

Betablokátory: použití z hlediska vlivu na metabolické parametry (a aterosklerózu)

Michal Vrablík

Centrum preventivní kardiologie

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

České kardiologické dny 2019

Jaká terapie je úspěšná v prevenci KV příhod ?

1. Správně načasovaná
2. Účinně ovlivňující rizikové faktory
 - Vede k dosažení cílových hodnot
3. S dalšími pozitivními efekty
 - na cirkulaci, metabolismus...
4. Vhodná do kombinace
5. Dobře tolerovaná

Metabolické působení KV farmakoterapie

- Vliv na sérové hladiny
 - Lipidů a lipoproteinů
 - Glykemie a glykovaného hemoglobinu
 - Urikemie
 - Adipokinů
 - Inzulínu
 - Minerálů
- Ovlivnění intermediárních metabolických cest
- Vliv na genovou expresi (receptorů, transportních proteinů, kofaktorů...)
Žádoucí i nežádoucí

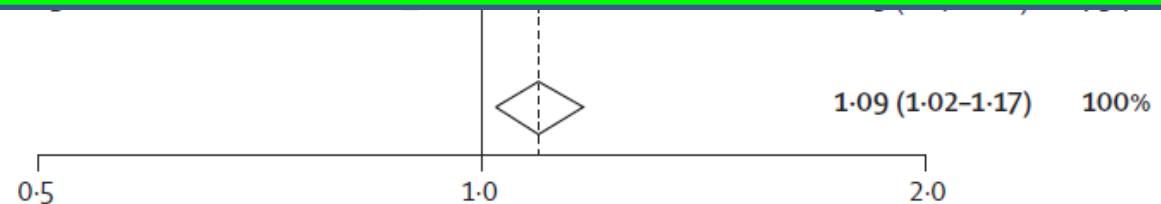
Ani pilíře KV preventivní farmakoterapie nemají jednoznačně příznivý metabolický profil

Metaanalýza 13 studií s 91140 účastníky, z nichž 4278 dostalo DM2 (2226 statin, 2052 placebo)

	n	Statin		Placebo or control		OR (95% CI)	Weight (%)
		Events	Rate	Events	Rate		
ASCOT-LLA ⁷	7773	154	11.9	134	10.5	1.14 (0.89–1.46)	7.07%
HPS ⁸	14573	335	9.2	293	8.0	1.15 (0.98–1.35)	13.91%
JUPITER ⁴	17802	270	16.0	216	12.8	1.26 (1.04–1.51)	11.32%
WOSCOPS ⁵	5974	75	5.2	93	6.5	0.79 (0.58–1.10)	4.24%
LIPID ⁶	6997	126	6.0	138	6.6	0.91 (0.71–1.17)	6.53%

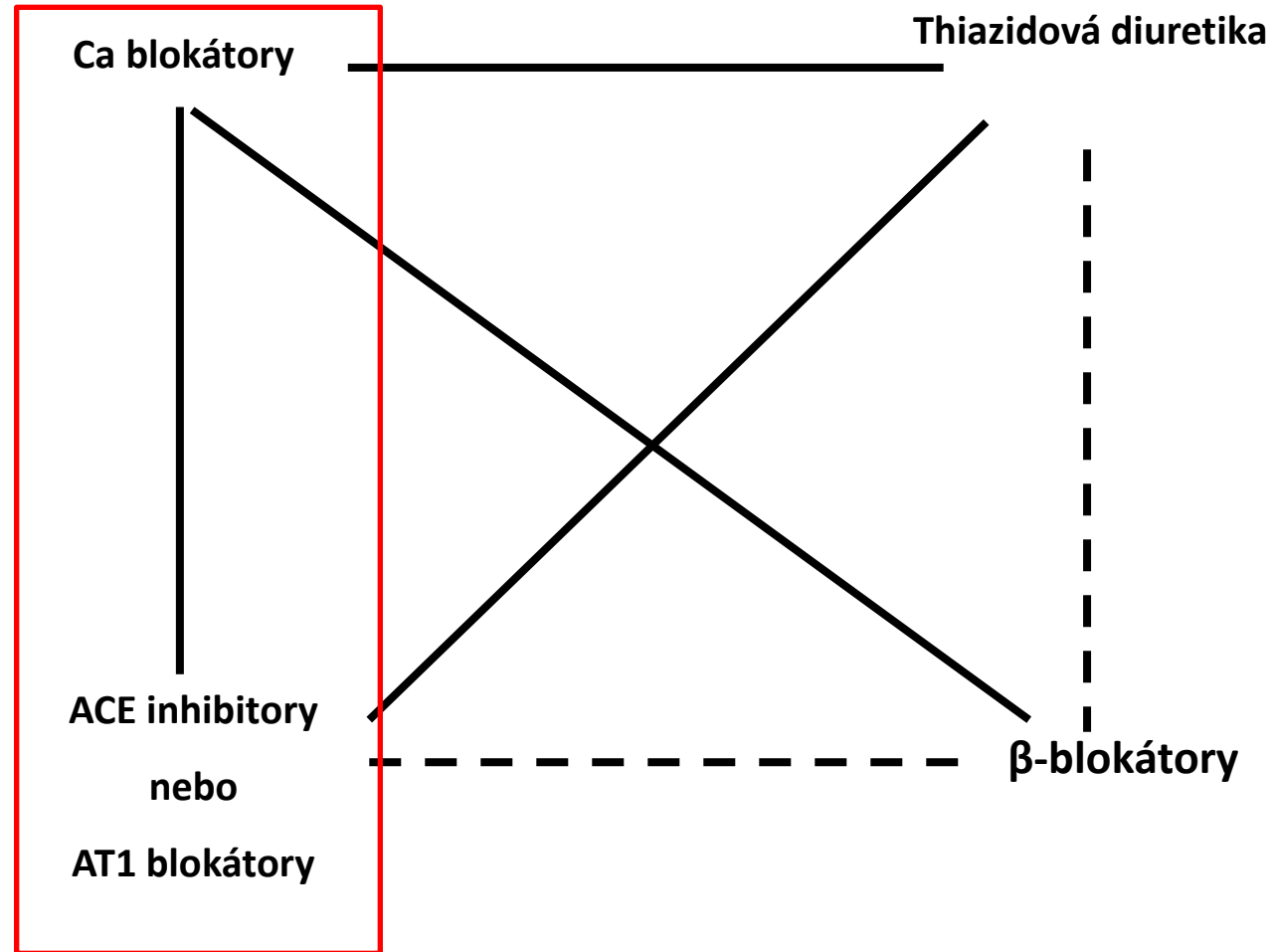
- Léčba 255 pacientů statinem po dobu 4 let znamená o jednoho diabetika více
- Risk:benefit ratio = 1:9

Overall ($I^2=11.2%$ [95% CI 0.0–50.2%])



Doporučení pro management hypertenze

Kombinace základních antihypertenziv: betablokátory do rohu

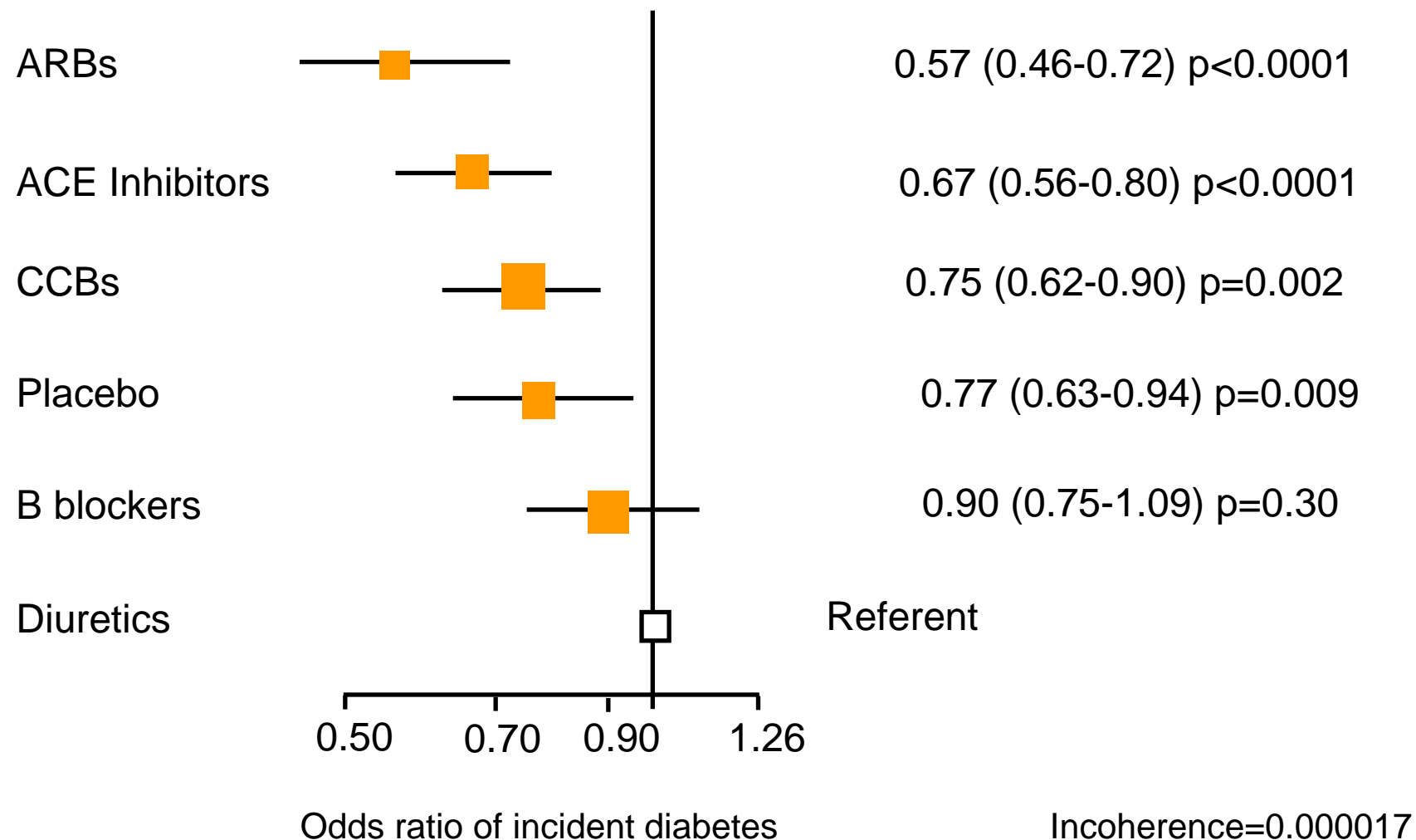


Kam se dostaly betablokátory ?

Metabolické působení antihypertenziv

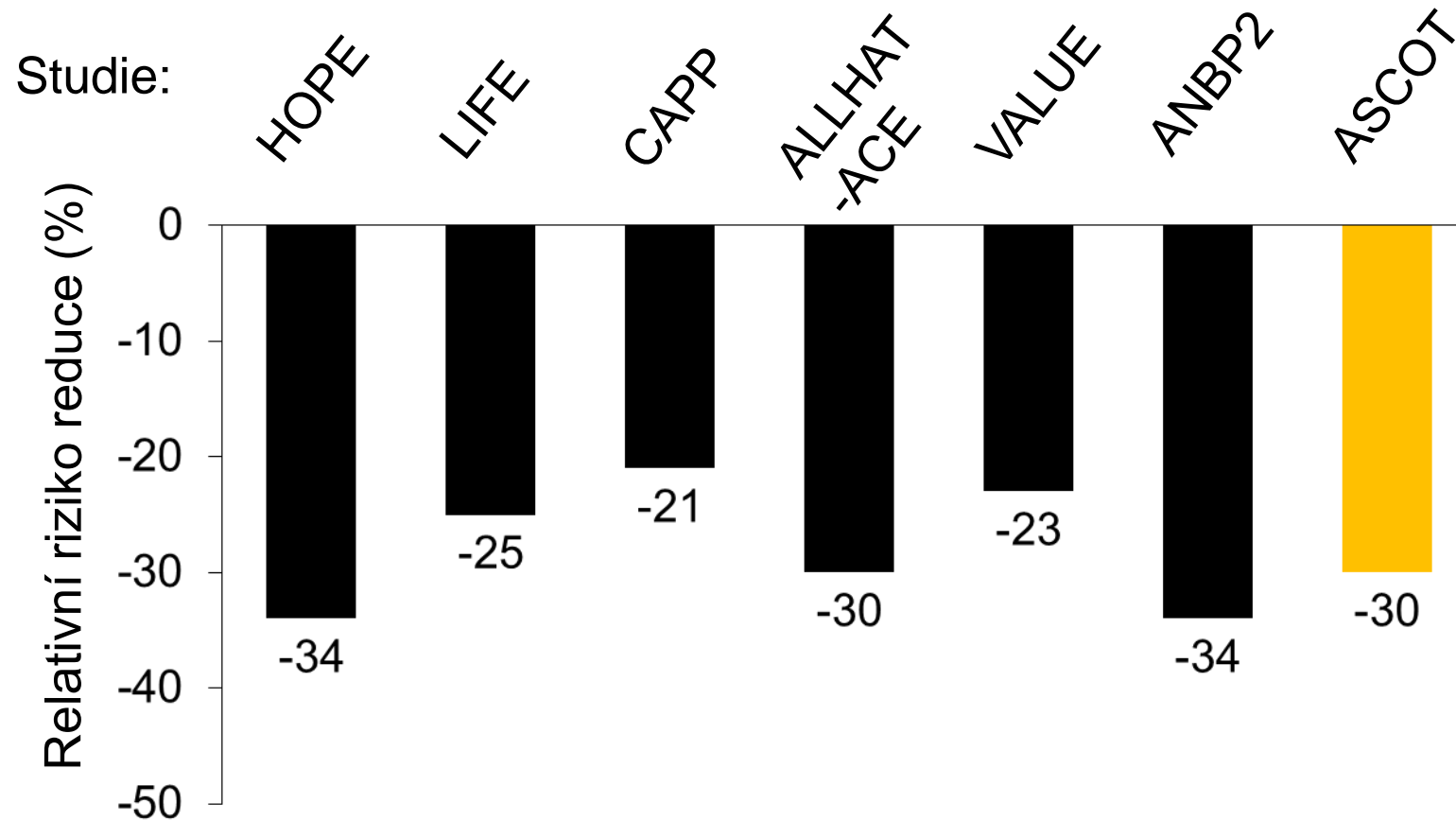
Výrazný negativní účinek	-10 až – 30%	Propranolol, metoprolol, atenolol, pindolol, hydrochlorothiazid
Mírný negativní účinek	0 až -10%	Isradipin, verapamil, furosemid
Mírně pozitivní účinek	0 až +10%	Diltiazem, AT-1 blokátory, <u>BKK</u>
Pozitivní účinek	+10 až +15%	<u>ACE inhibitory</u> , carvedilol
Výrazně pozitivní účinek	+20 až +25%	Prazosin, doxazosin, agonisté I ₁ receptorů, celiprolol, telmisartan

Výskyt diabetu ve studiích s antihypertenzivy



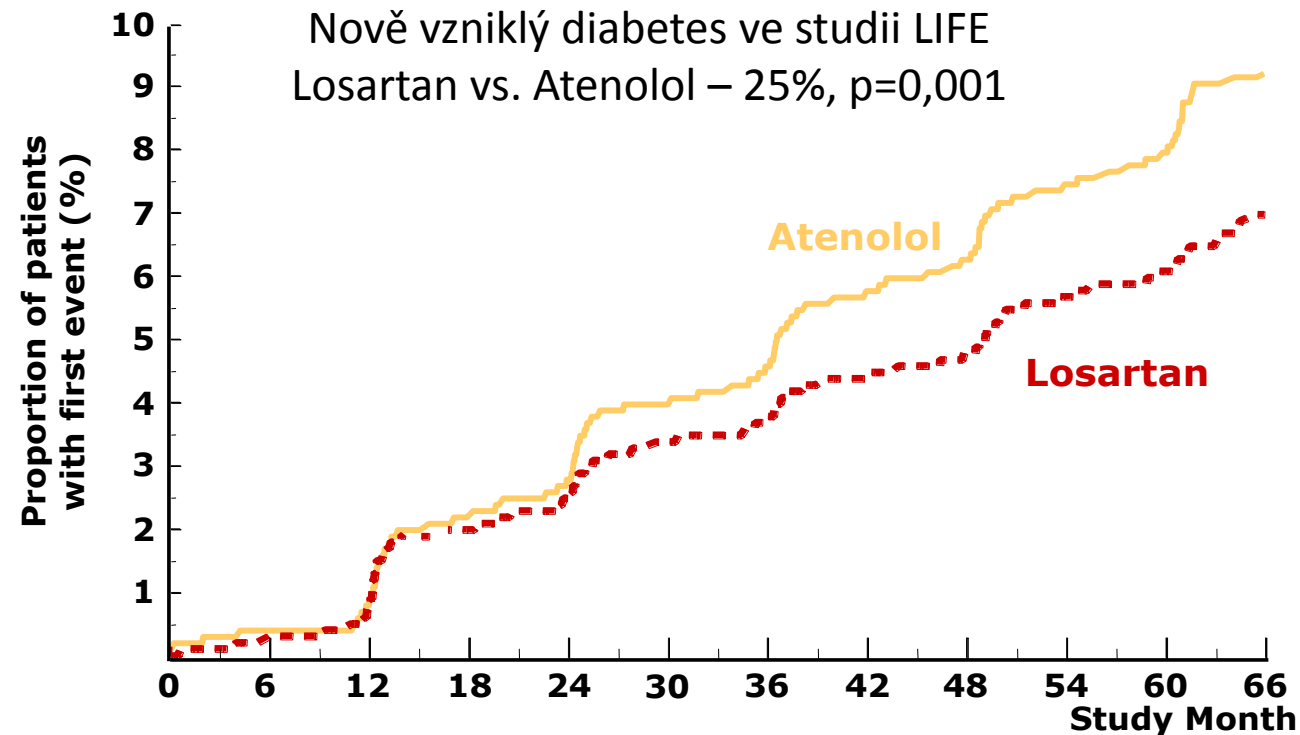
Nově vzniklý diabetes 2. typu

Výsledky z klinických studií s blokátory RAS



Yusuf S et al. JAMA 2001; 286: 1882–1885; Dahlof B et al. Lancet 2002; 359: 995–1003; Hansson L et al. Lancet 1999; 353: 611–616
ALLHAT. JAMA 2002; 288: 2987–2997; Julius S et al. Lancet 2004; 363: 2022–2031; Reid CM et al. Am J Hypertens 2003; 16: 11A
Dahlof B et al. Lancet 2005; 366: 895–906

Losartan snižuje riziko nově vzniklého DM 2. typu ve srovnání s atenololem

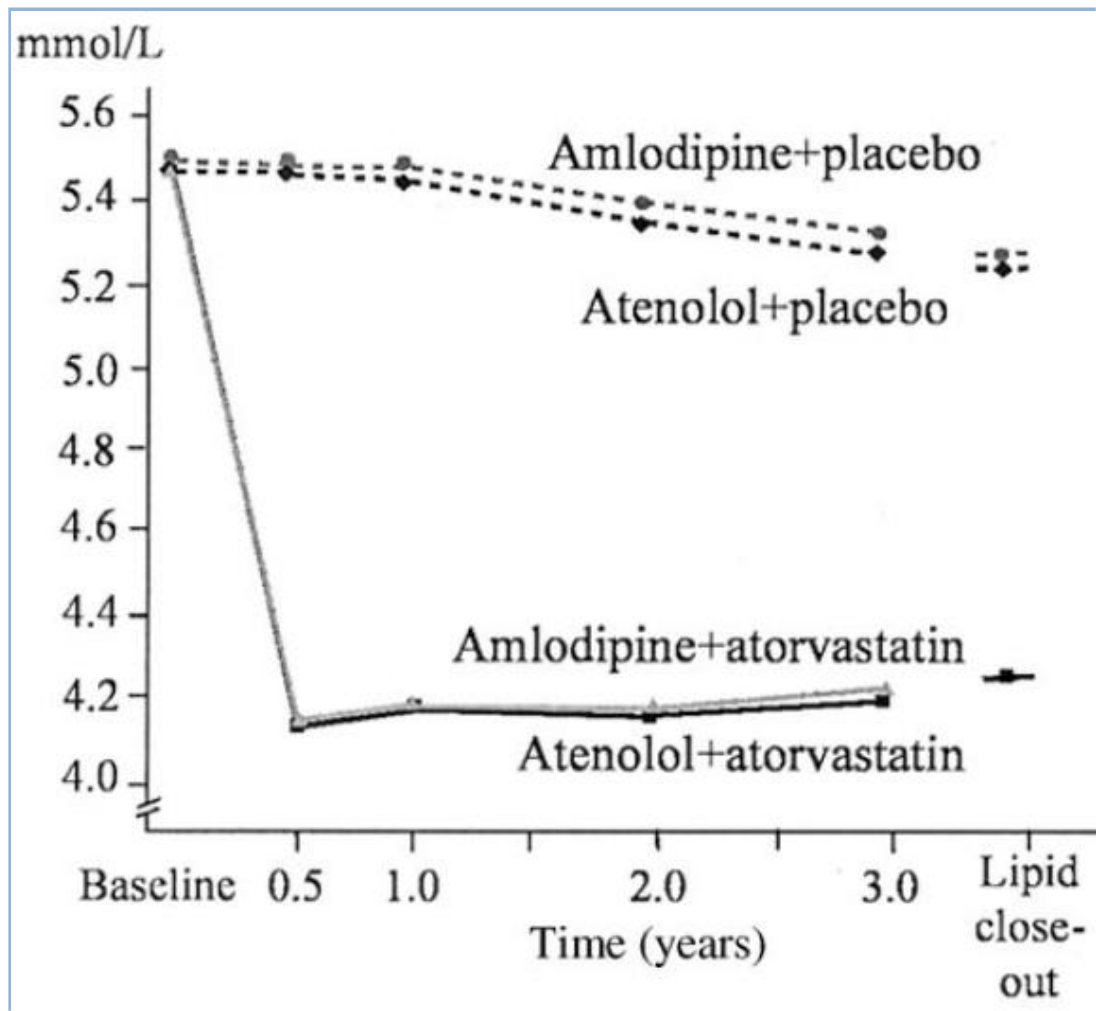


Biochemické parametry ve studii ASCOT BPLA – změna po 4 letech trvání studie

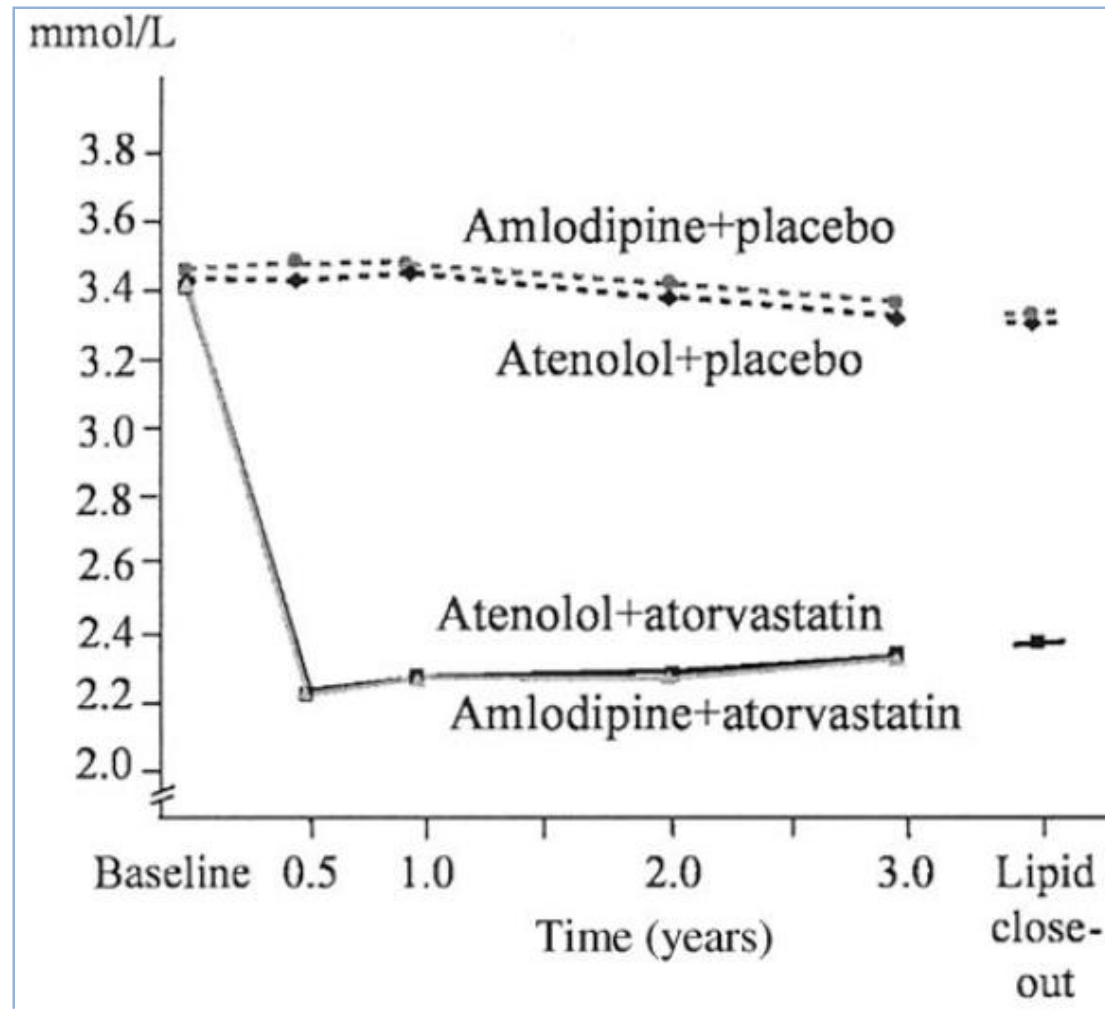
	Průměrné změny (Amlodipin ± perindopril - Atenolol ± thiazid)	Změny výchozí a poslední návštěva Hodnota <i>p</i>
Systolický TK (mm Hg)	-1,78	<0,0001
Diastolický TK (mm Hg)	-2,05	<0,0001
Srdeční frekvence (tepů/min)	11,12	<0,0001
Hmotnost (kg)	-0,79	<0,0001
HDL-cholesterol (mmol/l)	0,11	<0,0001
Triglyceridy (mmol/l)	-0,23	<0,0001
Glykémie (mmol/l)	-0,20	<0,0001
Kreatinin (μmol/l)	-5,06	<0,0001
Draslík (mmol/l)	0,05	<0,0001

Biochemické parametry ve studii ASCOT BPLA – změna po 4 letech trvání studie

Celkový cholesterol

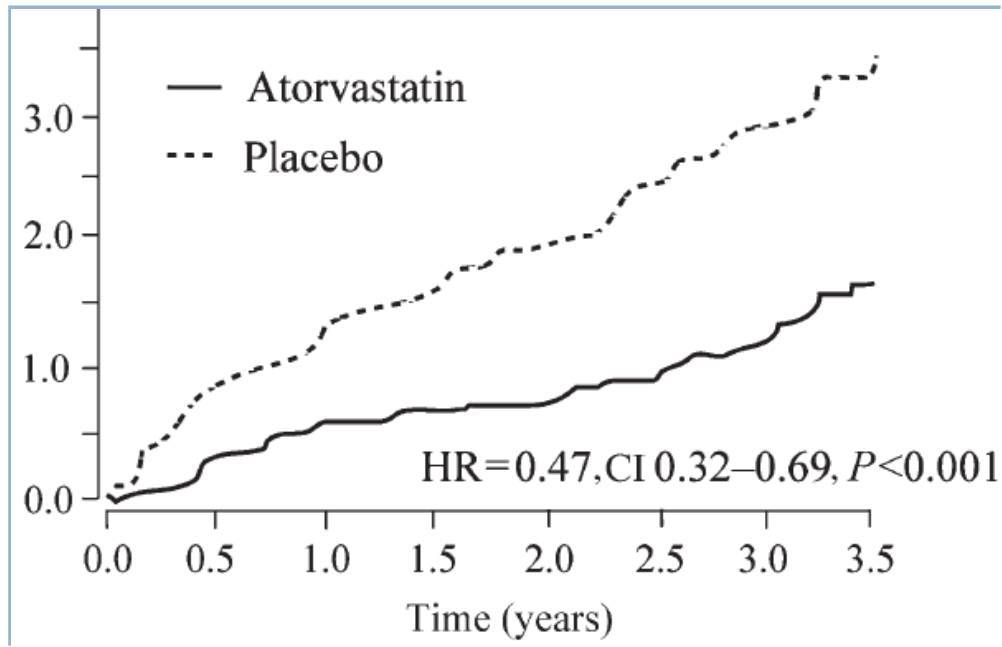


LDL-cholesterol

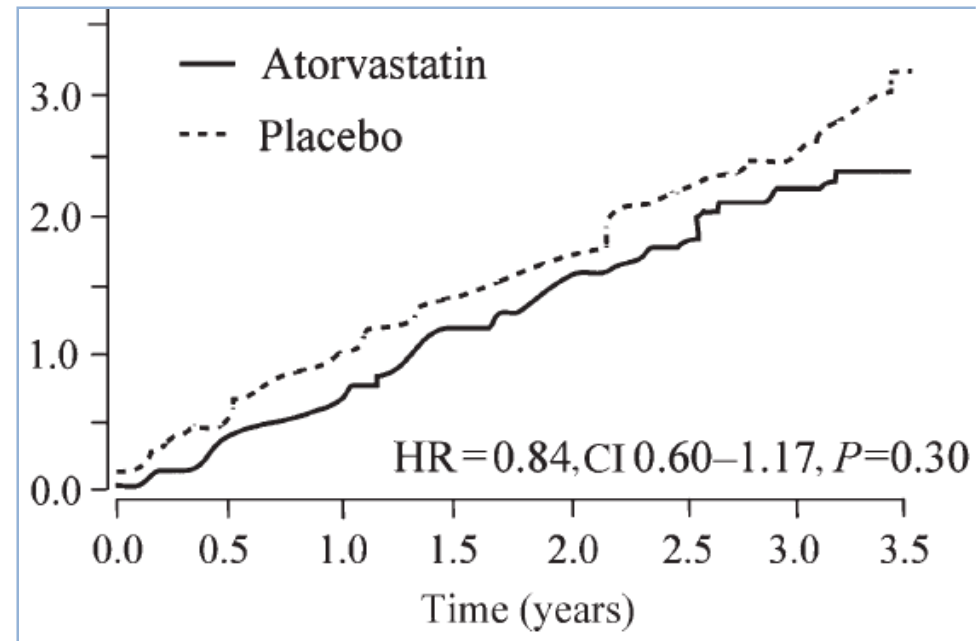


Kumulativní incidence koronárních příhod v ASCOT podle terapie

Kombinace amlo/perindo



Kombinace ateno/HCTZ



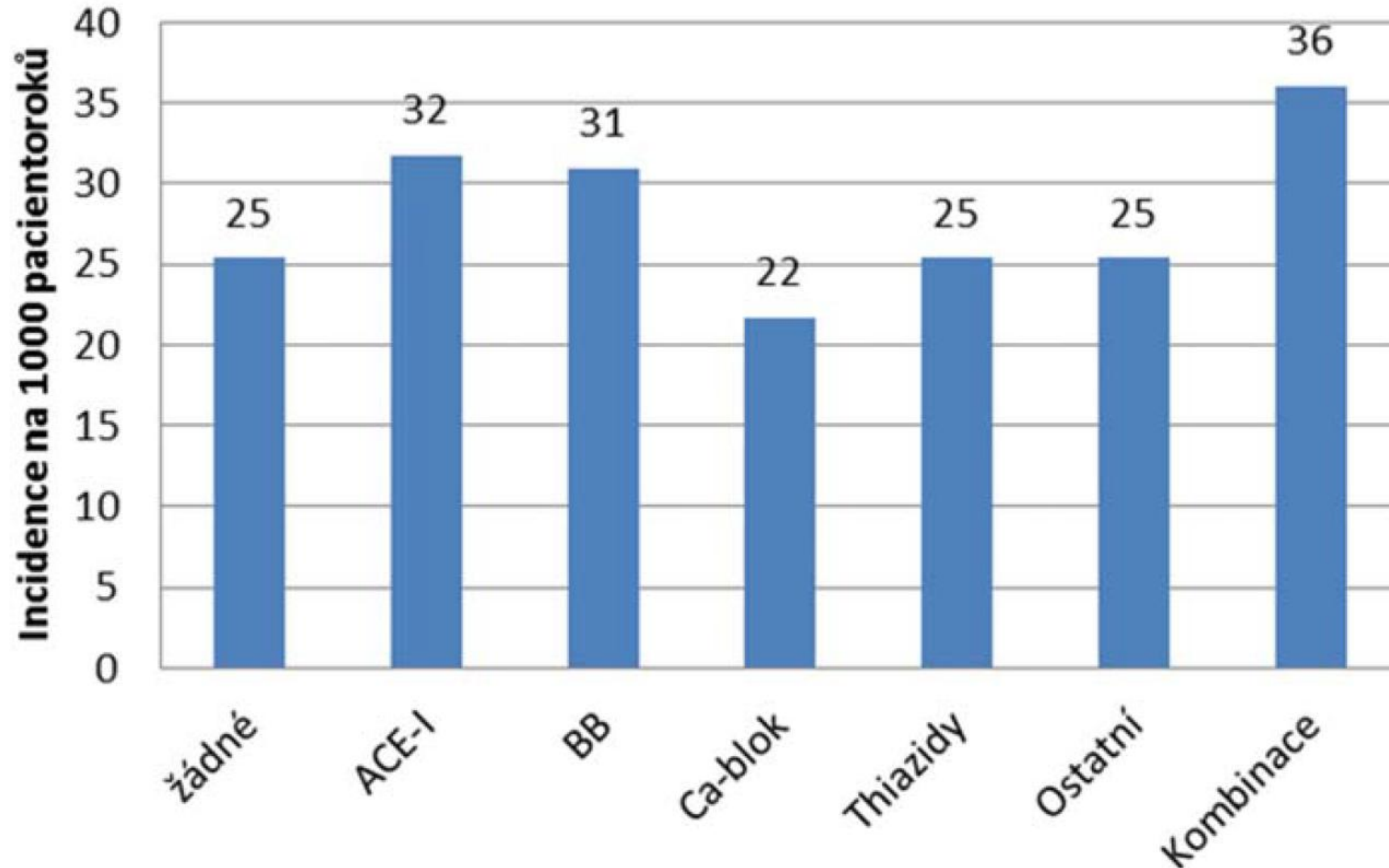
Další rána...

Betablokátory po AIM dlouhodobě

Outcomes	Pre-Reperfusion Era	Reperfusion Era
	RR (95% CI)	RR (95% CI)
Cardiac Death	0.87 (0.78, 0.98)	1.00 (0.91, 1.09)
Sudden Death	0.77 (0.56, 1.05)	0.94 (0.86, 1.01)
MI	0.78 (0.62, 0.97)	0.72 (0.62, 0.83)
Angina Pectoris	0.88 (0.82, 0.95)	0.80 (0.65, 0.98)
Stroke	2.96 (0.47, 18.81)	1.09 (0.91, 1.30)
HF	1.06 (0.98, 1.16)	1.10 (1.05, 1.16)
Cardiogenic Shock	1.05 (0.89, 1.23)	1.29 (1.18, 1.40)
Drug Withdrawal	1.13 (1.02, 1.24)	1.64 (1.55, 1.73)

Ale možná je to jinak...

Riziko vzniku nového DM při léčbě různými antihypertenzivy



Betablokátory ale nejsou stejné

Rozdělení betablokátorů podle lipofility

betablokátory	charakteristika	účinná látka
hydrofilní BB	pomalejší a nekompletní vstřebávání, delší eliminační poločas (6–24 hod)	atenolol acebutolol sotalol
	vyučování převážně ledvinami	
	méně se váží na bílkoviny plazmy a lze je odstranit dialýzou	
	neprocházejí hematoencefalickou bariérou – chybí nežádoucí účinky na centrální nervový systém	
lipofilní BB	rychlejší a kompletní resorpce, kratší eliminační poločas (1–5 hod)	betaxolol metoprolol karvedilol propranolol
	tzv. „first pass efekt“ – plně metabolizovány stěvnou a játry, nízká biologická dostupnost (asi 10–30 %)	
	procházejí hematoencefalickou bariérou - možné vedlejší účinky v centrálním nervovém systému	
ostatní BB	jsou eliminovány přibližně stejnou měrou játry a ledvinami	bisoprolol nebivolol celiprolol

Betablokátory ale nejsou stejné

Rozdělení betablokátorů vlivu na různé adrenergní receptory

skupina betablokátorů	mechanismus působení	účinná látka
neselektivní BB	působí bez rozdílu na β_1 - i β_2 -receptory	propranolol sotalol timolol nadolol metipranolol
BB s vnitřní sympatomimetickou aktivitou (ISA)	mají současně β -agonistickou aktivitu	acebutol (selektivní) bopindolol (neselektivní)
(kardio)selektivní BB	působí především na β_1 -receptory, ve vyšší dávce ovlivňují i β_2 -receptory	metoprolol betaxolol bisoprolol atenolol esmolol
BB s vazodilatačním účinkem	jedná se o heterogenní skupinu molekul, které různými mechanismy zajišťují vazodilataci	
	blokáda β_1 + vazodilatace prostřednictvím oxidu dusného (NO)	nebivolol
	blokáda β_1 - + α_2 -receptorů + současně agonista β_2	celiprolol
	blokáda β_1 - + β_2 - + α_1 -receptorů	labetalol
	blokáda β_1 -+ α_1 -receptorů	karvedilol

Betablokátory ale nejsou stejné

Rozdělení betablokátorů podle indikací dle SPC

léčivo/indikace	arteriální hypertenze	angina pectoris	arytmie	sekundární prevence	srdeční selhání	poznámka
acebutol	×	×	×	×		hydrofilní, přítomnost ISA
atenolol	×	×	×			hydrofilní, krátkodobě působící
betaxolol	×	×				hydrofilní, dlouhodobě působící
bisoprolol	×	×			×	hydrofilní, dlouhodobě působící
celiprolol	×	×				hydrofilní, stimulace receptorů β_2 (vazodilatace a bronchodilatace)
karvedilol	×				×	neselektivní, lipofilní, blokáda receptorů α_1 (vazodilatace, absence metabolického efektu)
metoprolol	×	×	×	×	×	lipofilní, nejdéle působící ve formě ZOK
nebivolol	×				×	lipofilní, stimulace receptorů β_2 (vazodilatace)

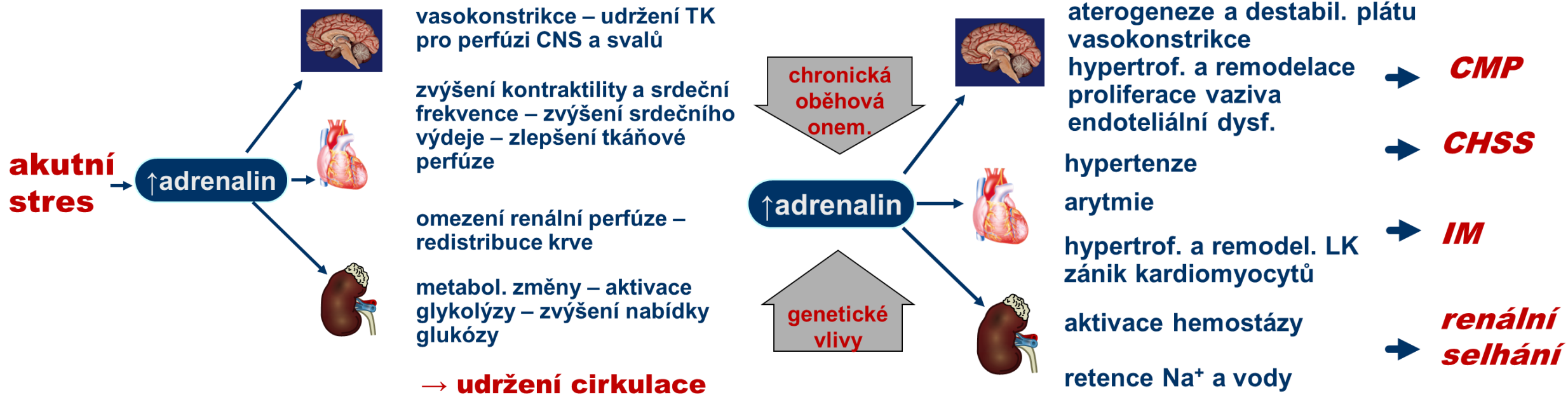
Betablokátory ale nejsou stejné

Možné antisklerotické působení

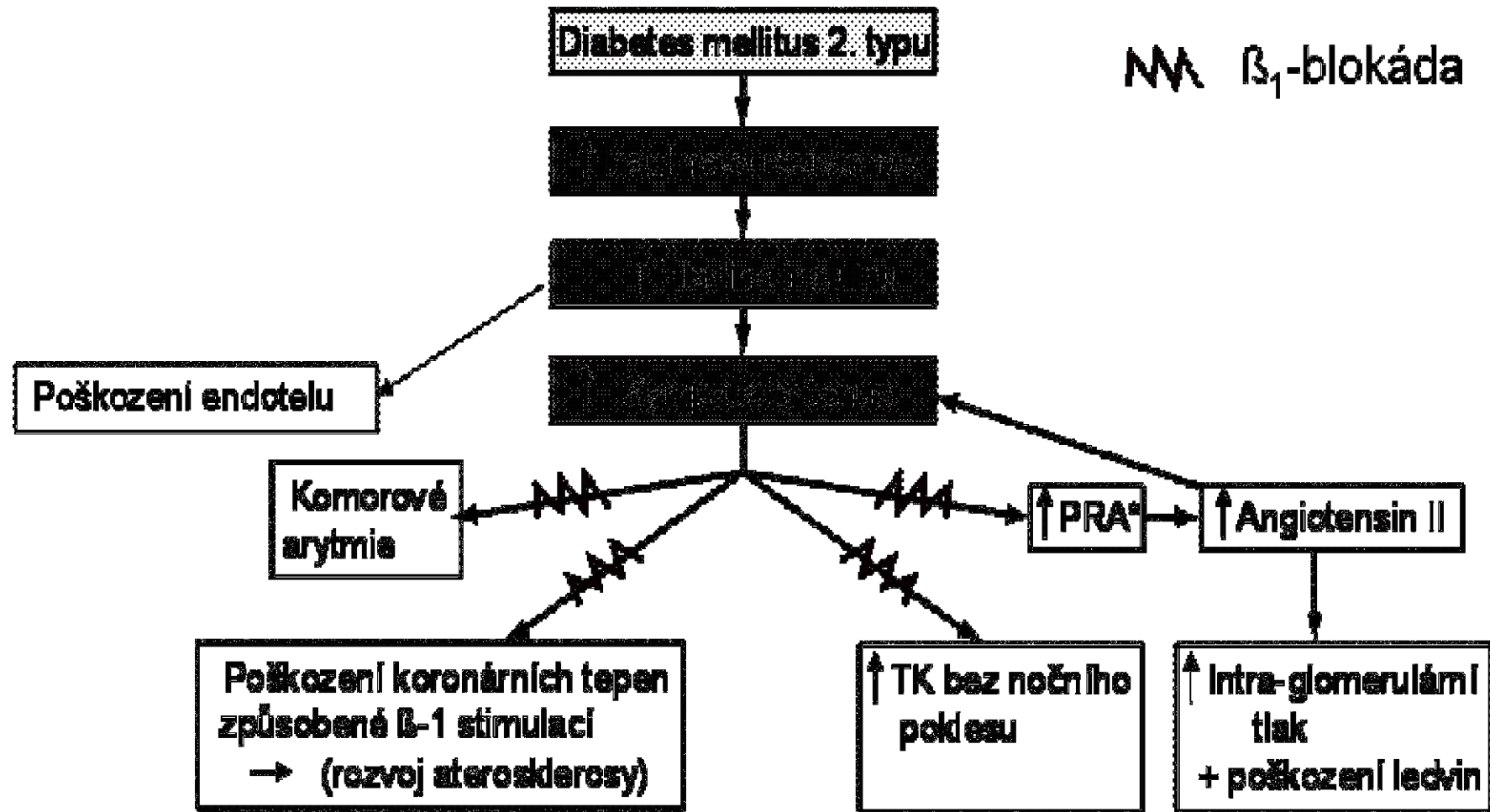
zvýšení	snížení
produkce prostaglandinů	sympatického nervového tonu (centrálně i periferně)
produkce oxidu dusnatého	srdečního výdeje
produkce atriálního natriuretického peptidu (ANP)	produkce reninu
	retence lipoproteinů v subendoteliálním prostoru
	uvolňování noradrenalinu
	apoptózy endoteliálních buněk

Aktivace sympatoadrenálního systému

Akutní benefit vs. chronické poškození



Proč i diabetik potřebuje betablokádu?



* PRA = plasma renin activity

Metabolické působení BB: pozor na výsledky

■ design studie

Populace

30 dospělých pacientů bez (muži i ženy)
S nekomplikovanou hypertenzí – měřena
inzulínová senzitivita

Léčba

Hydrochlorothiazid (HCTZ, 12.5 mg, od);
HCTZ (12.5 mg) plus **metoprolol sukcinát**
(50-200 mg od)

■ Výsledky

**Žádné statisticky významné změny v
inzulínové senzitivě**

po 12 týdnech kombinované terapie
metoprolol sukcinátem a HCTZ.

Insulinová senzitivita stanovená insulinovým
clampem
před a během terapie metoprolol sukcinátem

	pouze HCTZ	HCTZ + metoprolol succinát	P hodnota
Glucose (mg/dL)	88.6±8.9	89.0±8.8	0.183
Basal Clamp	87.1±8.7	87.0±8.4	0.573
Insulin (μU/mL)	13.0±8.7	11.9±9.8	0.487
Basal Clamp (Ic)	104.1±32.0	96.8±27.3	0.183

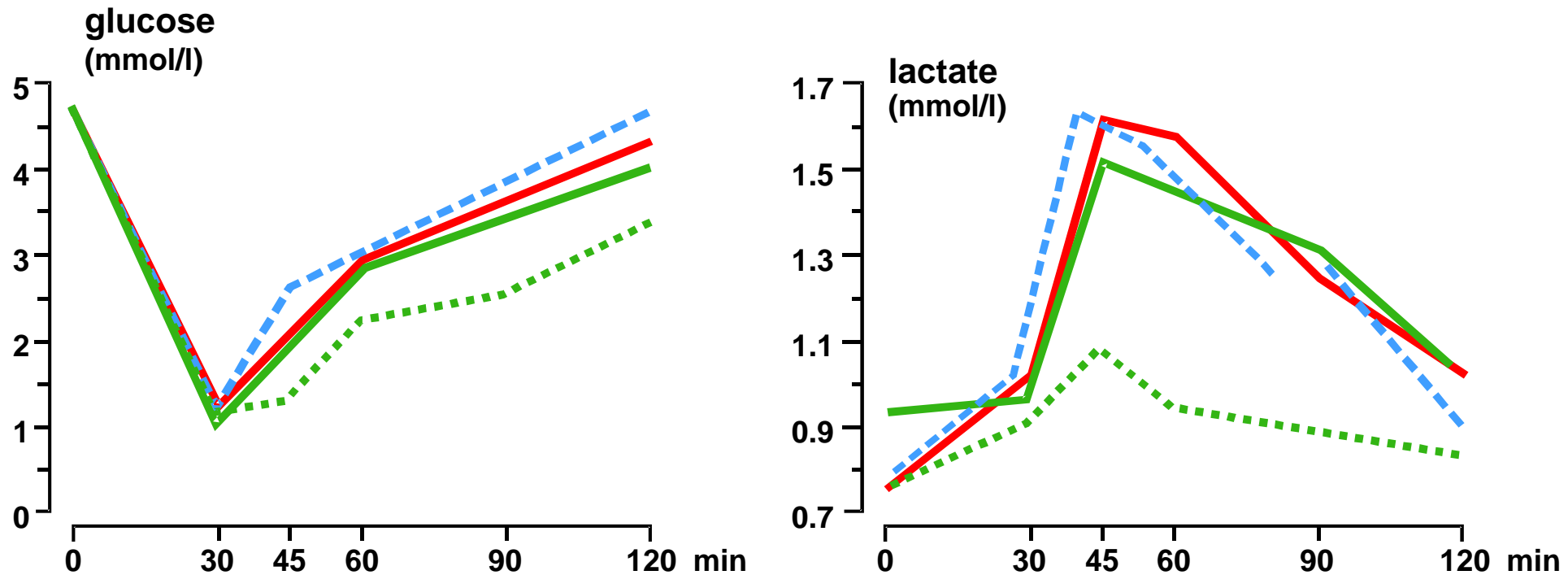
Metabolické působení BB: pozor na výsledky

Euglykemický hyperinzulinemický clamp, 14 vs. 14 obézních hypertoniků, běžná léčba vs. běžná léčba + metoprolol 50-200mg/d

Table III. Metabolic Measures Before and During ER Metoprolol Treatment			
	USUAL TREATMENT	USUAL TREATMENT + ER METOPROLOL	P VALUE
HOMA	2.96±2.16	2.89±2.44	.766
QUICKI	0.15±0.02	0.15±0.03	.334
Hemoglobin A _{1c}	7.5±2.2	7.1±1.4	.246
Cholesterol, mg/dL	177±50	180±40	.646
HDL, mg/dL	44±12	43±12	.241
LDL, mg/dL	106±35	112±24	.414
Triglycerides, mg/dL	153±126	1250±98	.322

Values are mean ± SD. Abbreviation: ER metoprolol, extended-release metoprolol succinate; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; HOMA, homeostasis model assessment; LDL, low-density lipoprotein cholesterol; QUICKI, quantitative insulin sensitivity check index.

Selektivní betablokáda a vliv na inzulínovou senzitivitu

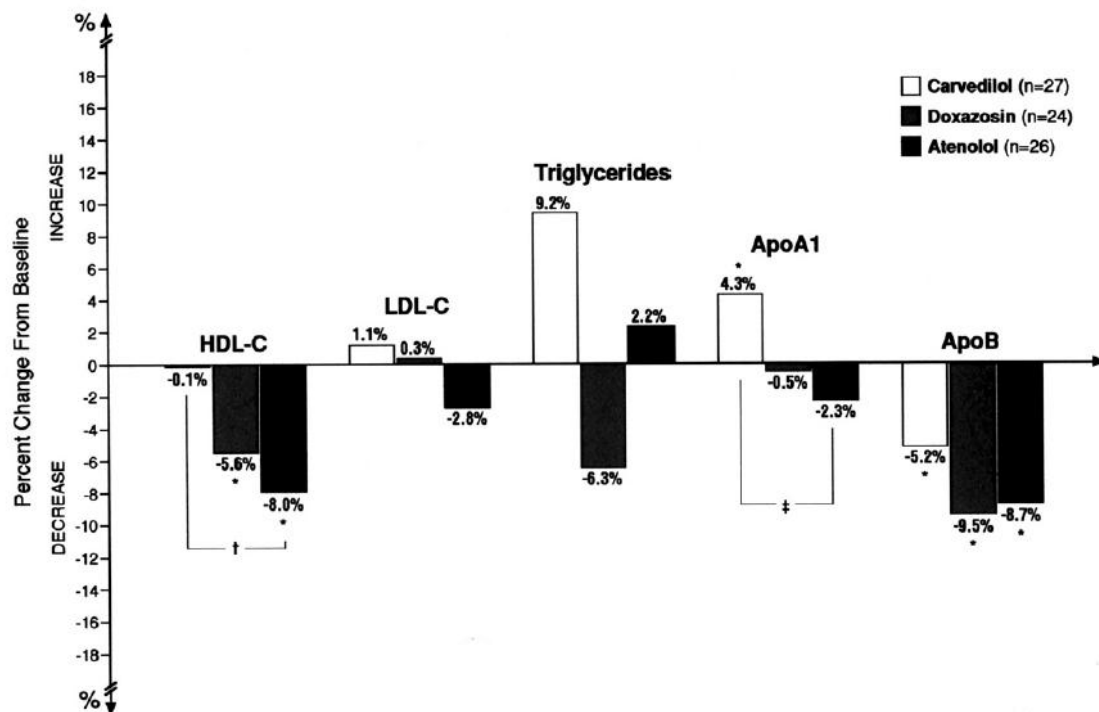


Serum concentration after 0.1 I.U. insulin/kg body weight i.v., 3 hours after the oral administration of 3 different β -blockers and placebo in healthy volunteers

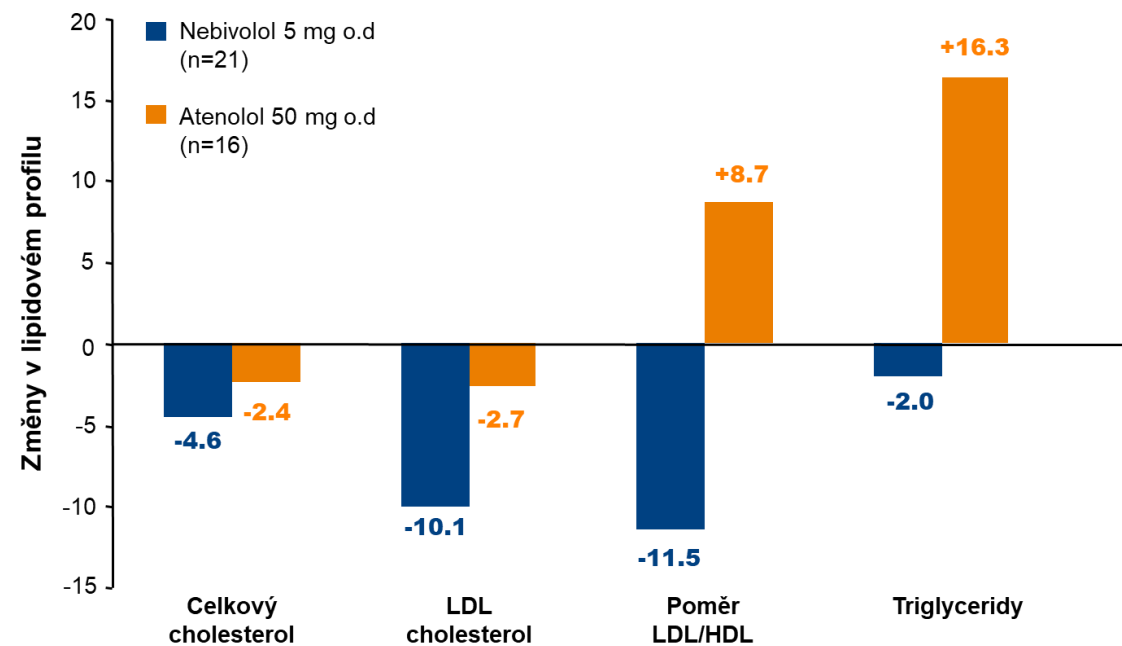
— Bisoprolol 10 mg - - - Propranolol 40 mg
— Metoprolol 50 mg - - - Control

Betablokáda a lipidy: ne vždy špatné zprávy

Karvedilol/doxazosin/atenolol



Nebivolol



Studie ELVA: antisklerotické působení metoprololu

Charakteristiky pacientů při vstupu do studie

	Metoprolol ZOK n=40	Placebo n=52
Pohlavie		
Muži	20	27
Ženy	20	25
Věk , roky	59,5 +9,9	60 + 9,3
BMI kg/m ²	24,9 + 2,9	24,7 +3,1
TKs mmHg	138 +21	138 +20
TKd mmHg	80 +7	81 +7
tepová frekvence	71 +10	70 +11
Celkový cholesterol mmol/l	9,38 +2,38	8,62 +1,82
LDL-cholesterol mmol/l	7,32 +2,42	6,7 +1,85
HDL-cholesterol mmol/l	1,38 +0,35	1,27 +0,35
TG mmol/l	1,87 +0,91	2,09 +0,83

Cíl: Sledovat vliv přidání metoprololu ZOK pacientům s hypercholesterolemií léčených statíny na změnu tloušťky karotické intima-medie (IMT)

Doba trvání studie – 3 roky

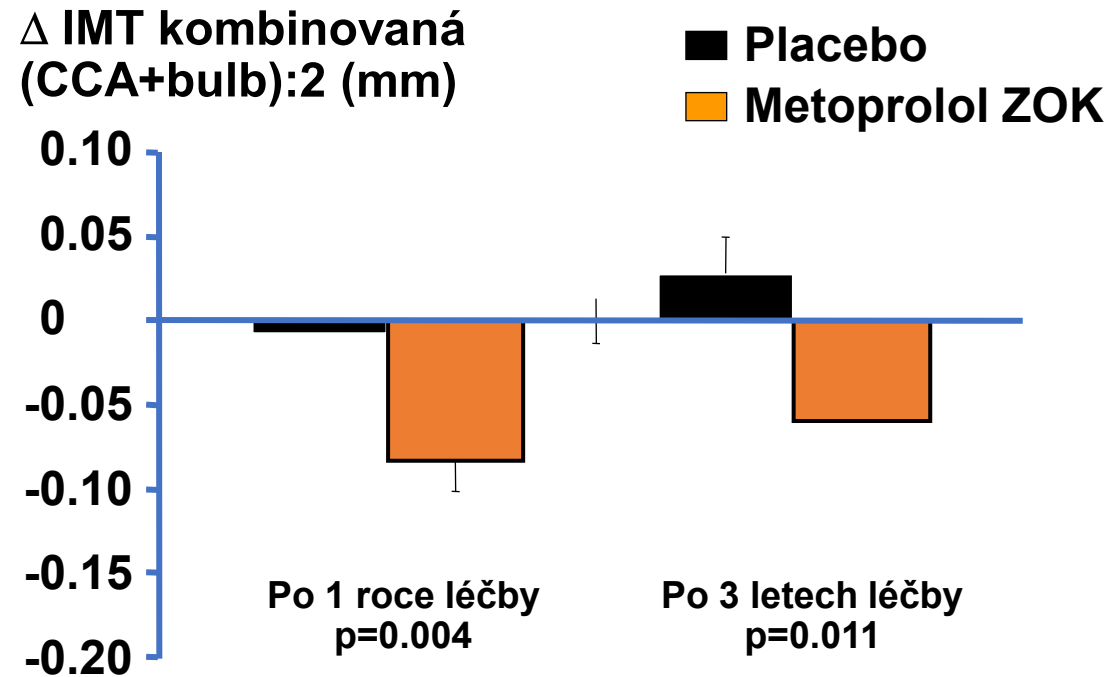
Populace -pacienti s těžkou hypercholesterolemií a projevy aterosklerózy na pravé karotické artérii

Léčba - Metoprolol CR/XL 100 mg 1x denne vs placebo

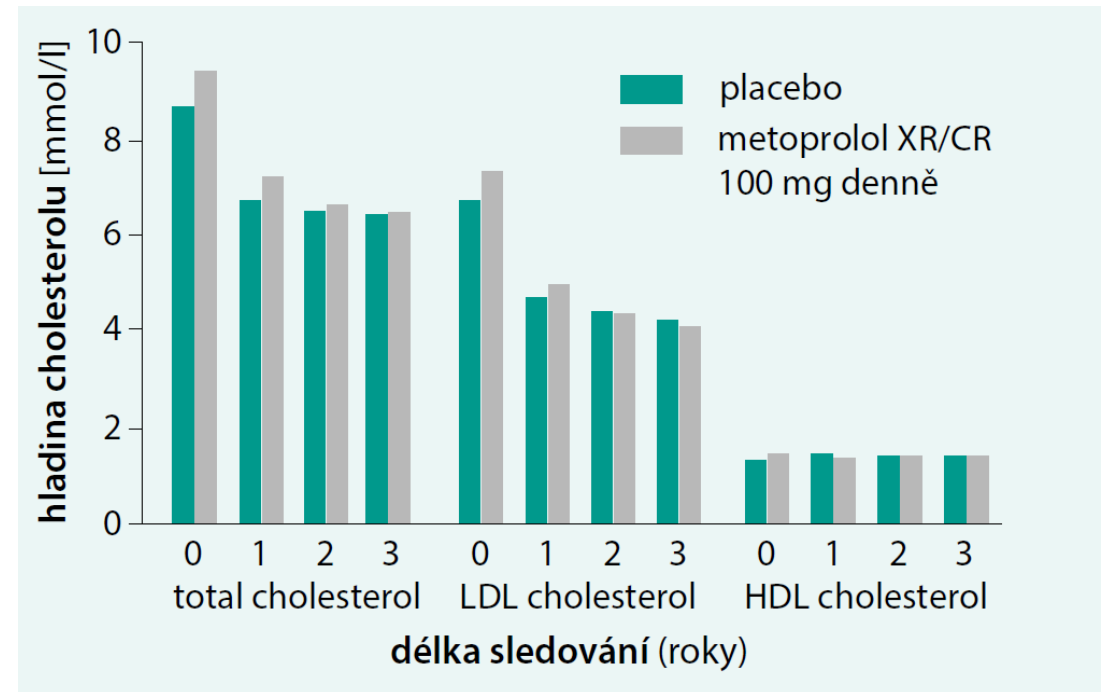
Hodnocení - Progrese karotické IMT hodnocená pomocí ultrazvuku

Studie ELVA: antisklerotické působení metoprololu

Změna cIMT



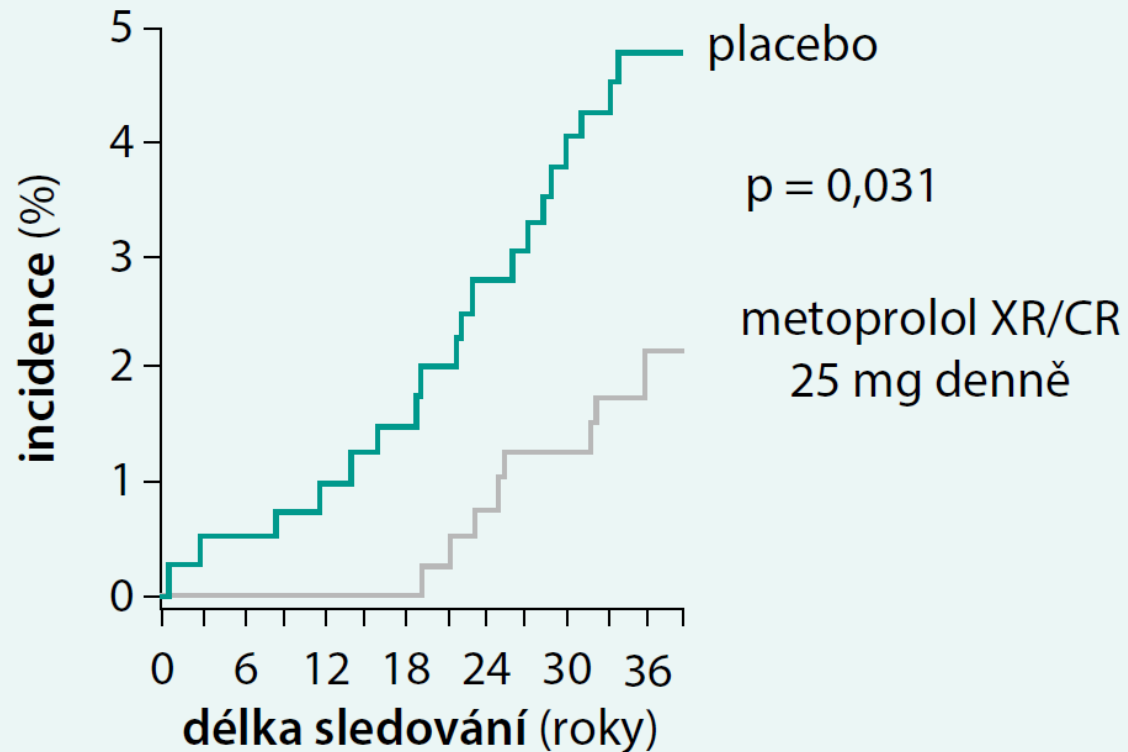
Změna hladin lipidů v čase



Studie BCAPS: b-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study

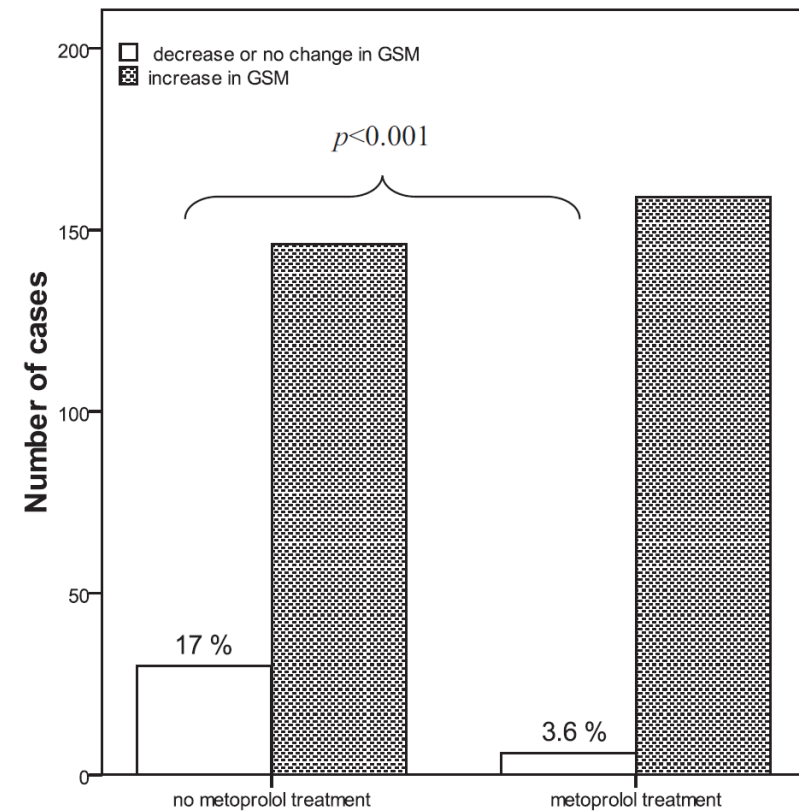
793 pacientů, přítomnost karotických plátů, randomizace metoprolol 25mg, fluva 40, pbo, sledování 36 měsíců, hodnocení progrese cIMT, mortality, výskytu příhod

Vliv metoprolol sukcinátu na celkovou mortalitu a výskyt aterotrombotických příhod



Circulation. 2001;103:1721-1726.)

Vliv metoprolol sukcinátu na UZ charakteristiky karotických plátů



Atherosclerosis 215 (2011) 440–445

Betablokátory: metabolismus a ateroskleróza

- Rozdílné metabolické působení
 - U preferovaných BB
 - Bisoprolol
 - Metoprolol ZOK
 - Karvedilol
 - Nebivolol
 - Metabolické působení spíše neutrální
- **Přímé antiaterosklerotické působení**
 - **Studie s metoprolol sukcinátem ve forme ZOK (ELVA, BCAPS)**