

Efekty metaboliczne leczenia karwedilolem vs. metoprololem u pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem tętniczym — randomizowane badanie GEMINI

Charakterystyka badania GEMINI

Opracowano na podstawie: Barkis G., Fonseca V., Katholi R. i wsp. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. JAMA 2004; 292: 2227–2236.

Cel badania

Pacjenci, u których nadciśnienie tętnicze współistnieje z cukrzycą, należą do populacji charakteryzującej się szczególnie wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Jednocześnie na podstawie badań populacyjnych uzyskano słabe wyniki skuteczności leczenia hipotensyjnego, również w społeczeństwach wysoko uprzemysłowionych. Także leczenie cukrzycy w ujęciu populacyjnym jest mało efektywne. Według *National Health And Nutrition Examination Survey IV* (NHANES) zaledwie u 37% dorosłych chorych na cukrzycę udaje się uzyskać rekomendowane stężenie hemoglobiny glikowanej. Leki β -adrenolityczne, powszechnie stosowane w terapii hipotensyjnej mogą być, według obowiązujących wytycznych *European Society of Cardiology*, lekami pierwszego rzutu. Niestety, w przeciwieństwie do niektórych grup leków hipotensyjnych, takich jak na przykład inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub antagonistów receptorów angiotensyny, β -adrenolityki mogą negatywnie wpływać na tolerancję glukozy, co może powodować problemy w kontroli metabolicznej cukrzycy lub zwiększenie ryzyka wystąpienia tej choroby.

Celem badania GEMINI (*Comparing the Glycemic Effects of Carvedilol and Metoprolol in Hypertensive Patients With Diabetes*) było porównanie efektów metabolicznych dwóch β -adrenolityków, karwedilolu

i metoprololu, w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 leczonych inhibitorem ACE lub antagonistą receptorów angiotensyny.

Metodyka badania

Do badania włączono 1235 chorych w wieku 36–85 lat, z udokumentowanym nadciśnieniem tętniczym łagodnym lub umiarkowanym oraz cukrzycą typu 2. Każdy z pacjentów musiał stosować w ramach leczenia hipotensyjnego lek z grupy inhibitorów ACE lub antagonistów receptorów angiotensyny. Pozostałe leki hipotensyjne stosowane do tej pory zostały wyłączone z terapii w okresie 2–4 tygodni przed rozpoczęciem badania. Po tym czasie (*washout period*) kryteriami włączenia do badania były: skurczowe ciśnienie tętnicze powyżej 130 mm Hg i jednocześnie poniżej 180 mm Hg, rozkurczowe ciśnienie tętnicze powyżej 80 mm Hg i poniżej 109 mm Hg oraz stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) w zakresie 6,5–8,51%. Pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu randomizowano do grupy leczonej karwedilolem dwa razy dziennie w dawce początkowej 6,25 mg zwiększanej maksymalnie do 25 mg lub grupy leczonej metoprololem dwa razy dziennie w dawce początkowej 50 mg zwiększanej maksymalnie do 200 mg. Docelowe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego wynosiły: 135 mm Hg lub mniej dla chorych z wyjściowym ciśnieniem 140–179 mm Hg

oraz 130 mm Hg lub mniej dla chorych z wyjściowym ciśnieniem 130–140 mm Hg. Docelowe wartości ciśnienia rozkurczowego wynosiły: 85 mm Hg lub mniej dla chorych z wyjściowym ciśnieniem 90–109 mm Hg oraz 80 mm Hg lub mniej dla chorych z wyjściowym ciśnieniem 80–90 mm Hg. Po osiągnięciu docelowych wartości ciśnienia chorych obserwowano przez kolejnych 5 miesięcy. Pierwotnym punktem końcowym badania była ocena zmiany stężenia HbA_{1C}. Wtórnymi punktami końcowymi była ocena zmiany stężenia HbA_{1C} w poszczególnych grupach chorych, skuteczność kontroli skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz ocena stężenia glukozy na czczo i insulinooporności przy użyciu *Homeostasis Model Assesment — Insulin Resistance (HOMA-IR)*.

Wyniki

Wyjściowe wartości ciśnienia tętniczego były w obydwu badanych grupach analogiczne i zmniejszyły się pod koniec badania o 17,9% w grupie leczonej karwedilolem i 16,9% w grupie leczonej metoprololem. Pierwotny punkt końcowy badania, czyli średnia różnica między karwedilolem a metoprololem w odniesieniu do zmiany stężenia HbA_{1C} w porównaniu z wartościami wyjściowymi, wynosiła 0,12% dla analizy zgodnej z intencją leczenia i 0,13% dla modyfikowanej analizy zgodnej z intencją leczenia ($p = 0,004$).

W przypadku wtórnych punktów końcowych badania terapia karwedilolem nie spowodowała zmiany stężenia HbA_{1C}, podczas gdy metoprolol powodował jego wzrost o 0,15% ($p < 0,001$). Wzrost mikroalbuminurii wystąpił istotnie rzadziej w grupie leczonej karwedilolem niż metoprololem (6,4% *vs.* 10,3%). Insulinooporność mierzona przy użyciu HOMA-IR zmniejszyła się podczas terapii karwedilolem (–9,1%, $p = 0,004$), pozostając niezmienną w przypadku stosowania metoprololu (–2,0%, $p = 0,48$). Grupy różniły się również w odniesieniu do średniego przyrostu masy ciała, u pacjentów przyjmujących metoprolol masa ciała zwiększyła się o 1,2 kg ($p < 0,001$), podczas gdy zmiana masy ciała w grupie karwedilolu była nieznamienista statystycznie.

Dyskusja

Badanie GEMINI było pierwszym randomizowanym badaniem porównującym wpływ terapii hipotensyjnej dwoma różnymi β -adrenolitykami na kontrolę stężenia glukozy. Ponadto wszystkich pacjentów

leczono inhibitorem ACE lub antagonistą receptorów angiotensyny, a dawkę β -adrenolityku dostosowano do wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego. Nie stwierdzono istotnych różnic między kontrolą ciśnienia tętniczego w obydwu grupach. Natomiast w zakresie parametrów związanych z cukrzycą karwedilol wykazał swoją wyższość nad metoprololem, nie powodując, w przeciwieństwie do metoprololu, wzrostu stężenia HbA_{1C}, poprawiając insulinooporność i zwalniając rozwój mikroalbuminurii [1].

Wyniki badania GEMINI porównującego wpływ terapii dwoma lekami z grupy β -adrenolityków na gospodarkę węglowodanową u chorych z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym mają istotne znaczenie kliniczne. Przedstawia ono w innym, obiektywnym świetle zastosowanie leków tej grupy w przypadku współistniejącej cukrzycy. Powszechnie panuje ciągle opinia, iż β -adrenolityków nie powinno się raczej stosować w tej grupie chorych, gdyż poprzez swoje działanie metaboliczne powodują one zmniejszenie sekrecji insuliny i obwodowej utylizacji glukozy oraz nasilają insulinooporność, poprzez zmniejszenie perfuzji tkanki mięśniowej. Te właściwości farmakologiczne β -adrenolityków potwierdzono w wielu dużych badaniach, szczególnie w porównaniu z lekami z grupy inhibitorów ACE. Można tutaj przywołać takie próby kliniczne, jak: *INternational VErpapamil SR and Trandolapril Study (INVEST)* [2], *Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE)* [3], *Nordic Diltiazem (NORDIL)* [4], *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)* [5] czy *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT)* [6]. Jednak we wszystkich cytowanych badaniach stosowanym β -adrenolitykiem był atenolol, preparat należący do grupy leków β -adrenolitycznych kardioselektywnych (choć niezaliczany do wysoce kardioselektywnych) i pozbawionych wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej. Z dwóch β -adrenolityków użytych w badaniu GEMINI bardzo zbliżone właściwości do atenololu wykazuje metoprolol. Natomiast karwedilol, zaliczany do grupy β -adrenolityków wielofunkcyjnych, „hybrydowych”, posiada wiele charakterystycznych właściwości farmakologicznych, które powodują, że w wielu sytuacjach klinicznych, takich jak na przykład cukrzyca, wyników uzyskanych w badaniach z powszechniej stosowanymi β -adrenolitykami nie powinno się bezkrytycznie przenosić. Wyniki badania GEMINI udowadniają tę tezę i w bezpośrednim zestawieniu, przy analogicznych wartościach ciśnienia tętniczego, potwierdzają wyższość metaboliczną karwedilolu nad starszymi β -adrenolitykami. Punktem końcowym badania była ocena stężenia HbA_{1C}. Brakuje więc twardego punktu związanego bezpośrednio z powikła-

niami sercowo-naczyniowymi. Jednak wcześniej przeprowadzone duże próby kliniczne, takie jak *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) i *European Prospective Investigation of Cancer* (EPIC)-Norfolk, udowodniły już, iż stopień kontroli stężenia glukozy w osoczu, oceniany za pomocą HbA_{1c} wykazuje wyraźną korelację z występowaniem takich powikłań. Aby w sposób jednoznaczny potwierdzić bezpieczeństwo i korzyści stosowania niektórych β -adrenolityków przy współistniejącej cukrzycy, należy przeprowadzić badania kliniczne ze znacznie dłuższym okresem obserwacji oraz twardymi punktami końcowymi w zakresie chorób sercowo-naczyniowych.

Piśmiennictwo

1. Kaplan N.M. Nadciśnienie Tętnicze. Witkowska M. (red.). Urban & Partner, Wrocław 1998: 236–246.
2. Bakris G.L., Gaxiola E., Messerli F.H. i wsp. INVEST Investigators. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International, Verapamil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 2004; 44: 637–642.
3. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlof B. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–1010.
4. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. i wsp. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359–365.
5. Folsom A.R., Szklo M., Stevens J., Liao F., Smith R., Eckfeldt J.H. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 935–942.
6. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., Wedel H. The Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial (ASCOT). *J. Hypertens.* 1998; 16 (supl. 2): S212.

Artur Radziemski

Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego,
Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych,
Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Adres do korespondencji: dr med. Artur Radziemski
Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego,
Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych,
Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (061) 854–91–82, faks: (061) 854–90–86
e-mail: tykarski@o2.pl