

Nowe spojrzenie na błędne poglądy na temat stosowania β -adrenolityków u chorych na cukrzycę

Janet B. McGill, MD

W skrócie

Skuteczne leczenie chorych na cukrzycę z nadciśnieniem tętniczym wymaga stosowania wielu leków, co powoduje, że wybór odpowiedniego schematu leczenia, charakteryzującego się dobrą tolerancją i prostotą dawkowania, nabiera zasadniczego znaczenia. Pomimo udowodnionych korzyści ze stosowania β -adrenolityków pod względem obniżania ciśnienia tętniczego i zmniejszania chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych, wielu lekarzy niechętnie przepisuje te leki chorym na cukrzycę z nadciśnieniem tętniczym. Ta niechęć wynika z błędnego przekonania, że β -adrenolityki pogarszają kontrolę glikemii, zmniejszają insulinowrażliwość, nasilają zaburzenia lipidowe oraz maskują hipoglikemię. W przeciwieństwie do tradycyjnych preparatów z tej klasy β -adrenolityki o właściwościach naczyniorozkurczowych cechują się dobrą tolerancją i korzystnym profilem metabolicznym, a jednocześnie zapewniają skuteczną kontrolę ciśnienia tętniczego.

Cukrzyca typu 2 i nadciśnienie tętnicze są dwoma najczęstszymi czynnikami przyczyniającymi się do występowania chorób układu sercowo-naczyniowego w Stanach Zjednoczonych. Ocenia się, że cukrzyca występuje u 7% populacji Stanów Zjednoczonych, czyli łącznie u 21 milionów osób. U wielu chorych cukrzyca jest bezobjawowa i nawet jedna trzecia chorych na cukrzycę nie jest świadoma obecności tej choroby.¹ Nadciśnienie, zdefiniowane jako ciśnienie tętnicze przekraczające 140/90 mm Hg, występuje u jednej trzeciej Amerykanów, czyli około 72 milionów osób.¹ Nadciśnienie często współistnieje z cukrzycą: w zależności od pochodzenia etnicznego, wieku i występowania otyłości stwierdza się je u około 20-60% chorych na cukrzycę.² U ponad 3 milionów Amerykanów występują obie te choroby.³

Nadciśnienie u chorych na cukrzycę nie tylko zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, ale również przyczynia się do zwiększonego ryzyka schyłkowej niewydolności nerek i nefropatii cukrzycowej.^{3,4} U chorych ze współistniejącymi nadciśnieniem i cukrzycą intensywne farmakoterapie pozwalające na osiągnięcie docelowego ciśnienia tętniczego może być nawet ważniejsza pod względem zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego niż

kontrola stężenia glukozy we krwi.⁴ Duże ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę wymaga bardziej agresywnych docelowych wartości ciśnienia.^{5,6} W Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7) zalecono, aby ciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę obniżyć do wartości $\leq 130/80$ mm Hg.⁶ Zarówno w badaniu United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), jak i Hypertension Optimal Treatment (HOT) wykazano, że ścisła kontrola ciśnienia tętniczego ($< 130/85$ mm Hg) poprawiała rokowanie, w tym zapobiegała zgonom i udarom mózgu, a także powikłaniom mikronaczyniowym.^{7,8} Mimo że ścisła kontrola ciśnienia tętniczego zmniejsza częstość występowania powikłań mikronaczyniowych, takich jak retinopatia i nefropatia, nie wykazano, aby zmniejszała ryzyko zgonów i zawałów mięśnia sercowego związa-nych z cukrzycą.⁹

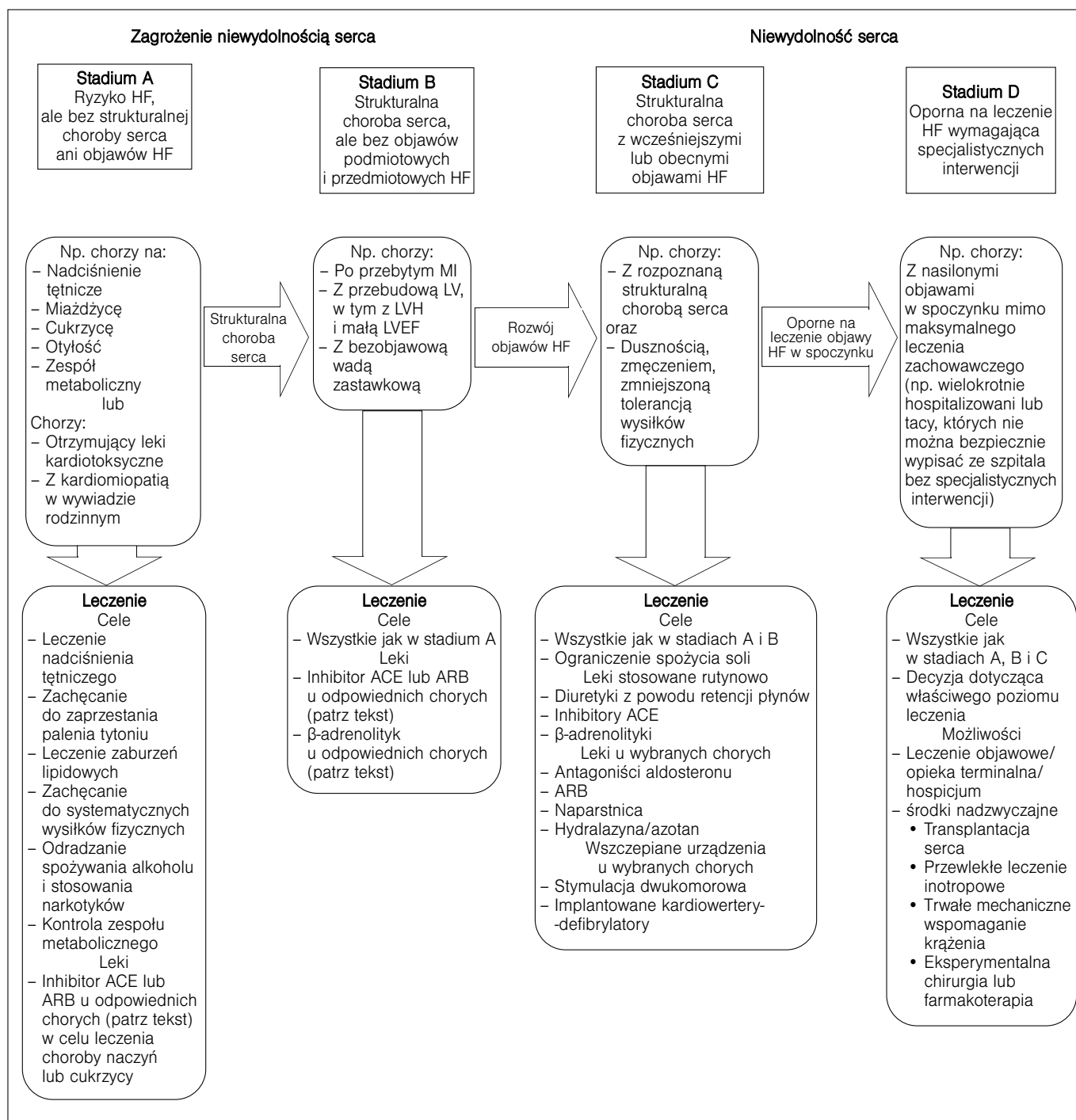
Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę

U chorych na cukrzycę z nadciśnieniem tętniczym 10-letnie ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej, najczęstszej pojedyn-

czej przyczyny zgonów dorosłych Amerykanów, przekracza 20%.¹ Zarówno nadciśnienie tętnicze, jak i cukrzyca uważa się za przedkliniczną fazę niewydolności serca (stadium A), to jest stan, który pozostawiony bez leczenia może ewaluować do strukturalnej choroby serca, a następnie jawnej klinicznie niewydolności serca (ryc. 1).¹¹ Możliwość wystąpienia powikłań nadciśnienia u chorych na cukrzycę podkreśla potrzebę odpowiedniego i agresywnego leczenia.

W wytycznych JNC-7 zaleca się stosowanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), antagonistów receptora angiotensynowego (ARB), małych dawek cięższych leków moczopędnych, antagonistów wapnia oraz β -adrenolityków jako leczenia hipotensyjnego pierwszego rzutu u chorych ze szczególnymi wskazaniami do stosowania tych klas leków, takimi jak cukrzyca (ryc. 2).⁶ Te zalecenia oparte są na randomizowanych próbach klinicznych z użyciem różnych leków hipotensyjnych, w których wykazano, że nawet stosunkowo niewielkie zmniejszenie ciśnienia skurczowego o 9-11, a rozkurczowego o 2-9 mm Hg zmniejsza częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych o 34-69%, a ryzyko powikłań mikronaczyniowych, takich jak retinopatia lub nefropatia, o 13% w ciągu 2-5 lat.^{7,8,12,13} W wytycznych amerykańskich zaleca się β -adrenolityki jako preferowane leczenie w kontroli nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę, z niewydolnością serca, dużym ryzykiem choroby wieńcowej lub po przebytych zawałach mięśnia sercowego ze względu na udowodnione korzyści ze stosowania ich w tych grupach dużego ryzyka, w tym zmniejszanie ryzyka zgonu (tab. 1).⁶

Na podstawie obecnie dostępnych danych American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) również zaproponowało zalecenia dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę.⁵ Ponieważ inhibitory ACE i ARB ko-



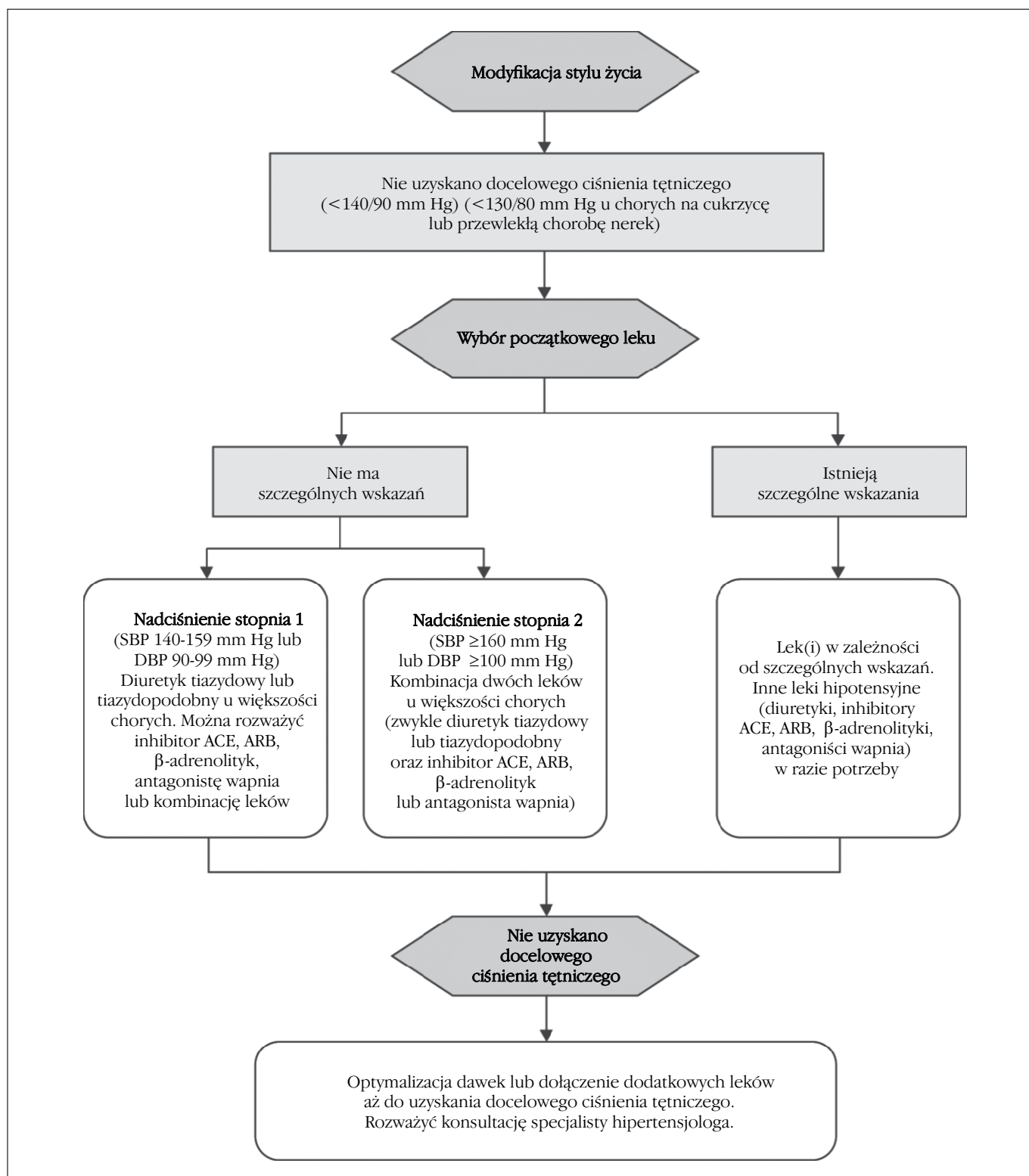
Rycina 1. Stadia rozwoju niewydolności serca i zalecane leczenie w zależności od stadium. ACE – enzym konwertujący angiotensynę, ARB – antagonist receptorów angiotensynowych, HF – niewydolność serca, LV – lewa komora, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, LVH – przerost lewej komory, MI – zawał mięśnia sercowego. Przedrukowane za zgodą z pozycji piśmiennictwa 11. © 2005 American Heart Association.

ryzycznie wpływają na czynność nerek i mogą zwiększać insulinowrażliwość, AACE zaleca te klasy leków jako leczenie pierwszego rzutu w terapii nadciśnienia u chorych na cukrzycę. AACE zaleca również stosowanie diuretyków w najmniejszej skutecznej dawce (w połączeniu z suplementacją potasu lub diuretykiem oszczędzającym potas), ponieważ diurety-

ki tiażdżowe mogą pogarszać kontrolę glikemii i zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy u osób z insulinopornością.⁵

Ponieważ β-adrenolityki, jako klasa, mogą wywoływać lub nasilać cukrzycę typu 2, nie zaleca się stosowania tych leków hipotensyjnych jako leczenia pierwszego rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego

u chorych na cukrzycę. Są one jednak skuteczne w leczeniu kardiomiopatii niedokrwiennej i zastoinowej niewydolności serca – częstych sercowo-naczyniowych powikłań cukrzycy – i dlatego AACE zaleca preferencyjne stosowanie ich trzeciej generacji (np. nebiwololu i karwedilolu) jako leków drugiego lub trzeciego rzutu w tej populacji dużego ryzyka (tab. 2).⁵



Rycina 2. Algorytm leczenia nadciśnienia tętniczego. ACE – enzym konwertujący angiotensynę, ARB – antagonistę receptora angiotensynowego, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze. Przedrukowane za zgodą z pozycji piśmiennictwa 6. © 2003 American Heart Association.

Korzyści ze stosowania β-adrenolityków

Ta klasa leków hipotensyjnych ma właściwości przeciwniedokrwienne, a także przeciwaterogenne i przeciwarytmiczne.

ne.^{14,15} Te działania są ważne, ponieważ zarówno nadciśnienie tętnicze, jak i cukrzyca powodują uszkodzenie serca, które może aktywować układ renina-angiotensyna i układ współczulny, prowadząc do prze-

budowy mięśnia sercowego i progresji choroby. Dzięki właściwościom przeciwaterogennym β-adrenolityki mogą zmniejszać zapalenie, siły ścinające, dysfunkcję śródbłonna oraz ryzyko pęknięcia blaszek

Tabela 1. Próby kliniczne i wytyczne będące podstawą szczególnych wskazań do stosowania poszczególnych klas leków

Stan dużego ryzyka stanowiący szczególne wskazanie do stosowania danej klasy leków*	Diuretyki tiazydowe	β-adrenolityki	Inhibitory ACE	ARB	Antagoniści wapnia	Antagoniści aldosteronu	Próby kliniczne i wytyczne będące podstawą wskazań do leczenia [†]
Niewydolność serca	•	•	•	•		•	Zalecenia ACC/AHA dotyczące niewydolności serca, MERIT-HF, COPERNICUS, CIBIS, SOLVD, AIRE, TRACE, ValHEFT, RALES, CHARM
Przebyty zawał mięśnia sercowego		•	•			•	Zalecenia ACC/AHA dotyczące przebytego zawału serca, BHAT, SAVE, CAPRICORN, EPHEBUS
Duże ryzyko incydentu wieńcowego	•	•	•		•		ALLHAT, HOPE, ANBP2, LIFE, CONVINCe, EUROPA, INVEST
Cukrzyca	•	•	•	•	•		Zalecenia NKF-ADA, UKPDS, ALLHAT
Przewlekła choroba nerek			•	•			Zalecenia NKE, Captopril Trial, RENAAL, IDNT, REIN, AASK
Wtórna prewencja udaru mózgu	•		•				PROGRESS

AASK – African American Study of Kidney Disease and Hypertension, ACC/AHA – American College of Cardiology/American Heart Association, ACE – enzym konwertujący angiotensynę, AIRE – Acute Infarction Ramipril Efficacy, ALLHAT – Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ANBP2 – Second Australian National Blood Pressure Study, ARB – antagonist receptora angiotensynowego, BHAT – Beta-Blocker Heart Attack Trial, CHARM – Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity, CIBIS – Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study, CONVINCe – Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints, COPERNICUS – Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival, EPHEBUS – Epleronone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study, EUROPA – European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease, HOPE – Heart Outcomes Prevention Evaluation, IDNT – Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, INVEST – International Verapamil/Trandolapril Study, LIFE – Losartan Intervention For Endpoint Reduction, MERIT-HF – Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure, NKF-ADA – National Kidney Foundation-American Diabetes Association, PROGRESS – Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study, RALES – Randomized Aldosterone Evaluation Study, REIN – Ramipril Efficacy in Nephropathy Study, RENAAL – Reduction of Endpoints in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Study, SAVE – Survival and Ventricular Enlargement: CAPRICORN – Carvedilol Post Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction, SOLVD – Studies of Left Ventricular Dysfunction, TRACE – Trandolapril Cardiac Evaluation, UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study, ValHEFT – Valsartan Heart Failure Trial.

*Szczególne wskazania do stosowania poszczególnych klas leków hipotensyjnych są oparte na korzyściach wykazanych w badaniach z oceną klinicznych wyników leczenia (twardych punktów końcowych) lub istniejących wytycznych; dany lek jest w takiej sytuacji podawany zarówno jako element leczenia stanu stanowiącego szczególne wskazanie do jego stosowania, jak i w celu obniżenia ciśnienia tętniczego.

[†]Stany, dla których w próbach klinicznych wykazano korzyści ze stosowania poszczególnych klas leków stosowanych jako element leczenia hipotensyjnego z zamiarem uzyskania docelowego ciśnienia tętniczego w celu zbadania wpływu tego leczenia na jego kliniczne wyniki (twarde punkty końcowe).

Przedrukowane za zgodą z pozycji piśmiennictwa 6. © 2003 American Heart Association.

miażdżycowych, natomiast właściwości przeciwartymiczne wynikają ze zmniejszenia aktywności współczulnej i zwolnienia czynności serca, a także zwiększenia wpływu nerwu błędnego na serce.^{14,15} Biorąc pod uwagę szkodliwy wpływ cukrzycy i nadciśnienia tętniczego na mięsień sercowy, nie należy lekceważyć korzyści z podawania β-adrenolityków, które wykraczają poza samo działanie hipotensyjne.

Postrzegane niepożądane działania metaboliczne β-adrenolityków

Pomimo udowodnionych korzyści ze stosowania β-adrenolityków pod względem obniżania ciśnienia tętniczego oraz zmniejszania chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych w próbach klinicznych, w których uczestniczyli chorzy z jawną klinicznie niewydolnością serca oraz po zawałe mięśnia sercowego,

wielu lekarzy niechętnie przepisuje β-adrenolityki chorym na cukrzycę z nadciśnieniem tętniczym. Niechęć do stosowania tych leków wynika z postrzeganych niekorzystnych metabolicznych skutków ich działania, w tym pogarszania kontroli glikemii, zmniejszania insulino-wrażliwości, nasilania zaburzeń lipidowych oraz maskowania hipoglikemii.^{16,17}

Dostępne dane wskazują jednak na zróżnicowanie działań β-adrenolityków.

Tabela 2. Oparte na dowodach z badań naukowych zalecenia AACE dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego w przypadku współistnienia cukrzycy typu 2

Zalecenie	Najwyższy poziom dowodów
Docelowe ciśnienie tętnicze $\leq 130/80$ mm Hg	2*
Docelowe ciśnienie tętnicze $\leq 125/75$ mm Hg, jeżeli występuje znaczny białkomocz	1*
Inhibitor ACE lub ARB jako lek pierwszego lub drugiego rzutu	1*
Diuretyk tiazydowy jako lek pierwszego lub drugiego rzutu (w małej dawce i w połączeniu z odpowiednią suplementacją potasu lub diuretykiem oszczędzającym potas)	1*
β -adrenolityk (najlepiej lek blokujący zarówno receptory α -, jak i β -adrenergiczne) jako lek drugiego lub trzeciego rzutu	1*
Antagonista wapnia (najlepiej nienależący do grupy pochodnych dihydropirydyny) jako lek drugiego, trzeciego lub czwartego rzutu	1*

AACE – American Association of Clinical Endocrinologists, ACE – enzym konwertujący angiotensynę, ARB – antagonist receptoru angiotensynowego.

W zaleceniach AACE dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego przyjęto następujące kryteria poziomów dowodów: poziom 1 = dobrze kontrolowane, randomizowane próby kliniczne, których wyniki można uogólniać, badania o odpowiedniej mocy statystycznej, dobrze kontrolowane, wieloośrodkowe próby kliniczne, duże metaanalizy, w których dokonano klasyfikacji jakości uwzględnionych badań, jednoznaczne dowody innego rodzaju. Poziom 2 = randomizowane, kontrolowane próby kliniczne, które dostarczyły ograniczonych danych, właściwie przeprowadzone prospektywne badania kohortowe, właściwie przeprowadzone metaanalizy badań kohortowych.

*Zalecenie AACE stopnia A. Ten stopień zaleceń w wytycznych AACE oparty jest na następujących kryteriach: zgodne dowody z wielu właściwie zaprojektowanych, kontrolowanych, randomizowanych prób klinicznych o wystarczającej mocy statystycznej, zgodne dowody z wielu właściwie zaprojektowanych, mających wystarczającą moc statystyczną prób klinicznych z kohortą kontrolną, ≥ 1 jednoznacznie rozstrzygająca publikacja zawierająca dowody poziomu 1, wykazująca znaczną przewagę korzyści nad ryzykiem.

Zaadaptowane za zgodą z pozycji piśmiennictwa 5. © 2006 American Association of Clinical Endocrinologists.

zmieniały się w grupie otrzymującej ARB i antagonistę wapnia. Ponadto, po 12 miesiącach leczenia u ośmiu chorych (4,1%) w grupie leczonej diuretykiem i atenolem rozpoznano nową cukrzycę, w porównaniu z tylko 1 chorym (0,5%) w grupie otrzymującej ARB i antagonistę wapnia ($p=0,030$).²¹

Niekorzystne oddziaływanie metaboliczne atenololu może mieć ujemny wpływ na prewencję incydentów sercowo-naczyniowych.²² Metaanaliza prób klinicznych z użyciem atenololu u chorych na nadciśnienie tętnicze wykazała brak istotnych różnic między atenolem a placebo pod względem zmniejszenia umieralności ogólnej (iloraz szans [OR] 1,01; 95% przedział ufności [PU] 0,89-1,15), z przyczyn sercowo-naczyniowych (OR 0,99; 95% PU 0,83-1,18) oraz częstości występowania zawałów mięśnia sercowego (OR 0,99; 95% PU 0,83-1,19), mimo iż 60% chorych otrzymywało również dodatkowy lek hipotensyjny.¹⁹ Jeszcze bardziej przekonujące dane uzyskano w badaniu Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA), w którym wykazano, że leczenie atenolem wiązało się z istotnie gorszymi wynikami, w tym większą liczbą incydentów i zabiegów sercowo-naczyniowych ($p<0,001$), umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych ($p=0,001$) oraz umieralnością ogólną ($p=0,0247$), a także częstszym rozwojem cukrzycy ($p<0,0001$) w porównaniu z leczeniem antagonistą wapnia amlodypiną. W tym badaniu łącznie 19 257 chorych na nadciśnienie tętnicze leczono przeciętnie przez 5,5 roku.²³

Wykazano natomiast, że β -adrenolityki o działaniu naczyniorozkurczowym (np. nebiwolol i karwedilol) charakteryzują się korzystniejszym profilem metabolicznym, jeżeli chodzi o kontrolę glikemii i parametry lipidowe.^{24,25} Aby ocenić wpływ nebiwololu na parametry metaboliczne, przeprowadzono badanie, w którym 30 chorych na nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemię przypisano losowo do podawania atenololu lub nebiwololu.²⁵ Po 12 tygodniach leczenia tymi β -adrenolitykami na kolejne 12 tygodni leczenia dołączano prawastatynę. Atenolol spowodował istotne zwiększenie stężenia triglicerydów o 19% ($p=0,05$) oraz stężenia lipoproteiny(a) o 30% ($p=0,028$), natomiast nebiwolol nie wywołał istotnych zmian żadnego z tych parametrów. Stężenie glukozy u chorych leczonych nebiwololem pozostało na tym samym poziomie, natomiast insuliny zmniejszyło się o 10%, a insulinooporność zmalała o 20% ($p=0,05$).²⁵ Te parametry nie zmieniły się istotnie

Leki pierwszej generacji (np. propranolol) działają nieswoiście i blokują zarówno receptory β_1 , jak i β_2 -adrenergiczne. Drugiej generacji (np. atenolol i metoprolol) działają wybiórczo na receptory β_1 -adrenergiczne, a trzeciej (np. karwedilol i nebiwolol) przynoszą dodatkowe korzyści. Karwedilol jest nieselektywnym β -adrenolitykiem o działaniu rozszerzającym naczynia, które wynika z blokady receptorów α_1 -adrenergicznych. Nebiwolol jest α_1 -selektywnym β -adrenolitykiem, który również ma właściwości naczyniorozszerzające, wynikające – jak się uważa – ze stymulacji uwalniania tlenu azotu.

Negatywne postrzeganie działania β -adrenolityków u chorych na cukrzycę wynika w wielu przypadkach z doświadczeń ze stosowaniem ich tradycyjnych postaci, tj. leków pierwszej i drugiej generacji. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że nieselektywny propranolol¹⁸ oraz β_1 -selektywne atenolol¹⁹ i metoprolol²⁰ istotnie zmniejszają insulinowrażliwość u chorych na nadciśnienie tętnicze.

Częste błędne poglądy na temat kontroli glikemii i lipidów

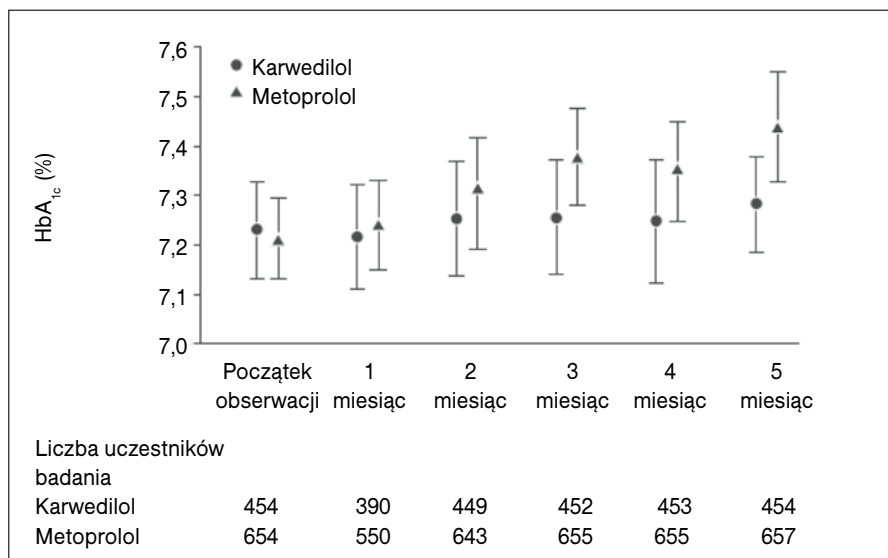
W badaniu Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE) stwierdzono, że leczenie hipotensyjną małą dawką diuretyku (hydrochlorotiazdydu) w połączeniu z atenolem, jeżeli było to konieczne do osiągnięcia odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego, wiązało się z niekorzystnymi skutkami metabolicznymi w porównaniu z leczeniem za pomocą ARB (kandesartanu) łączonego w razie potrzeby z antagonistą wapnia (felodypiną).²¹ Oba schematy leczenia powodowały obniżenie ciśnienia tętniczego, a większość chorych wymagała terapii dwulekowej. W grupie otrzymującej diuretyk i atenolol obserwowano wzrost stężenia insuliny w surowicy i glukozy w osoczu na czczo, a także zwiększenie stosunku stężeń cholesterolu LDL/HDL oraz stosunku stężeń apolipoproteiny B/apolipoproteiny A-I, natomiast te parametry metaboliczne nie

u chorych leczonych atenolem. Nie stwierdzono również istotnych różnic tych parametrów między grupami leczonymi atenolem i nebiwololem z wyjątkiem zmniejszenia insulinooporności (odpowiednio 0 vs -20%, $p=0,05$).²⁵

Unikatową cechą karwedilolu jest wykazane zmniejszenie przez ten lek częstych niekorzystnych skutków metabolicznych związanych ze stosowaniem β -adrenolityków pierwszej i drugiej generacji.^{24,26} Uważa się, że dodatkowa blokada receptorów α_1 -adrenergicznych przez karwedilol, która przeciwdziała skurczowi naczyń, zwiększa dopływ krwi do mięśni szkieletowych, powodując w ten sposób poprawę parametrów metabolicznych.²⁷ Korzystne metaboliczne właściwości karwedilolu wykazano w badaniu porównującym metoprolol z karwedilolem w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych bez cukrzycy, ale ze zmniejszoną insulinoopornością.²⁰ Oba te leki hipotensyjne skutecznie obniżały ciśnienie tętnicze, jednak w wyniku leczenia metoprololem nastąpiło zmniejszenie insulinooporności, natomiast karwedilol zwiększał ją. W grupie leczonej metoprololem zaobserwowano również zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL oraz zwiększenie triglicerydów, natomiast oba te parametry pozostały niezmiennione u leczonych karwedilolem. Te wyniki pozwalają sądzić, że leczenie β -adrenolitykiem, który jest również antagonistą receptorów α_1 -adrenergicznych, korzystnie wpływa na insulinooporność i parametry lipidowe, a więc może być właściwym postępowaniem u chorych z zaburzeniami metabolicznymi.

Wyniki badania Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives (GEMINI) ujawniły istotne różnice w wynikach leczenia między dwoma β -adrenolitykami, karwedilolem oraz winianem metoprololu.²⁶ Wśród 1235 chorych na cukrzycę z nadciśnieniem tętniczym karwedilol spowodował stabilizację wartości hemoglobiny HbA_{1c} (ryc. 3)²⁶ oraz zmniejszenie insulinooporności (mierzonej wskaźnikiem HOMA) i stężenia cholesterolu, natomiast leczenie winianem metoprololu wiązało się z pogorszeniem kontroli glikemii i stężenia cholesterolu. Ponadto, u większej liczby chorych leczonych metoprololem niż karwedilolem przerwano leczenie z powodu pogorszenia kontroli glikemii.

Wyniki badania GEMINI potwierdzają dane uzyskane we wcześniejszych badaniach, w których wykazano niekorzystny wpływ metoprololu na glikemię.²⁸⁻³⁰ W badaniu przeprowadzonym u chorych na nadciśnienie pierwotne stwierdzono, że



Rycina 3. Wartość hemoglobiny A_{1c} (HbA_{1c}) na początku obserwacji oraz po upływie kolejnych miesięcy leczenia w badaniu GEMINI w zmodyfikowanej populacji zakwalifikowanej do leczenia. Zmiana między początkiem obserwacji a 5 miesiącami leczenia (główny oceniany parametr) była istotna statystycznie (średnia różnica [odchylenie standardowe] 0,13% [0,05%], 95% przedział ufności od -0,22 do -0,04%, $p=0,004$). Słupki błędów wskazują odchylenie standardowe od średniej. Przedrukowane za zgodą z pozycji piśmiennictwa 26. © 2004 American Medical Association.

po 6 miesiącach leczenia bursztynian metoprololu podawany raz na dobę nie wpłynął na stężenie glukozy w osoczu na czczo, ale spowodował wzrost wartości HbA_{1c} o 5% w porównaniu z wartościami wyjściowymi ($p=0,04$).²⁸ Jest to istotny wynik, ponieważ zmniejszenie wartości HbA_{1c} załedwie o 0,1% wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 12% w kohorcie z Norfolk, obserwowanej w ramach badania European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.²⁹ Również w innych badaniach stwierdzono, że każde zmniejszenie wartości HbA_{1c} o 1% powodowało istotne zmniejszenie ryzyka zgonu, niewydolności serca i zawału mięśnia sercowego u chorych na cukrzycę z nadciśnieniem tętniczym.^{30,31}

W późniejszej subanalizie przeprowadzonej w ramach badania GEMINI wykazano, że między leczeniem karwedilolem a winianem metoprololu wystąpiły istotne statystycznie różnice w skalach objawów cukrzycy.³² Zmniejszenie wyniku w skali Diabetes Symptom Checklist wskazuje na poprawę objawową. W porównaniu z początkiem obserwacji, a także podawaniem winianu metoprololu, leczenie karwedilolem wiązało się z poprawą w sumarycznej skali objawów klinicznych (odpowiednio -0,08 [$p=0,008$] oraz -0,08 [$p=0,02$]), skali dotyczącej hipoglikemii (odpowiednio -0,12 [$p=0,013$] oraz -0,12 [$p=0,02$]) oraz w skali dotyczącej hiperglikemii (odpowiednio -0,2 [$p=0,0001$] oraz -0,16 [$p=0,005$]). Leczenie winianem me-

toprololu nie spowodowało istotnej poprawy tych parametrów, natomiast wiązało się z istotnie gorszym wynikiem w skali psychologicznego zmęczenia w porównaniu z wartościami na początku obserwacji (+0,15 [$p=0,006$]).³²

Częste błędne poglądy na temat mikroalbuminurii

Mikroalbuminuria, definiowana jako stosunek stężeń albumin:kreatyniny w moczu wynoszący 30-300 mg/g, jest często pierwszym klinicznym objawem dysfunkcji nerek u chorych na cukrzycę, a także uznanym wskaźnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego oraz zwiększonej chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych. W subanalizie przeprowadzonej w ramach badania GEMINI wykazano, że leczenie karwedilolem korzystniej wpływało na mikroalbuminurię niż leczenie winianem metoprololu.³³ W badaniu GEMINI mikroalbuminuria występowała u 25% chorych. Leczenie karwedilolem spowodowało względne zmniejszenie stosunku stężeń albumin:kreatyniny w moczu o 16% (95% PU 6-25%, $p=0,003$), a ponadto wśród chorych z normoalbuminurią (stosunek stężeń albumin:kreatyniny w moczu <30 mg/g) progresja do mikroalbuminurii nastąpiła u istotnie mniejszej liczby chorych leczonych karwedilolem w porównaniu z grupą otrzymującą winian metoprololu (6,6 vs 11,1%; OR 0,53; 95% PU 0,30-0,93, $p=0,03$).³³

Częste błędne poglądy na temat hipoglikemii

Hipoglikemia jest poważnym stanem, który może prowadzić do splątania i nieracjonalnych zachowań, w najcięższej postaci do śpiączki, drgawek, a nawet nagłego zgonu.³⁴ Beta-adrenolityki mogłyby teoretycznie zwiększać ryzyko ciężkiej hipoglikemii przez maskowanie adrenergicznych objawów ostrzegających przed hipoglikemią, takich jak osłabienie, drżenie, wzmożona potliwość, bledność powłok i kołatanie serca.³⁵ Dane kliniczne wskazują na możliwy związek między niektórymi lekami hipotensyjnymi a hipoglikemią.³⁶

W badaniu kliniczno-kontrolnym, w którym wykorzystano dane z programu Medicaid 1993, oceniono względne ryzyko hipoglikemii w kohorcie chorych leczonych z powodu cukrzycy.³⁶ Kohortę oceniano w badaniu podzielono na tych, u których lekarz odnotował hipoglikemię (na podstawie kodów klasyfikacji ICD-9), oraz grupę kontrolną chorych na cukrzycę bez hipoglikemii. W obu grupach oceniano ekspozycję na poszczególne leki hipotensyjne, w tym inhibitory ACE, β -adrenolityki i diuretyki. Głównym wnioskiem z badania było, że chociaż stosowanie inhibitorów ACE jako klasy nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii, to jednak stwierdzono istotnie zwiększone ryzyko związane ze stosowaniem enalaprilu (OR 2,7, 95% PU 1,2-5,7). Brak efektu klasy w odniesieniu do wpływu inhibitorów ACE na występowanie hipoglikemii oraz wybiórczy związek między stosowaniem enalaprilu a ryzykiem hipoglikemii były zgodne z wcześniejszymi doniesieniami.³⁷⁻⁴⁰ Stosowanie β -adrenolityków nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii ani u chorych leczonych insuliną, ani u przyjmujących pochodne sulfonilomocznika.

Autorzy dokładnego przeglądu piśmiennictwa doszli do wniosku, że chociaż niekorzystny wpływ β_1 -selektywnych adrenolityków na metabolizm glukozy jest znany, to nie ma dowodów nakazujących rezygnowanie ze stosowania β_1 -selektywnych adrenolityków u chorych na cukrzycę, ponieważ te leki nie wiążą się ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej hipoglikemii.⁴¹

Ta kwestia jest szczególnie ważna ze względu na groźne dla życia konsekwencje hipoglikemii. Hipoglikemia wywołuje wydłużenie skorygowanego odstępu QT (QTc) w elektrokardiogramie, które może odgrywać rolę patogenetyczną w występowaniu nagłych zgonów. W doniesieniach kazuistycznych podkreślano występowanie nagłych zgonów w nocy wśród młodych chorych na cukrzycę typu 1.⁴²⁻⁴⁶

Wyrażano pogląd, że chorzy na cukrzycę typu 1 z neuropatią autonomiczną ser-

ca są bardziej zagrożeni nagłym zgonem.⁴⁷ W badaniu, w którym posłużono się eksperymentalnym modelem hipoglikemii w celu zbadania tego przypuszczenia u 28 chorych na neuropatię autonomiczną serca lub bez niej, uzyskano dane pozwalające odrzucić tę hipotezę.⁴⁸ U chorych na neuropatię autonomiczną serca obserwowano na ogół najmniejsze wydłużenie QTc, a więc można sądzić, że neuropatia nie jest ważnym czynnikiem ryzyka nagłych zgonów spowodowanych hipoglikemią. W późniejszym badaniu u 8 chorych na cukrzycę, u których wykazano wydłużenie QTc podczas eksperymentalnej hipoglikemii, stwierdzono, że β -adrenolityk atenolol istotnie zmniejszał wydłużenie QTc wywołane hipoglikemią.⁴⁹

Hipoglikemia jest częstym zjawiskiem w cukrzycy typu 1, a prawdopodobieństwo jej wystąpienia zwiększa się u chorych ze ściślejszą kontrolą glikemii. Potencjalna rola β -adrenolityków w prewencji nagłych zgonów chorych na cukrzycę zasługuje na dalsze badania.

Częste błędne poglądy na temat przyrostu masy ciała

Stosowanie β -adrenolityków wiąże się zasadniczo z przyrostem masy ciała, który z kolei powoduje zmniejszenie insulino-wrażliwości. Przyrost masy ciała nie jest jednak działaniem właściwym całej klasie β -adrenolityków. Analiza danych z badania GEMINI wykazała istotną statystycznie różnicę przyrostu masy ciała między chorymi leczonymi karwedilolem lub metoprololem.⁴⁹ W porównaniu z początkiem obserwacji u chorych przyjmujących metoprolol nastąpił istotny przyrost masy ciała (o $1,2 \pm 0,16$ kg, $p < 0,001$), natomiast nie stwierdzono tego u chorych otrzymujących karwedilol (+ $0,17 \pm 0,19$ kg, $p = 0,36$). W porównaniu z chorymi leczonymi metoprololem u leczonych karwedilolem rzadziej obserwowano przyrost masy ciała (44 vs 35%, $p = 0,005$) oraz rzadziej ten przyrost przekraczał 7% (1,1 vs 4,5%, $p = 0,006$).⁴⁹

Postępowanie zgodnie z wytycznymi

W obecnych standardach American Diabetes Association (ADA) dotyczących leczenia chorych na cukrzycę stosuje się skrót mnemotechniczny (ABC), który ma przypominać lekarzom i chorym o trzech parametrach klinicznych – HbA_{1c}, ciśnieniu tętniczym i cholesterolu – które wymagają uwzględnienia w celu minimalizacji występowania naczyniowych powikłań cukrzycy, w tym zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu i choroby naczyń obwodowych.⁵⁰

Pomimo wytycznych kontrola tych parametrów w warunkach rutynowej praktyki klinicznej jest niewystarczająca. Dane uzyskane w badaniu National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) w latach 1999-2002 wskazują, że optymalną kontrolę glikemii (wartość HbA_{1c} < 7%) osiągnęło 44% chorych na cukrzycę.⁵¹ Ponadto, jak wynika z badania NHANES 2003-2004, jedynie 35% chorych na cukrzycę osiągnęło zalecane docelowe ciśnienie tętnicze (<130/80 mm Hg).⁵² Kontrola ciśnienia tętniczego u chorych na nadciśnienie pierwotne jest zasadniczo niedostateczna. Wśród dorosłych z nadciśnieniem tętniczym 76% zdaje sobie sprawę z jego występowania, 65% otrzymuje leki hipotensyjne, a 37% osiągnęło docelowe ciśnienie tętnicze.⁵³

Naturalną konsekwencją stosowania u chorych na cukrzycę leczenia zalecanego w wytycznych jest politerapia.⁵⁴ W celu skorygowania nieprawidłowo zwiększonego stężenia glukozy we krwi u chorych na cukrzycę często konieczne są różne kombinacje leków hipoglikemizujących, w tym insuliny oraz leków zwiększających wytwarzanie insuliny, zmniejszających wytwarzanie glukozy w wątrobie lub zmniejszających wchłanianie węglowodanów w przewodzie pokarmowym. Ponadto w zaleceniach dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego zwraca się uwagę na to, że większość chorych, a zwłaszcza tych ze współistniejącą cukrzycą, wymaga stosowania kombinacji leków hipotensyjnych z różnych klas w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego (<130/80 mm Hg). W Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) stwierdzono, że ponad 40% chorych wymagało wielu leków (dołączanych do inhibitora ACE, antagonisty wapnia lub diuretyku) w celu uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego.⁵⁵

Częstym stanem współistniejącym u chorych na cukrzycę z nadciśnieniem tętniczym jest również hiperlipidemia. W badaniu obejmującym 371 221 chorych leczonych ambulatoryjnie w sześciu ośrodkach medycznych Veterans Health Administration stwierdzono, że u 30,7% występowały nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe, a u 66,3% jednocześnie nadciśnienie, zaburzenia lipidowe i cukrzyca.⁵⁶ Jeżeli modyfikacja stylu życia nie pozwalała na osiągnięcie optymalnej kontroli parametrów lipidowych, można przepisać statynę lub fibrat.⁵⁷ Występowanie innych chorób współistniejących (np. choroby nerek lub choroby niedokrwiennej serca) dodatkowo zwiększa liczbę leków niezbędnych do uzyskania optymalnej kontroli wszystkich chorób.

Oprócz złożoności schematów leczenia czynnikami, które mogą niekorzystnie wpływać na przestrzeganie przez chorych zaleceń dotyczących przepisanej terapii, są objawy niepożądane, niewygoda związana z koniecznością przyjmowania leków oraz niedoceniając korzyści z leczenia bezobjawowego stanu (np. nadciśnienia tętniczego). Pewną rolę w suboptymalnym leczeniu chorób może również odgrywać niechęć lekarzy do przepisywania leków zalecanych w wytycznych.

W badaniu przeprowadzonym na szczeblu podstawowej opieki zdrowotnej, które objęło 128 chorych na cukrzycę, uczestnicy podawali, że w ciągu tygodnia poprzedzającego badanie przyjmowali średnio cztery leki związane z cukrzycą oraz łącznie średnio sześć różnych leków w powodu cukrzycy i stanów współistniejących, w tym leki stosowane w kontroli glikemii (87%), nadciśnienia tętniczego (80%) i zaburzeń lipidowych (57%).⁵⁴ Pomimo dobrego przestrzegania zaleceń dotyczących leków związanych z cukrzycą stopień przestrzegania zaleceń w odniesieniu do innych leków był w ciągu poprzedniego tygodnia suboptymalny. Najczęstszymi przyczynami nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych były objawy niepożądane (58%) oraz zapomnienie o konieczności przyjęcia wszystkich leków (23%). Warto zauważyć, że tylko 23% chorych zgłosiło lekarzom występowanie objawów niepożądanych. Nie jest zaskakujące, że podawany przez chorych stopień przestrzegania zaleceń w odniesieniu do leków, które wywoływały objawy niepożądane, był istotnie mniejszy (5,4 vs 6,9 dnia w ciągu 7 dni, $p < 0,001$). Chorzy, którzy negatywnie postrzegali doraźne i przyszłe korzyści z przyjmowania przepisanych leków, także podawali mniejszy stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych w ciągu 7 dni ($p < 0,001$).

Działania niepożądane leków hipotensyjnych różnią się w zależności od klasy leków.⁵⁸ W badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród chorych przyjmujących leki hipotensyjne, leczonych przez lekarzy ogólnych, porównanie częstości występowania objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych leków z uśrednionymi częstościami występowania tych samych objawów podczas stosowania pozostałych klas leków wykazało, że stosowanie inhibitorów ACE wiązało się z najczęstszym występowaniem suchego kaszlu (28 vs 8%, $p < 0,001$), antagonistów wapnia z najczęstszym występowaniem obrzęków obwodowych (22 vs 12%, $p < 0,001$), a β -adrenolityków z najczęstszym występowaniem dysfunkcji seksualnej (17 vs 10%, $p < 0,01$).⁵⁹

Występowanie objawów niepożądanych może prowadzić do nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych przez chorych i niekorzystnie wpływać na kliniczne wyniki leczenia. W przypadku nieregularnego przyjmowania leków o krótkim czasie działania, dawkowanych kilka razy na dobę, kontrola ciśnienia tętniczego może być zagrożona. Ponowne wprowadzanie leków po okresie ich niestalego stosowania może prowadzić do nasilonych objawów niepożądanych.⁶⁰

Upraszczenie schematów leczenia przez stosowanie leków dawkowanych raz na dobę i preparatów złożonych może poprawiać przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez chorych. Przegląd badań, w których mierzono przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, potwierdził, że jest ono odwrotnie proporcjonalne do liczby dawek leku przyjmowanych w ciągu doby. Prostsze schematy leczenia, które wiązały się z mniejszą liczbą dawek przyjmowanych w ciągu doby, prowadziły do lepszego przestrzegania zaleceń terapeutycznych i wykazano to dla różnych klas terapeutycznych.⁶¹ Stopień przestrzegania zaleceń jest większy u chorych przyjmujących leki raz na dobę (79%) niż u otrzymujących leki wymagające przyjmowania kilka razy w ciągu doby (69% w przypadku dawkowania leku dwa razy dziennie, 65% jeśli trzy razy dziennie oraz 51% w przypadku dawkowania cztery razy dziennie). Nie powinno zaskakiwać, że jedną z najczęściej podawanych przyczyn nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych jest zapomnienie o konieczności przyjęcia leku (zgłaszane przez 30%).^{62,63}

Innym problemem, który może mieć niekorzystne następstwa, jest niechęć chorych do informowania lekarzy o pominiętych dawkach.⁶⁴ W rezultacie lekarze mogą zwiększać dawki leków lub dołączać nowe u chorych z niedostateczną odpowiedzią na leczenie, która w rzeczywistości jest skutkiem nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych i nieprzyjmowania przepisanych leków. Lekarze muszą zajmować w tej kwestii aktywną postawę i podkreślać znaczenie, jakie dla krótko- i długoterminowych korzyści ma przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, a nie czekać, aż chorzy sami będą zgłaszać problemy dotyczące leczenia.

Zła kontrola nadciśnienia zarówno u chorych na cukrzycę, jak i bez cukrzycy może również odzwierciedlać niedostateczne przepisywanie leków o wartości udowodnionej w badaniach naukowych w celu kontroli chorób współistniejących. W retrospektywnym badaniu kohortowym obejmującym 3998 chorych na cukrzycę z chorobą niedokrwienną serca tylko nieco ponad 80% otrzymywało dwa leki kardio- i protekcyjne (inhibitor ACE, β -adrenolityk,

statyna) mimo częstego występowania chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze (u 90%), hiperlipidemia (>80%), niewydolność serca (>34%) lub przebyty zawał mięśnia sercowego (u około 50%).⁶⁵ Jeszcze mniej chorych (<40%) otrzymywało leki ze wszystkich tych trzech klas, mających udokumentowaną wartość jako leczenie ratujące życie. Nic więc dziwnego, że u mniej niż 50% z tych chorych uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego lub wartość HbA_{1c}, niezależnie od tego, czy chorzy przestrzegali zaleceń terapeutycznych, czy też nie.

Rola β -adrenolityków w leczeniu chorych na cukrzycę ze współistniejącymi chorobami

Właściwy wybór schematu leczenia odgrywa zasadniczą rolę w optymalizacji klinicznych wyników leczenia oraz jakości życia chorych. U chorych na cukrzycę, którzy przeżyli zawał mięśnia sercowego lub u których współistnieje nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca bądź choroba wieńcowa, zwiększone ryzyko chorobowości i umieralności jest realnym zagrożeniem, któremu należy przeciwdziałać przez odpowiednie leczenie, obejmujące podawanie leków ratujących życie o wartości potwierdzonej dowodami z badań naukowych. Beta-adrenolityki są wskazane nie tylko u chorych na nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca lub po zawale mięśnia sercowego, ale także w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę. Ponieważ nadciśnienie tętnicze bardzo często występuje u chorych na cukrzycę, lekarze muszą zwracać uwagę na to, aby przepisywać taki β -adrenolityk, który nie będzie nadmiernie komplikował dotychczasowego schematu leczenia, a jednocześnie charakteryzował się najkorzystniejszym profilem objawów niepożądanych, aby zminimalizować problem nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych.

Preparat fosforanu karwedilolu o przedłużonym uwalnianiu (karwedilol CR), podawany raz na dobę, umożliwia nowe podejście do leczenia, które może ułatwić przewyciężenie przeszkód utrudniających przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. W badaniu GEMINI wykazano, że karwedilol skutecznie obniża ciśnienie tętnicze, a jednocześnie korzystniej działa na metabolizm w porównaniu z metoprololem.²⁶ Wykazano również skuteczność karwedilolu CR, który istotnie obniżał ciśnienie tętnicze w podwójnie ślepej, randomizowanej próbie klinicznej z udziałem 338 chorych.⁶⁶ W momencie zakończenia badania wszystkie trzy oce-

niane dawki karwedilolu CR spowodowały istotne zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w porównaniu z placebo (ryc. 4).⁴⁴ W grupach otrzymujących placebo lub karwedilol CR obserwowano podobną częstość objawów niepożądanych, takich jak bóle głowy, zmęczenie, zawroty głowy i zaburzenia wzroku.^{66,67} Wygoda dawkowania leku raz na dobę w połączeniu z rzadszym występowaniem objawów niepożądanych to zasadnicze elementy strategii mającej na celu poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez chorych na nadciśnienie tętnicze i cukrzycę.

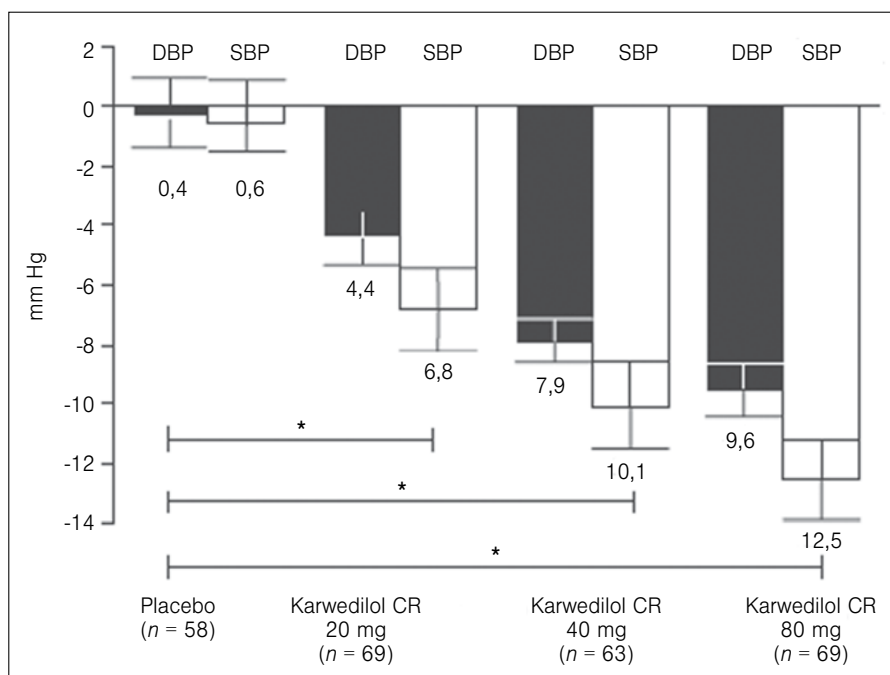
Podsumowanie

Rozpowszechnienie cukrzycy w Stanach Zjednoczonych zwiększa się, co wynika ze starzenia się populacji, malejącej aktywności fizycznej oraz narastania problemu otyłości. Przewiduje się, że w ciągu następnych 25 lat podwoi się liczba chorych na cukrzycę.⁶⁸ Cukrzyca i nadciśnienie tętnicze często współwystępują, a oba te stany występują obecnie u >3 milionów dorosłych w Stanach Zjednoczonych.² Nadciśnienie u chorych na cukrzycę musi być leczone agresywnie, aby zmniejszyć ryzyko chorobowości i umieralności związanej z powikłaniami makro- i mikronaczyniowymi.

Ze względu na duże ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę docelowe ciśnienie tętnicze w tej grupie jest niższe (<130/80 mm Hg) niż u chorych bez cukrzycy. W krajowych wytycznych zaleca się β -adrenolityki jako jedne z preferowanych leków w celu kontroli ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę.^{5,6} Jeżeli do uzyskania docelowego ciśnienia tętniczego konieczne jest stosowanie więcej niż jednego leku, kombinacje leków hipotensyjnych z różnych klas (np. β -adrenolityk oraz inhibitor ACE lub diuretyk) zapewniają komplementarne działanie.

Konieczność stosowania wielu leków w celu skutecznego leczenia chorych na cukrzycę z nadciśnieniem tętniczym powoduje, że właściwy wybór schematu leczenia łączącego dobrą tolerancję z prostotą dawkowania ma zasadnicze znaczenie dla maksymalizacji korzystnych wyników leczenia w tej populacji dużego ryzyka. W przeciwieństwie do tradycyjnych β -adrenolityków leki z tej grupy wykazujące dodatkowe działanie naczyniorozkurczowe charakteryzują się dobrą tolerancją i profilem metabolicznym, a zarazem zapewniają skuteczną kontrolę ciśnienia tętniczego.

Clinical Diabetes, Vol. 27, No. 1, 2009, p. 36.
Reexamining Misconceptions About β -Blockers in Patients With Diabetes.



Rycina 4. Wpływ placebo i karwedilolu o przedłużonym uwalnianiu (CR) na średnie skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze w ciągu całej doby w pomiarze ambulatoryjnym u chorych na nadciśnienie tętnicze po 6 tygodniach leczenia. Przedstawiono wartości średnie \pm błąd standardowy (SE). Wnioski dotyczące ciśnienia skurczowego są oparte na analizie przeprowadzonej *ad hoc*. * $p \leq 0,001$ w teście trendu w zależności od dawki dla zmiany średniego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w stosunku do początku obserwacji pod wpływem wszystkich dawek karwedilolu CR w porównaniu z placebo. DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze. Przedrukowane za zgodą z pozycji piśmiennictwa 66.

Piśmiennictwo

- Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenland K, Haase N, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell CJ, Roger V, Rumsfeld J, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smolter S, Hong Y: Heart disease and stroke statistics—2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 115:e69–e171, 2007
- Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P: Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 26 (Suppl. 1):S80–S82, 2003
- Makrilakis K, Bakris G: Diabetic hypertensive patients: improving their prognosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 31 (Suppl. 2):S34–S40, 1998
- National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Hypertension in Diabetes. *Hypertension* 23:145–158; discussion 159–160, 1994
- AAACE Hypertension Task Force: American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Hypertension. *Endocr Pract* 12:193–222, 2006
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42:1206–1252, 2003
- U.K. Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317:703–713, 1998
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension

- Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351:1755–1762, 1998
- U.K. Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837–853, 1998
- 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 III). *JAMA* 285:2486–2497, 2001
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson IW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B: ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation. Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 112:e154–e235, 2005
- Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel G, Davis BR, Frost PH, Gonzalez N, Guthrie G, Oberman A, Rutan GH, Stamler J: Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension: Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 276:1886–1892, 1996

- 13 Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R: Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 340:677–684, 1999
- 14 Fonarow GC: Role of in-hospital initiation of carvedilol to improve treatment rates and clinical outcomes. *Am J Cardiol* 93:77B–81B, 2004
- 15 Tse WY, Kendall M: Is there a role for beta-blockers in hypertensive diabetic patients? *Diabet Med* 11:137–144, 1994
- 16 Bell DS: Optimizing treatment of diabetes and cardiovascular disease with combined alpha,beta-blockade. *Curr Med Res Opin* 21:1191–1200, 2005
- 17 Ekblom T, Dahlöf B, Hansson L, Lindholm LH, Schersten B, Wester PO: Antihypertensive efficacy and side effects of three beta-blockers and a diuretic in elderly hypertensives: a report from the STOP-Hypertension study. *J Hypertens* 10:1525–1530, 1992
- 18 Lithell HO: Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care* 14:203–209, 1991
- 19 Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH: Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 364:1684–1689, 2004
- 20 Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, Agrawal B, Augustin HJ, Dietze GJ: Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol/metoprolol study. *J Hypertens* 14:489–494, 1996
- 21 Lindholm LH, Persson M, Alapouic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O: Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 21:1563–1574, 2003
- 22 Sarafidis PA, Bakris GL: Do the metabolic effects of beta blockers make them leading or supporting antihypertensive agents in the treatment of hypertension? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 8:351–356; quiz 357–358, 2006
- 23 Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J: 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* 366:895–906, 2005
- 24 Messerli FH, Grossman E: Beta-blockers in hypertension: is carvedilol different? *Am J Cardiol* 93:7B–12B, 2004
- 25 Rizos E, Bairaktari E, Kostoula A, Hasiotis G, Achimastos A, Ganotakis E, Elisaf M, Mikhailidis DP: The combination of nebivolol plus pravastatin is associated with a more beneficial metabolic profile compared to that of atenolol plus pravastatin in hypertensive patients with dyslipidemia: a pilot study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 8:127–134, 2003
- 26 Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS: Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 292:2227–2236, 2004
- 27 Reaven GM, Lithell H, Landsberg L: Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 334:374–381, 1996
- 28 Haenni A, Lithell H: Treatment with a beta-blocker with beta 2-agonism improves glucose and lipid metabolism in essential hypertension. *Metabolism* 43:455–461, 1994
- 29 Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, Day N: Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 322:15–18, 2001
- 30 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405–412, 2000
- 31 Colagiuri S, Cull CA, Holman RR: Are lower fasting plasma glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes? UKPDS 61. *Diabetes Care* 25:1410–1417, 2002
- 32 McGill JB, Bakris GL, Fonseca V, Raskin P, Messerli FH, Phillips RA, Katholi RE, Wright JT Jr, Iyengar M, Anderson KM, Lukas MA, Dalal MR, Bell DS: Beta-blocker use and diabetes symptom score: results from the GEMINI study. *Diabetes Obes Metab* 9:408–417, 2007
- 33 Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli F, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr, Waterhouse B, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS: Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertension* 46:1309–1315, 2005
- 34 DCCT Research Group: Adverse events and their association with treatment regimens in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 18:1415–1427, 1995
- 35 Barnett AH, Leslie D, Watkins PJ: Can insulin-treated diabetics be given beta-adrenergic blocking drugs? *BMJ* 280:976–978, 1980
- 36 Thamer M, Ray NF, Taylor T: Association between antihypertensive drug use and hypoglycemia: a case-control study of diabetic users of insulin or sulfonylureas. *Clin Ther* 21:1387–1400, 1999
- 37 Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR: Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *JAMA* 278:40–43, 1997
- 38 Herings RM, de Boer A, Stricker BH, Leufkens HG, Porsius A: Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet* 345:1195–1198, 1995
- 39 McMurray J, Fraser DM: Captopril, enalapril, and blood glucose [Letter]. *Lancet* 1:1035, 1986
- 40 Arauz-Pacheco C, Ramirez LC, Rios JM, Raskin P: Hypoglycemia induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with non-insulin-dependent diabetes receiving sulfonylurea therapy. *Am J Med* 89:811–813, 1990
- 41 Sawicki PT, Siebenhofer A: Beta-blocker treatment in diabetes mellitus. *J Intern Med* 250:11–17, 2001
- 42 Borch-Johnsen K, Helweg-Larsen K: Sudden death and human insulin: is there a link? *Diabet Med* 10:255–259, 1993
- 43 Sartor G, Dahlquist G: Short-term mortality in childhood onset insulin-dependent diabetes mellitus: a high frequency of unexpected deaths in bed. *Diabet Med* 12:607–611, 1995
- 44 Tattersall RB, Gill GV: Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 8:49–58, 1991
- 45 Thordarson H, Sovik O: Dead in bed syndrome in young diabetic patients in Norway. *Diabet Med* 12:782–787, 1995
- 46 Ziegler D: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 10:339–383, 1994
- 47 Lee SP, Yeoh L, Harris ND, Davies CM, Robinson RT, Leathard A, Newman C, Macdonald IA, Heller SR: Influence of autonomic neuropathy on QTc interval lengthening during hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes* 53:1535–1542, 2004
- 48 Lee SP, Harris ND, Robinson RT, Davies C, Ireland N, Macdonald IA, Heller SR: Effect of atenolol on QTc interval lengthening during hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia* 48:1269–1272, 2005
- 49 Messerli FH, Bell DS, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr, Bangalore S, Holdbrook FK, Lukas MA, Anderson KM, Bakris GL: Body weight changes with beta-blocker use: results from GEMINI. *Am J Med* 120:610–615, 2007
- 50 American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2008. *Diabetes Care* 31 (Suppl. 1): S12–S54, 2008
- 51 Saydah S, Cowie C, Eberhardt MS, De Rekeneire N, Narayan KM: Race and ethnic differences in glycemic control among adults with diagnosed diabetes in the United States. *Ethn Dis* 17:529–535, 2007
- 52 Wong ND, Lopez VA, L'Italien G, Chen R, Kline SE, Franklin SS: Inadequate control of hypertension in US adults with cardiovascular disease comorbidities in 2003–2004. *Arch Intern Med* 167:2431–2436, 2007
- 53 Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS: Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004. *Hypertension* 49:69–75, 2007
- 54 Grant RW, Devita NG, Singer DE, Meigs JB: Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26:1408–1412, 2003
- 55 ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 288:2981–2997, 2002
- 56 Johnson ML, Pietz K, Battleman DS, Beyth RJ: Prevalence of comorbid hypertension and dyslipidemia and associated cardiovascular disease. *Am J Manag Care* 10:926–932, 2004
- 57 Steiner G: A new perspective in the treatment of dyslipidemia: can fenofibrate offer unique benefits in the treatment of type 2 diabetes mellitus? *Treat Endocrinol* 4:311–317, 2005
- 58 Munger MA, Van Tassel BW, LaFleur J: Medication nonadherence: an unrecognized cardiovascular risk factor [article online]. *MedGenMed* 9:58, 2007. Available from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=18092064>. Accessed 11 December 2008
- 59 Borrield NJ: Patients' experiences of antihypertensive drugs in routine use: results of a Danish general practice survey. *Blood Press Suppl* 1:23–25, 1997
- 60 Leenen FH: Intermittent blood pressure control: potential consequences for outcome. *Can J Cardiol* 15:13C–18C, 1999
- 61 Claxton AJ, Cramer J, Pierce C: A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 23:1296–1310, 2001
- 62 Lasater M: The effect of a nurse-managed CHF clinic on patient readmission and length of stay. *Home Healthc Nurse* 14:351–356, 1996
- 63 Ni H, Nauman D, Burgess D, Wise K, Crispell K, Hershberger RE: Factors influencing knowledge of and adherence to self-care among patients with heart failure. *Arch Intern Med* 159:1613–1619, 1999
- 64 Kogut SJ, Andrade SE, Willey C, Larrat EP: Nonadherence as a predictor of antidiabetic drug therapy intensification (augmentation). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 13:591–598, 2004
- 65 Ho PM, Magid DJ, Masoudi FA, McClure DL, Rumsfeld JS: Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease [article online]. *BMC Cardiovasc Disord* 6:48, 2006. Available from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=17173679>. Accessed 11 December 2008
- 66 Weber MA, Sica DA, Tarka EA, Iyengar M, Fleck R, Bakris GL: Controlled-release carvedilol in the treatment of essential hypertension. *Am J Cardiol* 98:32L–38L, 2006
- 67 Weber MA, Bakris GL, Tarka EA, Iyengar M, Fleck R, Sica DA: Efficacy of a once-daily formulation of carvedilol for the treatment of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 8:840–849, 2006
- 68 Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27:1047–1053, 2004

Janet B. McGill, MD, jest profesorem nadzwyczajnym medycyny w Washington University School of Medicine oraz jednym z dyrektorów Prevention and Control Core of the Diabetes Research and Training Center w Washington University, St. Louis, Mo.

Ujawienie potencjalnych konfliktów interesów: Instytucja, w której pracuje dr McGill, otrzymywała fundusze na badania naukowe, a ona sama honoraria od firmy GlaxoSmithKline, która produkuje β-adrenolityki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego.