

Възглехигратен метаболизъм и бета-блокери

Д-р Васил Велчев

УМБАЛ „Св. Анна“, София

Установено е, че коморбидитетът на артериална хипертония и захарен диабет значително повишава риска от развитие на органични увреждания и води до повишена честота на инсулт, коронарна артериална болест, застойна сърдечна недостатъчност, периферна артериална болест и съответно по-висока сърдечно-съдова смъртност.¹ Проведен наскоро мета-анализ предполага, че постигането на по-ниски стойности на артериалното налягане може да доведе до по-големи ползи по отношение на сърдечно-съдовата заболяемост при пациенти с диабет тип 2, отколкото при пациенти без диабет.² При пациенти с диабет се препоръчва започването на антихипертензивното лечение да стане още когато артериалното налягане е към горната граница на нормата. Актуалното ръководство за лечение на хипертония на Европейското дружество по кардиология³ препоръчва прицелни стойности <130/80 mmHg. Постигането на тези стойности може да стане с представители на различни групи антихипертензивни лекарства, като често при тази група пациенти се налага използване на комбинирана терапия. Наличните доказателства сочат, че инхибиторите на ренин-ангиотензиновата система осигуряват допълнителна протекция по отношение на бъбречната увреда, поради което са предпочитано средство при тези болни. В същото време бета-блокери имат определени предимства при редица съпътстващи диабета заболявания, като исхемична болест на сърцето, състояния след инфаркт на миокарда, сърдечна недостатъчност и тахикардия.

Пациентите със захарен диабет тип 2 обикновено са с изразена инсулинова резистентност. Инсулиновата резистентност и съпътстващата я хиперинсулинемия са атерогенни състояния и повишават риска от напредване на атеросклеротичното увреждане.⁴ Клиничните съображения, които могат да ограничат приложението на β -блокери при пациенти с диабет и артериална хипертония, включват потенциалните нежелани метаболитни ефекти на β -блокери, сред които са прогресия на дислипидемията и инсулиновата резистентност. Поради това известните благоприятни сърдечно-съдови ефекти на лечението с β -бло-

кери трябва да бъдат сравнени с възможните рискове от развитие на нежелани метаболитни ефекти, които да неутрализират някои от благоприятните ефекти. Има съобщения, че β -блокери нарушават инсулиновата чувствителност или допринасят за развитие на инсулинова резистентност,⁵ имат нежелани ефекти върху метаболизма на липидите⁶ и повишават риска за развитие на диабет.⁷ Нови клинични изпитвания обаче не показват нежелани метаболитни ефекти на определените β -блокери. В клинично изпитване, изследващо ефекта върху инсулиновата чувствителност на дългодействащия селективен β -блокер метопролол сукцинат при пациенти с артериална хипертония и без диабет, оценяван количествено с инсулинова кламп-техника, Falkner V. et al. (2006) не отчитат нежелани ефекти върху инсулиновата чувствителност или плазмените липиди.⁸

Falkner V. et al. (2008)⁹ изследват метаболитния ефект на β_1 -селективния агренергичен рецепторен блокери с удължено освобождаване метопролол сукцинат (метопролол ER) при пациенти с диабет тип 2 и субоптимален контрол на артериалното налягане на фона на провеждана антихипертензивна терапия. Проучването има за цел да установи дали този β -блокери има доловим или клинично значим ефект върху инсулиновата чувствителност. За да се определи точно инсулиновата чувствителност количествено, в изпитването е използвана еугликемична хиперинсулинемична кламп-техника. С изходно определяне на чувствителността към инсулин се установява, че всички пациенти в проучването имат инсулинова резистентност. На базата на критериите на Националната информационна програма за холестерола (National Cholesterol Education Panel) за диагностициране на метаболитен синдром¹⁰ при 93% от пациентите е диагностициран такъв. Пациентите с диабет и средни нива на артериалното налягане >130/85 mmHg започват да получават метопролол сукцинат с удължено освобождаване, като допълнение на получаваната от тях антихипертензивна терапия. След като в продължение на 12 седмици пациентите получават метопролол сукцинат с удължено освобождаване плюс друга терапия, отново

е извършено изследване на чувствителността към инсулин. В плазмените концентрации на глюкозата на гладно или плазмените концентрации на инсулин на гладно преди и след лечението няма значими разлики (фиг. 1).

Добавената терапия с метопролол сукцинат с удължено освобождаване не води до сигнификантни промени по отношение на чувствителността към инсулин, плазмените липиди и хемоглобин А1с. Нито един от останалите участници не е бил на липидопонижаващо лечение преди или по време на изпитването.

Авторите заключават, че метопролол сукцинат с удължено освобождаване може да бъде използван за лечение на хипертония при пациенти с диабет тип 2, без да има нежелани ефекти върху чувствителността към инсулин, най-малко за периода на терапията.

Съществуват данни за значително понижаване на инсулиновата чувствителност от неселективни β -блокери.^{11, 12} Понижаването на инсулиновата чувствителност (или развитието на инсулинова резистентност) може да предизвика развитие на неблагоприятна тенденция в стойностите на плазмените липиди и на глюкозния метаболизъм. Описана е промяна към по-атерогенен профил по време на лечение с β -блокери.¹³

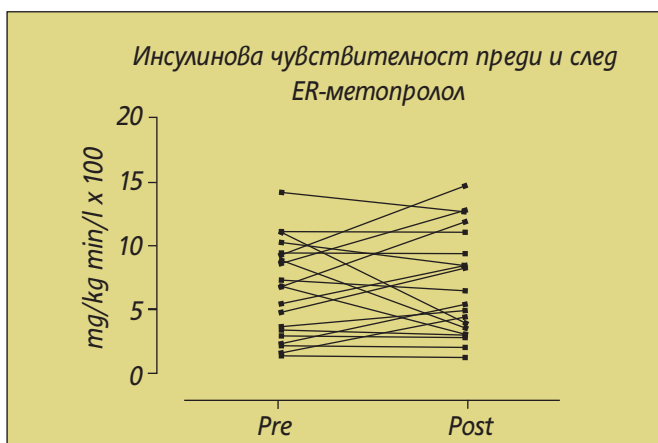
При пациентите, лекувани с неселективни β -блокери, които блокират както β_1 , така и β_2 -рецепторите, може да се наблюдава леко повишаване на периферната резистентност. Понеже активирането на β_2 -рецепторите предизвиква вазодилатация, неселективните β -блокери, които блокират и β_2 -рецепторите, могат да ограничат β_2 -обусловеното повишаване на кръвотока. Ако промяната на периферното съпротивление води до понижаване на периферния кръвоток, това може да предизвика нежелан ефект върху инсулиновата чувствителност в резултат на ограничаване на притока

на хранителни вещества към тъканите. Теоретично селективните β -блокери, които блокират само β_1 -рецепторите, би трябвало да имат по-слабо изразен ефект върху инсулиновата чувствителност.¹⁴

Макар метопролол тартарат да е селективен β -адренергичен блокер, за този краткодействащ препарат е установено, че понижава с 14% инсулиновата чувствителност.¹⁵

Метопролол сукцинат във форма с удължено освобождаване не оказва влияние върху инсулиновата чувствителност. Неутралният ефект на метопролол сукцинат върху инсулиновата чувствителност може да се дължи на фармакокинетичните разлики между препарата с удължено освобождаване и краткодействащия препарат. В двойно-сляпо, кръстосано изпитване, проведено от Darmansjah et al,¹⁶ са сравнени фармакокинетиката и фармакодинамиката на метопролол сукцинат с тези на метопролол тартарат и атенолол. Установени са различия във фармакокинетиката на двата препарата, съдържащи метопролол. T_{max} на препарата с удължено освобождаване е значително по-бързо в сравнение с това на бързодействащия препарат. Също така флукуационният индекс на метопролол сукцинат е значимо по-нисък от този на метопролол тартарат, а средната относителна бионаличност на сукцината е по-ниска. Профилът на плазмената концентрация на препарата с удължено освобождаване е относително равномерен, без изразени пикове и спадове в рамките на дозовия интервал, каквито са наблюдавани при краткодействащия метопролол. Фармакокинетичните различия между двата препарата, показани в това изпитване, предполагат, че нежеланите ефекти върху инсулиновата чувствителност, съобщавани за краткодействащия препарат, могат да се дължат на относително по-високите плазмени нива на медикамента и на по-големите флукуации на плазмената му концентрация. Този фармакокинетичен модел може, до известна степен, да преодолее β_1 -селективността на метопролол тартарат, докато относително ниските плазмени нива, наблюдавани при приложение на метопролол сукцинат, запазват тази β_1 -селективност.

Deedwania и съвт.¹⁷ изследват ефикасността и толерантността към метопролол сукцинат с удължено освобождаване при пациенти с диабет в проучването Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF).¹⁸ Авторите установяват, че рискът за хоспитализация поради сърдечна недостатъчност (СН) е със 76% по-висок при диабетници в сравнение с пациенти без диабет (95% CI 38% до 123%). Метопролол сукцинат с удължено освобождаване е добре толериран и понижава риска от хоспитализация поради СН с 37% в групата с диабет (95% CI 53% до 15%) и с 35% в групата без диабет (95% CI 48% до 19%). Данните за смъртността от проучванията



Фиг. 1. Индекс на инсулинова чувствителност (ИИЧ), измерен с еугликемична хиперинсулинемична кламп-техника. За всеки участник в проучването са представени стойностите на ИИЧ преди и след лечението с метопролол сукцинат с удължено освобождаване. Тези стойности са свързани с линия. Стойности на ИИЧ <7.5 мг/кг x 100 свидетелстват за относителна инсулинова резистентност

Нежелана реакция, n (%)	Метопролол с удължено освобождаване (n = 495)	Плацебо (n = 490)
Хипергликемия	24 (4.9)	20 (4.2)
Хипогликемия*	4 (0.8)	3 (0.6)
Диабетна язва	4 (0.8)	4 (0.8)
Общ брой нежелани реакции	241 (49)	272 (57)
Отпадане поради НЛР	53 (12)	74 (17)

* Всички пациенти са на инсулин

Табл. 1. Свързани със захарния диабет нежелани лекарствени реакции (НЛР) в подгрупите пациенти с диабет на изпитването MERIT-HF. Адаптирана от *Am Heart J*. 2005; 149:165

Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study 11 (CIBIS 11), MERIT-HF и Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study (COPERNICUS) показват сходни ползи за преживяемостта на пациентите с диабет (25%; 95% CI 40% до 4%) и без диабет (36%; 95% CI 44% до 27%). Нежелани лекарствени реакции се съобщават по-често при плацебо, отколкото при метопролол с удължено освобождаване. Авторите заключават, че при пациентите със сърдечна недостатъчност и диабет рискът за хоспитализация е много по-висок от този при пациентите без диабет. Независимо от диабетния статус, при терапия с метопролол с удължено освобождаване се наблюдава високо сигнификантна редукция на хоспитализациите поради СН, като метопролол с удължено освобождаване е много добре толериран и от пациентите с диабет. Пациентите с диабет на лечение с метопролол с удължено освобождаване са със значимо по-малко хоспитализации поради влошаване на сърдечната недостатъчност в сравнение с пациентите с диабет на плацебо (72 срещу 108; редукция на относителния риск 37%; $p < 0,003$).

Освен това, при тези пациенти се наблюдават статистически значими ползи по отношение на показателя преживяемост.

В края на изпитването средната доза на метопролол с удължено освобождаване при пациенти с диабет е 162 mg, а при пациенти без диабет – 156 mg. Без значение от липсата или наличието на диабет, повече съобщения за нежелани реакции и повече случаи на прекратяване на изпитването лечение има при пациенти на плацебо, отколкото при такива на метопролол с удължено освобождаване. Между метопролол с удължено освобождаване и плацебо няма различия по отношение на свързаните с нарушен кръвно-захарен контрол нежелани реакции в подгрупите пациенти с диабет. Съобщения за новооткрит диабет има при 3 пациенти (0,2%) на метопролол с удължено освобождаване и при 4 пациенти (0,3%) на плацебо. Свързаните със захарния диабет нежелани реакции, за които има съобщения в подгрупите пациенти с диабет на изпитването MERIT-HF, са показани в таблица 1.

Книгопис

- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16:434–444. CT
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165:1410–1419. MA
- Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier Hajs, Zanchetti A, Task Force Management Arterial, Tfma. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2007; 25(6):1105–1187.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37:1595–1607.
- Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: Do we have to redefine the role of b-blocking agents? *Am J Hypertens*. 1998; 11:1258–1265.
- Grimm RH. Antihypertensive therapy: taking lipids into consideration. *Am Heart J*. 1991; 122:910–918.
- Gress TW, Nieto JF, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med*. 2000; 342:905–912.
- Falkner B, Francos G, Kushner H. Metoprolol succinate, a selective b-adrenergic blocker, has no effect on insulin sensitivity. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006; 8:336–343.
- Falkner B, Kushner H. Treatment With Metoprolol Succinate, a Selective Beta Adrenergic Blocker, Lowers Blood Pressure Without Altering Insulin Sensitivity in Diabetic Patients. *Journal of Clinical Hypertension* 2008; 10(1):51-57.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA*. 2001; 285:2486–2497.
- Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: Do we have to redefine the role of b-blocking agents? *Am J Hypertens*. 1998; 11:1258–1265.
- Sica DA. b-Blockers in hypertension: a reassessment of the benefit of combined a-/b-blockade. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007; 9(4 suppl 3):4–9.
- Grimm RH. Antihypertensive therapy: taking lipids into consideration. *Am Heart J*. 1991; 122:910–918.
- Lithell H, Pollare T, Vessby B. Metabolic effects of pindolol and propranolol in a double-blind cross-over study in hypertensive patients. *Blood Press*. 1992; 1:92–101.
- Pollare T, Lithell HO, Selinus I, et al. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomized, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *BMJ*. 1989; 298:1152–1157.
- Darmansjah I, Wong E, Setiawati A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of controlled release (CR/ZOK) metoprolol in healthy Oriental subjects: A comparison with conventional formulations of metoprolol and atenolol. *J Clin Pharmacol*. 1990; 30:539–545.
- Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P, Kjekshus J, Spinar J, Vitovec J, Stanbrook H, Wikstrand J. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: Experiences from MERIT-HF. *American Heart Journal* 2005; 149(1):159-67
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999; 353:2001-2007.