), což je asi

jen polovina redukce rizika, která by odpovídala poklesu krevního tlaku. V této metaanalýze byl prokázán efekt na redukcí mortality a infarktů srovnatelný s ostatními léky. To zásadně zpochybňuje použití betablokátorů jako léků první volby u nekomplikované hypertenze a jejich užívání jako srovnávací léčby v klinických studiích (11).

Poslední metaanalýza, publikovaná v roce 2008, se zaměřila na význam poklesu tepové frekvence jako prediktoru rizika spojeného s léčbou betablokátorů. Do analýzy autoři zařadili celkem 9 studií s 34 096 nemocnými léčenými betablokátorů, 30 139 nemocnými léčenými jinými léky a 3 987 nemocnými léčenými placebem. Nejenom, že tato analýza nenašla očekávaný pozitivní efekt poklesu tepové frekvence, ale naopak, pokles srdeční frekvence koreloval se zvýšením rizika mortality ze všech příčin ($r = -0,51$; $p < 0,0001$), kardiovaskulární mortality ($r = -0,61$; $p < 0,0001$), infarktu myokardu ($r = -0,85$; $p < 0,0001$), mozkových příhod ($r = -0,20$; $p = 0,06$), a dokonce i srdečního selhání ($r = -0,64$; $p < 0,0001$) (12) (r = hazard ratio-poměr rizika pro definovanou skupinu pacientů k průměrnému riziku populace).

Jaká jsou možná vysvětlení nedostatečného preventivního účinku betablokátorů?

V oblasti sekundární prevence po infarktu myokardu lze očekávat příznivý efekt redukce zvýšeného tonu sympatiku. Ten je nejvýraznější u nemocných se sníženou systolickou funkcí a zvýšenou pohotovostí k poruchám srdečního rytmu. Efekt betablokátorů je tak prokazatelný i v léčbě infarktu primární angioplastikou, avšak především u nemocných s poklesem ejekční frakce (13). Naproti tomu u nemocných v primární prevenci nemusí být tonus sympatiku natolik zvýšen, aby jeho redukce přinesla očekávaný efekt. Ve všech studiích u arteriální hypertenze byli nemocní zařazováni, aniž by byly známky sympatické hyperreakivity posuzovány (1). V takovém případě pak každý nežádoucí dopad léčby na metabolismus, hemodynamiku a další parametry může přinést dlouhodobě negativní efekt. K těmto nepříznivým vlivům nepochybně patří nárůst tělesné hmotnosti, ke kterému dochází téměř bez ohledu na typ použitého preparátu. Zhoršení inzulinové rezistence je prokazatelné se všemi betablokátorů s výjimkou léků s vazodilatačním účinkem. Méně také nastává u léků s tzv. vnitřní sympatomimetickou aktivitou (ISA). Tento efekt je významný i klinicky a je příčinou zvýšeného výskytu nového diabetu, který byl s betablokátorů opakovaně

prokázán. Metaanalýza z roku 2007 ukázala 22% zvýšení rizika nového diabetu (relativní riziko 1,22, 95% interval spolehlivosti 1,12–1,33) ve srovnání s antihypertenzivy s výjimkou diuretik (14). Dalším nepříznivým metabolickým účinkem betablokátorů je zhoršení lipidového profilu, které je prokazatelné sice v malé, ale potenciálně klinicky významné míře. Ve studii ASCOT byla průměrná hladina triglyceridů o 0,23 mmol/l vyšší, a zejména hladina HDL cholesterolu o 0,11 mmol/l nižší. V této studii byla možná i díky tomu prokazatelná interakce mezi typem antihypertenze léčby a léčbou atorvastatinem. Léčba statinem u nemocných zařazených do větve amlodipin +/- perindopril vedla k poklesu nefatálních a fatálních infarktů o 53 % (relativní riziko 0,47 (0,32–0,69), zatímco při léčbě založené na atenololu +/- diuretikum jen o 16 % (relativní riziko 0,84 (0,60–1,17). Podobný rozdíl byl v celkových kardiovaskulárních příhodách a procedurách (relativní riziko 0,73 vs. 0,85) (9). V úvahu je třeba vzít také diskrepanci mezi snížením periferního a centrálního krevního tlaku, která byla hodnocena v několika studiích pomocí aplanační tonometrie a aplikací generalizované transfer funkce. Jednou z nich byla studie CAFE, která byla realizována jako podstudie ASCOT, ale podobná data existují například i ve srovnání efektu atenololu s eprosartanem. Minimální nebo nedostatečné ovlivnění centrálního krevního tlaku může být příčinou absence efektu betablokátorů jak na koronární, tak na cerebrovaskulární úrovni (15).

Závěr

Postavení betablokátorů by mělo být nazíráno v kontextu těchto důkazů i výsledků u nemocných v sekundární prevenci. Vysazení betablokátorů u nemocných, kteří jsou jimi léčeni a dobře kontrolováni, není jistě na místě, zejména ne tam, kde by případný rebound fenomén mohl mít neblahý dopad. Jde zejména o nemocné, kde je přítomen zvýšený tonus sympatiku, pacienti s pravděpodobnou symptomatickou ischemickou chorobou srdeční či dysfunkcí levé komory. Naproti tomu není možné nadále nazírat na betablokátorů jako na rovnocenné léky pro léčbu nekomplikované hypertenze. Je třeba uvést, že většina dat, která svědčí pro jejich negativní nebo nedostatečný efekt, byla získána především s atenolem. To nic nemění na tom, že betablokátorů bychom měli nadále používat jako velmi efektivní léky anginy pectoris, u srdečního selhání se systolickou dysfunkcí levé komory a u nemocných po infarktu myokardu.

Literatura

1. Liao D, Cai J, Barnes RW, et al. Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension: the ARIC study. *Am J Hypertens* 1996; 9: 1147–1156.
2. Widimský J Jr., Cífková R, Špinar J, et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. *Cor Vasa* 2008; 50(1): Kardio: K3–K16.
3. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY study. *Hypertension* 1991; 17: 579–588.
4. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. for the Captopril Prevention Project (CAPP) study group. 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.
5. 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.
6. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
7. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Regression of left ventricular hypertrophy—a meta-analysis. *Clin Exp Hypertens* 1992; 14(1–2): 173–180.
8. Schmieder RE, Schlaich MP. Comparison of therapeutic studies on regression of left ventricular hypertrophy. *Adv Exp Med Biol*. 1997; 432: 191–198.
9. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. ASCOT investigators: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
10. Wright JM. Choosing a first-line drug in the management of elevated blood pressure: what is the evidence? 2: Beta-blockers. *CMAJ* 2000; 25, 163(2): 188–192.
11. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–1553.
12. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 28; 52(18): 1482–1489.
13. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, et al. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol*. 2004; 19, 43(10): 1773–1779.
14. Bangalore S, Parker S, Grossman E, et al. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta-blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2007; 100: 1254–1262.
15. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225.

MUDr. Eduard Němeček
2. interní klinika kardiologie
a angiology 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
eduardn@email.cz

