

# Nadciśnienie tętnicze u pacjentów z cukrzycą — kiedy i jaki $\beta$ -adrenolityk?

Nadciśnienie tętnicze, definiowane jako ciśnienie tętnicze  $\geq 140/90$  mm Hg, występuje u około 70% dorosłych chorych na cukrzycę typu 2, czyli dwukrotnie częściej niż w populacji ogólnej [1]. Jeśli wziąć pod uwagę również pacjentów, u których nie występuje nocny spadek ciśnienia tętniczego, co wiąże się z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, to problemy z podwyższonym ciśnieniem dotyczą 80% chorych na cukrzycę typu 2 [2]. Z kolei rozwój cukrzycy obserwuje się 2,5 razy częściej u osób z nadciśnieniem niż u osób z prawidłowym ciśnieniem [3].

W badaniu *Framingham* wykazano, że podwyższone skurczowe ciśnienie tętnicze w populacji bez cukrzycy wiąże się z 2–4-krotnym wzrostem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [4]. Ryzyko to wrasta, jeżeli nadciśnienie tętnicze współwystępuje z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, takimi jak cukrzyca [4]. W dużych próbach klinicznych dotyczących chorych z nadciśnieniem tętniczym ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych było 1,3–3,6 razy większe u pacjentów z cukrzycą [3]. U osób z nadciśnieniem współistniejącym z cukrzycą większe jest również ryzyko powikłań cukrzycowych, w tym retinopatii i nefropatii [3]. Oceniono, że 10-letnie ryzyko zawału serca u mężczyzn z nadciśnieniem współistniejącym z cukrzycą w wieku 60 lat przewyższa 30% i jest takie same jak u mężczyzn bez cukrzycy, którzy przebyli już zawał serca [5]. Choroba niedokrwienna serca jest przyczyną 75% zgonów u mężczyzn z cukrzycą [6]. Mimo że śmiertelność z powodu choroby niedokrwiennej serca w populacji ogólnej dramatycznie spada, szybkość tego spadku w populacji chorych na cukrzycę typu 2 jest o wiele mniejsza, a u kobiet występuje nawet tendencja wzrostowa [7]. W dużym badaniu amerykańskim oceniającym wpływ nadciśnienia tętniczego i cukrzycy na strukturę i funkcję lewej komory wykazano, że w porównaniu z grupą kontrolną (bez cukrzycy i nadciśnienia), sama cukrzyca zwiększa częstość przerostu lewej komory z 10% do 19%, podczas gdy częstość przerostu lewej komory w grupie pacjentów z nadciśnieniem bez cukrzycy wynosiła

29%, a w grupie pacjentów z nadciśnieniem współistniejącym z cukrzycą 38% [8]. Tak duża częstość występowania przerostu lewej komory w populacji pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą zwiększa ryzyko powikłań narządowych, przedwczesnego zawału serca, niewydolności krążenia i udaru mózgu. A zatem konieczne jest zastosowanie w tej grupie chorych leczenia ukierunkowanego przede wszystkim na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

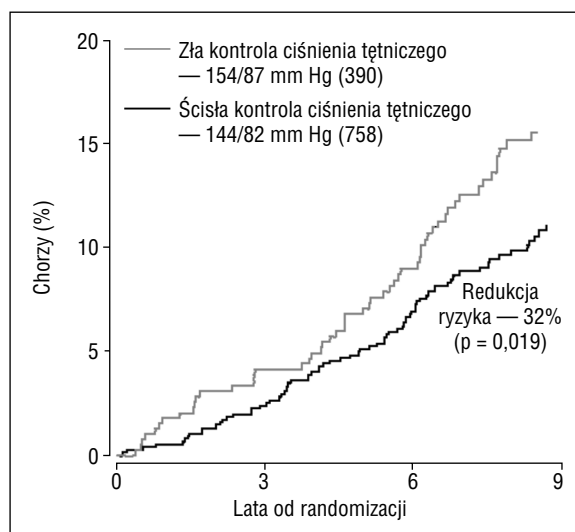
---

## **Duże próby kliniczne oceniające $\beta$ -adrenolityki w nadciśnieniu tętniczym współistniejącym z cukrzycą — implikacje terapeutyczne**

---

Terapia hipotensyjna w porównaniu z placebo istotnie zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych zarówno u chorych z cukrzycą, jak i u osób bez tej choroby, jednakże ewidentnie większe korzyści z leczenia odnoszą pacjenci z cukrzycą [9–11]. W badaniu *Systolic Hypertension in Elderly Program* (SHEP) zmniejszenie ryzyka bezwzględnie uzyskane dzięki leczeniu hipotensyjnym było dwa razy większe u osób w podeszłym wieku chorych na cukrzycę typu 2 niż u osób bez cukrzycy [9]. W badaniu *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) wykazano, że obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego tylko o 4 mm Hg skutkowało redukcją ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych o 51% u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z cukrzycą, podczas gdy podobny spadek ciśnienia skurczowego w grupie chorych na nadciśnienie bez cukrzycy nie powodował istotnej redukcji tego ryzyka [11]. W dużych próbach klinicznych kontrolowanych placebo wykazano, że leczenie hipotensyjne diuretykami, inhibitorami ACE i antagonistami wapnia istotnie zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z cukrzycą typu 2, chociaż leki z grupy antagonistów wapnia okazały się mniej skuteczne w redukcji ryzyka incydentów wieńcowych i niewydolności serca, natomiast bardziej efektywne w redukcji ryzyka udaru mózgu [9–12].

Wydaje się, że leczenie hipotensyjne oparte na  $\beta$ -adrenolitykach, podobnie jak na inhibitorach ACE, chroni chorych na cukrzycę przed incydentami sercowo-naczyniowymi w większym stopniu niż wynikałoby to z samego obniżenia ciśnienia tętniczego. Niestety, nie ma prospektywnych randomizowanych badań oceniających wpływ terapii lekami  $\beta$ -adrenolitycznymi *vs.* placebo na śmiertelność w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z cukrzycą. Badaniem bliskim tym założeniom było badanie *Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2* (STOP-2), w którym nie wykazano różnic w częstości incydentów sercowo-naczyniowych pomiędzy terapią konwencjonalną (diuretyk i  $\beta$ -adrenolityk) a inhibitorami ACE lub antagonistami wapnia w grupie 719 pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą [13]. Przeprowadzono natomiast dwa prospektywne randomizowane badania porównawcze — badanie *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), porównujące atenolol z inhibitorem ACE — kaptoprilem, oraz badanie *Losartan Intervention for Endpoint Study* (LIFE) porównujące atenolol z antagonistą receptorów angiotensyny II — losartanem [14–16]. W badaniach UKPDS 38 i 39 uczestniczyło 1148 pacjentów (średnia wieku 56 lat) z nadciśnieniem tętniczym łagodnym i umiarkowanym współistniejącym z cukrzycą typu 2 [14, 15]. Pacjentów tych randomizowano do grupy, w której prowadzono „ściśłą” kontrolę ciśnienia tętniczego (docelowe wartości ciśnienia < 150/85 mm Hg), oraz do grupy poddawanej mniej rygorystycznej kontroli ciśnienia (docelowe wartości ciśnienia < 180/105 mm Hg). Spośród 758 pacjentów przydzielonych do grupy, w której ciśnienie kontrolowano w sposób ścisły, 358 chorych otrzymywało atenolol jako lek I rzutu, a 400 chorych kaptopril. Po 8 latach obserwacji w grupie, w której ściśle kontrolowano ciśnienie tętnicze, ryzyko wystąpienia powikłań związanych z cukrzycą było o 24% mniejsze ( $p = 0,0046$ ), śmiertelność związana z cukrzycą o 32% mniejsza ( $p = 0,019$ ), ryzyko wystąpienia udaru mózgu o 44% mniejsze ( $p = 0,013$ ), a ryzyko wystąpienia powikłań o charakterze mikroangiopatii o 37% mniejsze ( $p = 0,0092$ ) (ryc. 1). Nie wykazano natomiast przewagi inhibitora ACE nad  $\beta$ -adrenolitykiem w redukcji ryzyka wystąpienia głównych i drugorzędowych punktów końcowych. Wyjściowe wartości ciśnienia tętniczego oraz po 9 latach obserwacji były podobne w obu grupach. Mimo że nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie, w każdym z ocenianych punktów końcowych atenolol wykazywał przewagę nad kaptoprilem. Interesujący jest fakt, że działanie nerkoprotekcyjne wynikające z blokady receptorów  $\beta_1$  było co najmniej takie samo, jak to wywo-



**Rycina 1.** Zgony związane z cukrzycą w badaniu UKPDS  
**Figure 1.** Diabetes cost death in UKPDS study

lane zahamowaniem aktywności konwertazy angiotensyny II. Zmiany w nasileniu wydalania albumin z moczem oraz zmiany stężenia kreatyniny w osoczu w okresie 9 lat obserwacji były podobne w obu grupach.

W wieloośrodkowym badaniu LIFE porównywano wpływ antagonisty receptorów angiotensyny II (losartanu) i  $\beta$ -adrenolityku (atenololu) na śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z grupy dużego ryzyka chorych na nadciśnienie ze stwierdzonym przerostem lewej komory w badaniu elektrokardiograficznym [16]. Cukrzyca występowała u 1195 spośród 9193 osób; średnia wieku wyniosła 67 lat. Mimo porównywalnej redukcji ciśnienia tętniczego pierwotny punkt końcowy występował o 24% rzadziej ( $p = 0,028$ ), a śmiertelność całkowita była o 39% mniejsza ( $p = 0,002$ ) w ramieniu losartanu. Nie zaobserwowano natomiast istotnych różnic w częstości udaru mózgu zakończonego i niezakończonego zgonem oraz zawału serca.

Zaskakujący wynik badania UKPDS tłumaczy się dominującym wpływem samej redukcji ciśnienia tętniczego, bez względu na zastosowany lek hipotensyjny, na ryzyko sercowo-naczyniowe, a także szczególnymi korzyściami zahamowania układu współczulnego na to ryzyko właśnie u pacjentów z cukrzycą. Wysokie stężenia insuliny zwiększają aktywność układu współczulnego głównie poprzez stymulację ośrodkową [17]. Wykazano, że utrzymująca się zwiększona aktywność układu współczulnego jest związana ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [18]. Noradrenalina obniża próg komorowych arytmii, zwiększając tym samym ryzyko nagłego zgonu [19]. Powoduje ona również apoptozę kardiomiocytów, prowadzi do uszkodzenia ściany tę-

nic, co predysponuje do rozwoju miażdżycy [19]. Lokalne zmiany hemodynamiczne wywołane działaniem noradrenaliny również zwiększają prawdopodobieństwo pęknięcia blaszki miażdżycowej [19]. Noradrenalina powoduje wzrost ciśnienia tętniczego, szczególnie w nocy, stymuluje uwalnianie reniny z nerek, prowadząc do zwiększonego wytwarzania angiotensyny II [19]. Angiotensyna II nie tylko zwiększa ciśnienie śródkiębuszkowe, co predysponuje do rozwoju nefropatii, ale również stymuluje uwalnianie noradrenaliny z zakończeń nerwowych, szczególnie w sercu [20].

Blokada receptorów  $\beta_1$  może zahamować niekorzystne działania wynikające ze zwiększonej aktywności noradrenergicznej. Istotnie, blokada receptorów  $\beta_1$  zapobiega występowaniu śmiertelnych arytmii komorowych i normalizuje zmniejszoną zmienność rytmu serca, odzwierciedlającą zwiększone napięcie układu współczulnego, która również predysponuje do wystąpienia komorowych arytmii i nagłych zgonów [19, 21]. Ponadto blokada receptorów  $\beta_1$  skuteczniej, w porównaniu z antagonistami wapnia, redukuje obwodowy stres ściany tętnic wieńcowych, a przez to zmniejsza ryzyko pęknięcia blaszki miażdżycowej [22]. Blokada  $\beta$ -adrenergiczna zapobiega również uszkodzeniu ściany naczyniowej wywołanemu przez katecholaminy oraz zwalnia progresję blaszek miażdżycowych u mężczyzn [23], a także zapobiega indukowanej przez katecholaminy apoptozie kardiomiocytów [19]. Również powodowane przez angiotensynę II uszkodzenie serca i naczyń jest w dużym stopniu hamowane przez blokadę receptorów  $\beta$  [20]. Co prawda, zahamowanie aktywności konwertazy angiotensyny II może również, poprzez zablokowanie tworzenia angiotensyny II, zmniejszyć uwalnianie noradrenaliny, jednak zmniejszona aktywność konwertazy angiotensyny II powoduje wzrost uwalniania reniny, co może powodować „ucieczkę” angiotensyny II, podwyższenie stężenia aldosteronu i noradrenaliny [24]. Selektywna blokada receptorów  $\beta_1$  jest alternatywnym, może efektywniejszym sposobem przerwania błędnego koła między noradrenalina a angiotensyną II, jako że w uwalnianiu reniny przez nerki pośredniczą receptory  $\beta_1$  [19].

Jak zatem wyjaśnić odmienne wyniki badań UKPDS i LIFE? Otóż analiza dużych prospektywnych, randomizowanych, kontrolowanych badań z twardymi punktami końcowymi w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ze współistniejącą cukrzycą lub bez niej), oceniająca  $\beta$ -adrenolityki jako leki I rzutu, udowodniła, że badania, w których wykazano przewagę  $\beta$ -adrenolityków nad innymi grupami leków hipotensyjnych, obejmowały osoby młode lub w średnim wieku — poniżej 50 roku

życia, ze względnie wysoką aktywnością układu współczulnego oraz względnie podatnymi tętnicami (średnie ciśnienie tętna wynosiło 59–65 mm Hg) [25]. Z kolei badania, w których  $\beta$ -adrenolityki okazały się mniej korzystne jako leki I rzutu, dotyczyły osób w wieku podeszłym (średnia wieku około 70 lat), ze względnie mało podatnymi tętnicami (średnie ciśnienie tętna wynosiło 76–97 mm Hg), a więc populacji o zupełnie innym patomechanizmie nadciśnienia tętniczego niż w młodszych grupach wiekowych [25]. Ponadto dowiedziono, że odpowiedź na stymulację  $\beta_1$ -adrenergiczną w sercu zmniejsza się z wiekiem [19]. Tak więc  $\beta$ -adrenolityki są lekami idealnie nadającymi się do rozpoczęcia terapii hipotensyjnej w populacji osób młodych i w średnim wieku, u których aktywność receptorów  $\beta_1$  jest niezmienną, a tętnice względnie podatne i elastyczne. Ale czy taką terapię powinno się kontynuować, jeśli pacjenci ci przekroczą 60 rok życia? Prawdopodobnie tak, ponieważ blokada receptorów  $\beta_1$  chroni naczynia młodych osób przed destrukcyjnymi skutkami długotrwałej stymulacji  $\beta_1$ -adrenergicznej (szczególnie w populacji osób z cukrzycą, u których stężenia noradrenaliny są podwyższone przez długi czas), spowalniając tym samym procesy zachodzące z wiekiem w ścianie naczynia. W badaniu UKPDS na początku badania, kiedy średnia wieku wynosiła 56 lat, wyjściowe ciśnienie tętna było równe 56 mm Hg [14, 15]. Po średnim okresie obserwacji 9 lat, kiedy średnia wieku wynosiła 65 lat, ciśnienie tętna pozostawało niezmienną w grupie poddanej mniej rygorystycznej kontroli ciśnienia tętniczego, natomiast było 5–6 mm Hg niższe w grupie, w której ciśnienie kontrolowano w sposób ścisły.

### **Szczególne wskazania do zastosowania $\beta$ -adrenolityków w nadciśnieniu tętniczym współistniejącym z cukrzycą**

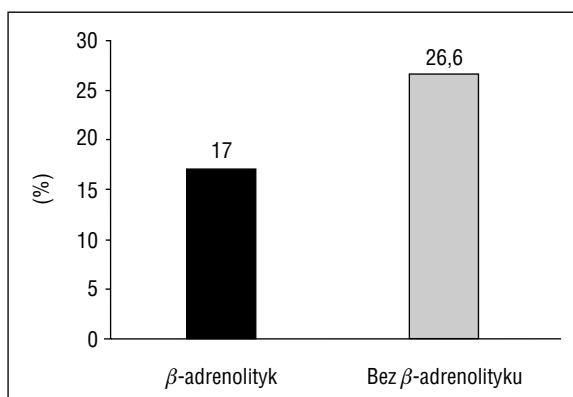
#### **Choroba wieńcowa**

U chorych na cukrzycę bardzo często stwierdza się chorobę wieńcową, przy czym dotyczy to zarówno pacjentów po zawale serca, jak i osób, które nie przeżyły zawału [26]. Ustalenie właściwego, a przy tym praktycznego schematu leczenia może być u tych pacjentów trudne, ponieważ wielu z nich wymaga leczenia chorób współistniejących, takich jak na przykład nadciśnienie tętnicze.

Duże próby kliniczne dostarczyły przekonujących dowodów o korzyściach ze stosowania  $\beta$ -adrenolityków u pacjentów z cukrzycą po zawale serca [27]. Leki  $\beta$ -adrenolityczne istotnie zmniejszają śmiertel-

ność po zawale serca oraz częstość ponownych zawałów w tej grupie chorych. W próbie klinicznej przeprowadzonej w Göteborgu, dotyczącej metoprololu, wykazano większy spadek śmiertelności w podgrupie chorych z cukrzycą w porównaniu z podgrupą pacjentów bez cukrzycy [28]. Wyniki te potwierdzono w norweskim badaniu dotyczącym timololu [29] oraz w badaniu *Beta-Blocker Heart Attack Trial* (BHAT) [30]. Dalszych dowodów wykazujących korzyści ze stosowania  $\beta$ -adrenolityków u pacjentów z cukrzycą i różnymi postaciami choroby wieńcowej dostarczyło badanie *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP) [31]. Jego autorzy przeprowadzili badania przesiewowe wśród 14 417 pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową w celu włączenia ich do próby klinicznej oceniającej lek hipolipemizujący — bezafibrat. Na cukrzycę typu 2 chorowało 19% badanych, a jedna trzecia z nich otrzymywała  $\beta$ -adrenolityk. W ciągu 3 lat obserwacji śmiertelność wśród pacjentów otrzymujących  $\beta$ -adrenolityk wyniosła 8%, a w grupie, która nie była leczona tym lekiem — 14% (zmniejszenie ryzyka o 44%). W wieloczynnikowej analizie statystycznej wykazano, że leczenie  $\beta$ -adrenolitykiem było znamienym i niezależnym czynnikiem poprawiającym przeżywalność. Badanie CAPRICORN [32], w którym około 22% pacjentów miało cukrzycę, przeprowadzono u chorych po zawale serca, którzy byli leczeni zgodnie z najnowszymi standardami — 98% przyjmowało inhibitor ACE i 46% leczenie reperfuzyjne. Zastosowanie u tych chorych karwedilolu zmniejszyło śmiertelność całkowitą o kolejne 23% ( $p = 0,031$ ), a liczbę zawałów niezakończonych zgonem aż o 41% ( $p = 0,014$ ). Malmberg i wsp. wykazali, że stosowanie  $\beta$ -adrenolityków u chorych na cukrzycę typu 2 w ostrej fazie zawału serca powodowało 44-procentowe zmniejszenie śmiertelności, a efekt był wyraźniejszy u pacjentów z gorszą kontrolą glikemii [33]. Z kolei badanie Gottlieba i wsp. dostarczyło ważnych informacji na temat skuteczności i tolerancji leków  $\beta$ -adrenolitycznych w grupie 201 752 pacjentów w podeszłym wieku po zawale serca z cukrzycą i z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [34]. Dowody znacznej skuteczności tej grupy leków przedstawiono na rycinie 2.

Istnieje niewiele danych pochodzących z randomizowanych badań oceniających wpływ terapii  $\beta$ -adrenolitykami na chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą bez przebytego zawału serca. W badaniu UKPDS intensywna kontrola ciśnienia tętniczego wiązała się z istotną redukcją incydentów sercowo-naczyniowych, ale nie wykazano różnic między grupami osób otrzymujących atenolol i kaptopril [14, 15]. Także z retrospektywnej analizy podgrupy badania



**Rycina 2.** Wpływ  $\beta$ -adrenolityków na ryzyko zgonu u pacjentów po zawale serca chorych na cukrzycę

**Figure 2.** Effect of  $\beta$ -adrenolytics on mortality in diabetic patients after acute myocardial infarction

BIP wynika, że leczenie  $\beta$ -adrenolitykiem zmniejsza śmiertelność również u tych chorych na cukrzycę z dławicą piersiową, którzy nie przebyli zawału serca [31]. Mimo że brakuje bezpośrednich dowodów pochodzących z badań randomizowanych na temat korzyści terapii lekami  $\beta$ -adrenolitycznymi u pacjentów z cukrzycą bez przebytego zawału serca, fakt, że ryzyko choroby wieńcowej w tej populacji chorych jest wysokie oraz często występują nieme niedokrwienie i zawał serca, słuszną wydaje się ekstrapolacja danych z badań dotyczących pacjentów z cukrzycą po zawale serca. Podsumowując, pacjenci z cukrzycą i chorobą niedokrwinną serca odnoszą większe korzyści z leczenia  $\beta$ -adrenolitykami niż pacjenci z prawidłową tolerancją glukozy.

Mimo że powyższy wniosek opiera się tylko na analizie podgrup, stosowanie  $\beta$ -adrenolityków w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem współistniejącym z cukrzycą i chorobą wieńcową bez przebytego zawału serca zaleca się między innymi dlatego, że korzyści odnotowane w piśmiennictwie mają solidne podstawy patofizjologiczne. Przyczyn szczególnie korzystnego działania  $\beta$ -adrenolityków u pacjentów z cukrzycą współistniejącą z chorobą wieńcową jest kilka. Blokada receptorów  $\beta_1$ , zmniejszając lipolizę i obniżając stężenie kwasów tłuszczowych, zmniejsza ich wykorzystanie przez kardiomiocyty, zwiększając tym samym wykorzystanie glukozy [19]. Ponadto wykazano, że wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w okresach niedokrwienia i reperfuzyjii działa proarytmicznie i wiąże się z występowaniem przedwczesnych skurczów komorowych u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których nie stwierdza się cech niedokrwienia [35]. Przesunięcie ciężaru metabolizmu energetycznego mięśnia sercowego z utleniania kwasów tłuszczowych na utlenianie glu-

kozy zmniejsza zużycie tlenu w kardiomiocytach, zwiększa sprawność pracy komórek i ogranicza metaboliczne konsekwencje niedokrwienia i reperfuzji u osób z cukrzycą [19]. Poza optymalizacją metabolizmu mięśnia sercowego antagonizowanie receptorów  $\beta_1$  w sercu wywiera wiele korzystnych działań hemodynamicznych [36]. Leki  $\beta$ -adrenolityczne, zmniejszając częstość rytmu i siłę skurczu serca oraz obniżając skurczowe ciśnienie tętnicze, zmniejszają zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen. Dzięki zmniejszeniu częstości rytmu serca wydłuża się rozkurcz — okres efektywnego przepływu wieńcowego i zwiększa się perfuzja mięśnia sercowego, a także poprawia redystrybucja krwi do warstwy podwierzdziowej i obszarów niedokrwienia oraz wzrasta przepływ kapilarny. Ponadto, wydłużenie fazy rozkurczu wydłuża czas napełniania lewej komory, zmniejsza naprężenie ścinające i inne obciążenia mechaniczne. Zablokowanie receptorów  $\beta$ -adrenergicznych może również poprawić zachwianą równowagę autonomiczną, prowadzącą do obniżenia zmienności rytmu serca, nie tylko poprzez zmniejszenie napięcia układu współczulnego, ale również dzięki zwiększeniu napięcia nerwu błędnego.

Noradrenalina, naciśnienie tętnicze i cukrzyca nasilają stres oksydacyjny, zwiększają wytwarzanie wolnych rodników i zaburzają czynność śródbłonna [36]. Konsekwencją tego jest zwężenie naczyń, agregacja płytek, adhezja monocytów, zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy, aktywacja czynników wzrostowych i subkliniczny stan zapalny. Wszystkie te zmiany przyczyniają się do rozwoju miażdżycy i związanych z nią powikłań sercowo-naczyniowych. Zablokowanie receptorów  $\beta$  zapobiega tym zdarzeniom. Zarówno badania eksperymentalne [37], jak i kliniczne [19, 36] dostarczyły dowodów o antymiażdżycowym działaniu  $\beta$ -adrenolityków. Chociaż, jak wykazano na modelach zwierzęcych, większość leków hipotensyjnych może zmniejszać powstawanie zmian miażdżycowych, dane dotyczące leków  $\beta$ -adrenolitycznych są szczególnie przekonujące [37]. Poza działaniem hemodynamicznym zmniejszają one wiązanie lipidów przez śródbłonek i proteoglikanów przez ścianę naczyń [38]. Ponadto, istnieją dowody, że leki te mogą zmniejszać agregację płytek [39], zwiększać wytwarzanie prostacyklin [40], a także zmniejszać progresję przerostu błony wewnętrznej i środkowej w tętnicy szyjnej u chorych bez objawów, z blaszkami miażdżycowymi [41]. Leki  $\beta$ -adrenolityczne stabilizują również blaszkę miażdżycową [19].

Dodatkowo  $\beta$ -adrenolityki hybrydowe, na przykład karwedilol, wykazują szczególnie silne działania antyoksydacyjne [42].

## Niewydolność serca

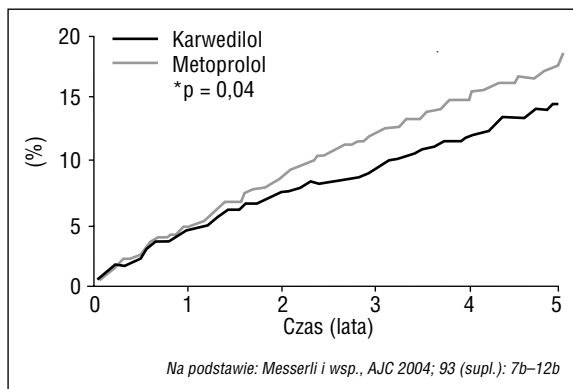
Wieloośrodkowe badania kliniczne ostatnich lat dostarczyły przekonujących dowodów na to, że leki  $\beta$ -adrenolityczne istotnie zmniejszają śmiertelność i chorobowość pacjentów z niewydolnością serca w II i III klasie NYHA spowodowaną upośledzeniem funkcji skurczowej lewej komory o różnym podłożu [43–45]. W metaanalizach małych badań potwierdzono wyniki dużych prób klinicznych [46, 47]. Jeszcze większą korzyść odnoszą pacjenci z ciężką niewydolnością serca (w IV klasie NYHA) [48]. W analizie badania *Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study* (COPERNICUS) wykazano, że roczna terapia karwedilem obejmująca 1000 osób w stanie klinicznym podobnym do uczestników tego badania zapobiega 70 przedwczesnym zgonom [48]. Dla porównania, leczenie 1000 pacjentów w badaniu *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES) uchroniło przed wczesnym zgonem 57 osób rocznie [49]. W metaanalizie 22 randomizowanych badań klinicznych, obejmującej 10 480 chorych z niewydolnością serca, oceniających skutki dołączenia do standardowej terapii leków  $\beta$ -adrenolitycznych wykazano 37-procentową redukcję całkowitej śmiertelności oraz hospitalizacji w grupie chorych otrzymujących  $\beta$ -adrenolityki [46]. Tak więc istotne jest, aby leki potencjalnie uważane za najważniejsze w terapii niewydolności serca nie były przeciwwskazane u chorych z cukrzycą.

Bezpieczeństwo i skuteczność  $\beta$ -adrenolityków u pacjentów z niewydolnością serca współistniejącą z cukrzycą zostały potwierdzone w licznych badaniach [50, 51]. Długotrwała terapia karwedilem wiązała się z poprawą funkcji lewej komory, cofaniem się objawów klinicznych oraz poprawą parametrów hemodynamicznych w spoczynku i w czasie wysiłku w porównaniu z wartościami wyjściowymi, i co najważniejsze, bez istotnych różnic między grupą osób z cukrzycą i bez niej [52]. Natomiast w metaanalizie badań oceniających  $\beta$ -adrenolityki w niewydolności serca wykazano, że leki te zmniejszają śmiertelność u pacjentów z cukrzycą, chociaż w mniejszym stopniu u chorych bez cukrzycy [51]. Inni autorzy odnotowali, że mimo iż względna redukcja śmiertelności może być mniejsza u pacjentów z cukrzycą niż u pacjentów bez tej choroby, ponieważ bezwzględne ryzyko śmiertelności jest większe u pacjentów z cukrzycą, bezwzględna redukcja ryzyka jest równa lub większa u pacjentów z niewydolnością serca i z cukrzycą leczonych  $\beta$ -adrenolitykami [50]. Metaanalizy te obejmowały dane z badań nad  $\beta$ -adrenolitykami posiadającymi odmienne cechy farmakokinetyczne (zarówno  $\beta$ -adrenolity-

ki selektywne, jak i nieselektywne), co mogło osłabić pozycję preparatów nowej generacji, jaką posiadają w terapii niewydolności serca współistniejącą z cukrzycą. W badaniu COPERNICUS stosowanie  $\beta$ -adrenolityku hybrydowego — karwedilolu — u pacjentów z ciężką niewydolnością serca i cukrzycą było bezpieczne (nie wiązało się z większym ryzykiem hipoglikemii czy dysfunkcji nerek) i skutkowało porównywalną redukcją śmiertelności całkowitej, jak w grupie pacjentów bez cukrzycy [48]. W analizie podgrupy pacjentów z cukrzycą w badaniu *Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment* (MOCHA) wykazano, że karwedilol zwiększa frakcję wyrzutową lewej komory i zmniejsza śmiertelność w takim samym stopniu, jak u pacjentów bez cukrzycy [53]. W najnowszej analizie 7 badań oceniających karwedilol w niewydolności krążenia wykazano, że karwedilol był równie skuteczny w populacji pacjentów zarówno z cukrzycą, jak i bez niej [54]. Korzyści ze stosowania  $\beta$ -adrenolityków hybrydowych, wazodylacyjnych, takich jak karwedilol, u pacjentów z niewydolnością serca i cukrzycą mogą wynikać właśnie z wazodylacji, poprawy nerkowego przepływu krwi i redukcji obwodowego oporu naczyniowego. Ponadto karwedilol zmniejsza mikroalbuminurię, wskaźnik zapalenia i ryzyka sercowo-naczyniowego [55].

Aktualnie, na podstawie wyników dużych prób klinicznych zaleca się stosowanie w niewydolności serca jedynie bisoprololu, karwedilolu i metoprololu w postaci o przedłużonym uwalnianiu [43–45]. Zasadność tych zaleceń potwierdzono w badaniu *Beta-blocker Evaluation of Survival Trial* (BEST), w którym nie wykazano redukcji ogólnej śmiertelności podczas terapii bucindololem — nieselektywnym  $\beta$ -adrenolitykiem [56].

Dotychczas nie ma jednoznacznych dowodów na to, który z badanych leków  $\beta$ -adrenolitycznych jest skuteczniejszy lub lepiej tolerowany przez chorych z niewydolnością serca, jednak w badaniu porównawczym *Carvedilol Or Metoprolol Evaluation Trial* (COMET) karwedilol okazał się skuteczniejszy od metoprololu [57] (ryc. 3). Dlatego  $\beta$ -adrenolitykiem, który zajmuje szczególne miejsce w terapii towarzyszącej nadciśnieniu tętniczemu niewydolności krążenia, jest właśnie karwedilol. Lek ten był sprawdzany w największej liczbie badań, wykazujących korzyści ze stosowania go w tej populacji chorych. Dane pochodzące z tych badań korespondują z wynikami prac eksperymentalnych wykazujących korzystniejszy efekt stosowania  $\beta$ -adrenolityków nieselektywnych w niewydolności krążenia niż tych, które działają wyłącznie na receptor  $\beta_1$  [58]. Uzasadnia się to lepszą kontrolą aktywności noradrenergicznej samego serca w przypadku zastosowania  $\beta$ -adrenoli-



**Rycina 3.** Nowe przypadki cukrzycy — badanie COMET  
**Figure 3.** New onset diabetes in COMET Study

tyków nieselektywnych, ponieważ liczba receptorów  $\beta_2$  w sercu w niewydolności krążenia zwiększa się proporcjonalnie, a nie ilościowo. W niewydolnym sercu stanowią one 35–40% wszystkich receptorów  $\beta$ -adrenergicznych [58].

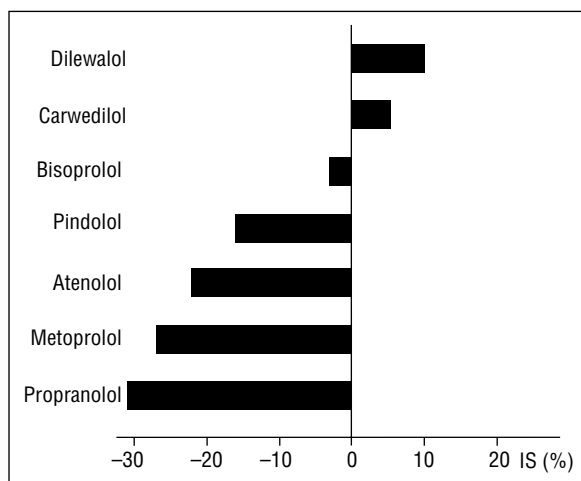
Stymulacja  $\alpha$ -adrenergiczna, szczególnie w przypadku insulinooporności i niewydolności serca u pacjentów otrzymujących nieselektywne  $\beta$ -adrenolityki, może jednak powodować wazokonstrykcję obwodową w wyniku działania noradrenaliny na niezablokowane receptory  $\alpha$ , której nie przeciwdziała wazodylacja mediowana przez stymulację receptorów  $\beta_2$  [54]. Choroba naczyń obwodowych jest częsta u pacjentów z cukrzycą i wynosi około 30–40%, a jej nasilenie poprzez wazokonstrykcję może powodować niewydolność naczyniową, nasilać chromanie przestankowe, upośledzać gojenie ran i powodować zgorzel [59]. W przypadku  $\beta$ -adrenolityków III generacji posiadających właściwości wazodylacyjne spadek pojemności minutowej wywołany blokadą receptorów  $\beta$  nie powoduje wazokonstrykcji i wzrostu obciążenia następczego [54]. Jednoczesny spadek pojemności minutowej i obciążenia następczego sprawia, że wazodylacyjne  $\beta$ -adrenolityki są szczególnie przydatne w leczeniu niewydolności serca współistniejącej z cukrzycą.

Mechanizmy, dzięki którym blokada receptorów  $\beta$ -adrenergicznych przynosi tak znaczne korzyści, mają złożony charakter. Bez wątpliwości podstawowe znaczenie ma ochrona przed bezpośrednim kardiotoksycznym działaniem nadmiaru katecholamin [19]. Istotną rolę odgrywają również opisane powyżej działania hemodynamiczne, a w szczególności zwolnienie czynności serca i zmniejszenie zmienności rytmu oraz korygowanie stanu hipermetabolizmu mięśnia sercowego [19]. Ponadto,  $\beta$ -adrenolityki wykazują pewne działania dodatkowe. Poprawiają stosunek siła skurczu—częstość rytmu mięśnia sercowego [60],

zwiększając frakcję wyrzutową lewej komory [61], zmniejszając jej objętość końcowoskurczową [62], poprawiając zaburzoną koordynację skurczu komór [63] i spowalniają proces przebudowy lewej komory [64]. Istnieją doniesienia sugerujące, że  $\beta$ -adrenolityki modyfikują alternatywny układ remodelingu lewej komory [65]. Leki te bezpośrednio wpływają na układ metaloproteinaz i ich inhibitorów — istotnych czynników remodelingu lewej komory [65]. Ponadto wykazują działanie przeciwzapalne, zmniejszając stężenie interleukiny 6 [66].

### Potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem $\beta$ -adrenolityków u pacjentów z cukrzycą

Blokada receptorów  $\beta$  zmniejsza sekrecję insuliny i wrażliwość tkanek na jej działanie oraz obwodową utylizację glukozy [67]. Wszystkie te zmiany mogą zwiększać ryzyko rozwoju cukrzycy, a u chorych z rozpoznaną już cukrzycą niekorzystnie wpływać na stopień wyrównania glikemii [68, 69]. Przyczyną nasilenia insulinooporności podczas terapii  $\beta$ -adrenolitykami jest wazokonstrykcja powodująca zmniejszenie przepływu krwi przez mięśnie szkieletowe [19]. A zatem nasilenie zaburzeń powinno być mniejsze w przypadku stosowania  $\beta$ -adrenolityków kardioselektywnych, z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną (ISA, *intrinsic sympathomimetic activity*), lub hybrydowych, posiadających właściwości wazodylatacyjne. W badaniach klinicznych wykazano, że wpływ  $\beta$ -adrenolityków kardioselektywnych, w odróżnieniu od nieselektywnych, na insulinooporność jest znikomy, a  $\beta$ -adrenolityki wazodylatacyjne zwiększają nawet wrażliwość na insulinę (ryc. 4) [70].



Rycina 4. Wpływ  $\beta$ -adrenolityków na insulinooporność  
Figure 4. Effect of different  $\beta$ -adrenolytics in insuline resistance

Istotnym efektem wazodylatacji jest bowiem zwiększenie pola powierzchni wymiany dla glukozy w mięśniach szkieletowych, co zmniejsza insulinooporność i wpływa korzystnie na metabolizm węglowodanów [54]. Stosowanie dilewalolu, nieselektywnego  $\beta$ -adrenolityku, wykazującego działanie agonistyczne w stosunku do receptorów  $\beta_2$ , wiązało się z 19-procentowym wzrostem wychwytu glukozy i 10-procentowym wzrostem wrażliwości na insulinę w porównaniu z odpowiednio 10-procentową i 22-procentową redukcją w trakcie terapii metoprololem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez cukrzycy [71]. Z kolei w randomizowanym badaniu porównującym karwedilol z metoprololem w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i insulinoopornością bez cukrzycy, po 3 miesiącach terapii metoprolol zmniejszał wrażliwość na insulinę o 14%, natomiast karwedilol zwiększał ją o 9% [72].

Takie same efekty metaboliczne występują podczas terapii  $\beta$ -adrenolitykami III generacji u pacjentów bez cukrzycy obserwuje się również u pacjentów z cukrzycą. W randomizowanym badaniu będącym podwójnie ślepą próbą, porównującym leczenie karwedilolem i atenololem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z cukrzycą, wykorzystanie glukozy poprawiło się o 20% w grupie otrzymującej karwedilol, podczas gdy zmniejszyła się o 14% w grupie leczonej atenololem [73].

Omawiane wyżej, zakończone niedawno randomizowane badanie *Glycemic Effects in NIDD: Carvedilol–Metoprolol Comparison in hypertensives* (GEMINI) miało na celu porównanie wpływu metabolicznego karwedilolu i metoprololu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z cukrzycą [74]. Do grupy otrzymującej wzrastające dawki karwedilolu lub metoprololu randomizowano 1235 pacjentów. Po 5 miesiącach terapii wykazano istotną różnicę na korzyść karwedilolu w zmianie stężenia HbA<sub>1c</sub> (0,12%,  $p = 0,006$ ). Jest to różnica istotna klinicznie, zważywszy, że wyniki badania UKPDS wykazały, że każdy spadek stężenia HbA<sub>1c</sub> o 1% wiązał się z istotną redukcją ryzyka wystąpienia niewydolności serca o 16%, zgonu związanego z cukrzycą o 21% i powtórnego zawału serca o 14% [75]. Dane pochodzące z badania *European Prospective Investigation of Cancer* (EPIC)-Norfolk wskazują, że nawet spadek HbA<sub>1c</sub> o 0,1% jest związany z 12-procentową redukcją ryzyka śmiertelności [76]. Wzrost stężenia HbA<sub>1c</sub> o 0,5–1% był częstszy w grupie otrzymującej metoprolol. Insulinooporność zmniejszyła się istotnie w grupie otrzymującej karwedilol, a wzrosła nieistotnie w grupie przyjmującej metoprolol [74].

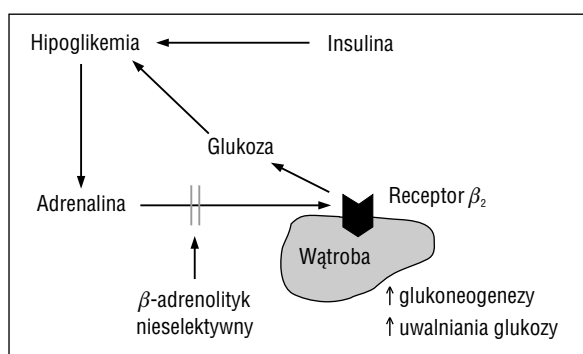
Badania te sugerują, że z wymienionych cech  $\beta$ -adrenolityków, z punktu widzenia uniknięcia nie-

korzystnego wpływu leku tej grupy na gospodarkę węglowodanową i stopień wyrównania cukrzycy typu 2, najistotniejsze jest posiadanie dodatkowych właściwości wazodylatacyjnych.

Inną niedogodnością, związaną ze stosowaniem nieselektywnych leków  $\beta$ -adrenolitycznych, jest fakt, że zaburzają one zarówno percepcję objawów związanych z hipoglikemią, jak i hormonalne mechanizmy kompensacyjne przywracające prawidłowe stężenie glukozy we krwi poprzez hamowanie aktywacji współczulnej. W uproszczeniu zwiększają one ryzyko i stopień nasilenia hipoglikemii lub śpiączki hipoglikemicznej. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z cukrzycą typu 1 lub, szerzej, z cukrzycą insulinozależną [77]. Reakcja na hipoglikemię zależy od adrenaliny, która działając poprzez receptory  $\beta_2$  w wątrobie, stymuluje syntezę i wyrzut glukozy [78] (ryc. 5). Tak więc zablokowanie receptorów  $\beta_2$  uniemożliwia działanie adrenaliny i opóźnia normalizację stężenia glukozy we krwi. Częstość ciężkich epizodów hipoglikemii jest większa w przypadku stosowania  $\beta$ -adrenolityków nieselektywnych, w porównaniu z kardioselektywnymi [19]. Co więcej, leki  $\beta$ -adrenolityczne nieselektywne mogą wywoływać silną reakcję hipertensyjną w odpowiedzi na hipoglikemię [79]. Spowodowane jest to wysokimi stężeniami adrenaliny występującymi w czasie hipoglikemii. Zablokowanie receptorów  $\beta_1$  i  $\beta_2$  skutkuje niepożądanym wpływem adrenaliny na receptory  $\alpha$ , z następczą wazokonstrykcją i wzrostem ciśnienia tętniczego. W związku z powyższym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 1 lub insulinozależną, ze skłonnością do hipoglikemii, zaleca się stosowanie  $\beta$ -adrenolityków wysoce selektywnych.

Leki  $\beta$ -adrenolityczne powodują również niekorzystne przesunięcia w parametrach gospodarki lipidowej [80]. Leki te zwiększają — zwłaszcza  $\beta$ -adrenolityki nieselektywne bez ISA — stężenie triglice-

rydów i cholesterolu frakcji VLDL oraz zmniejszają stężenie cholesterolu frakcji HDL [80]. Efekty te są wyraźnie mniejsze przy stosowaniu  $\beta$ -adrenolityków kardioselektywnych i zasadniczo nie występują przy stosowaniu leków z tej grupy wykazujących działanie wazodylatacyjne [81]. Neutralne metabolicznie okazały się betaksolol i bisoprolol [81]. Natomiast nowe hybrydowe  $\beta$ -adrenolityki — karwedilol, dilewalol i celiprolol — poprawiały nawet niektóre parametry gospodarki lipidowej, czyli obniżały stężenie triglicerydów oraz podnosiły stężenie cholesterolu frakcji HDL [81]. Wśród prawdopodobnych przyczyn zaburzeń lipidowych wywoływanych przez leki  $\beta$ -adrenolityczne wymienia się: zaburzenia syntezy lipoprotein w wątrobie oraz zahamowanie aktywności lipazy lipoproteinowej [67, 82]. Nieselektywna blokada receptorów  $\beta$  prowadzi do niepożądanego stymulacji receptorów  $\alpha$ , czego efektem jest zahamowanie aktywności lipazy lipoproteinowej odpowiedzialnej za degradację triglicerydów. Selektywne antagonizowanie receptorów  $\beta_1$  pozwala na medowane przez niezablokowane receptory  $\beta_2$  przeciwdziałanie tym zmianom. W przypadku betaksololu wykazano, że ten wysoce selektywny  $\beta$ -adrenolityk, w przeciwieństwie do propranololu, obniża aktywność reduktazy HMGCoA, kluczowego enzymu w syntezie cholesterolu i zwiększa aktywność receptorów dla LDL [83]. Z kolei leki  $\beta$ -adrenolityczne III generacji posiadające właściwości wazodylatacyjne, poprzez antagonizowanie receptorów  $\alpha$  zwiększają aktywność lipazy lipoproteinowej, zmniejszając tym samym stężenie triglicerydów, jak również podnoszą stężenie cholesterolu frakcji HDL [84]. W cytowanym już badaniu porównującym leczenie karwedilolem i atenololem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą wykazano 20-procentowe zmniejszenie stężenia triglicerydów i 7-procentowy wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL w grupie otrzymującej karwedilol w porównaniu z odpowiednio: wzrostem o 12% i spadkiem o 5% w grupie leczonej atenololem [74]. W kolejnym badaniu van der Does i wsp. wykazali, że u pacjentów z nadciśnieniem i dyslipidemią karwedilol zwiększył stężenie cholesterolu HDL o 11% i obniżył stężenie cholesterolu całkowitego o 11%, cholesterolu frakcji LDL o 16% i triglicerydów o 13% [85]. W badaniu GEMINI karwedilol, w porównaniu z metoprololem, nie powodował wzrostu stężenia triglicerydów ( $p < 0,001$ ), istotnie zmniejszał natomiast stężenie cholesterolu całkowitego ( $p = 0,001$ ) [75]. Co ważne, w badaniu tym pacjenci byli leczeni statynami, których dawki były dostosowywane do indywidualnych potrzeb i jak się okazało, więcej chorych w grupie metoprololu przyjmowało statyny lub musiało zwiększać ich dawkę ( $p = 0,04$ ) [74].



**Rycina 5.** Mechanizm nasilenia hipoglikemii poinsulinowej przez  $\beta$ -adrenolityki

**Figure 5.** Effect of  $\beta$ -adrenolytics on insulin cost hypoglycaemia



Podsumowując, niekorzystny wpływ  $\beta$ -adrenolityków na parametry gospodarki węglowodanowej i lipidowej może mieć istotne znaczenie kliniczne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z cukrzycą, jednak pojawienie się w tej grupie preparatów o korzystniejszych wpływach metabolicznych oraz coraz powszechniejsze stosowanie statyn w tej grupie chorych sprawiają, że  $\beta$ -adrenolityki nie są przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą. Istotną sprawą jest natomiast dobór odpowiedniego preparatu w określonej sytuacji klinicznej.

### Kiedy i jaki lek $\beta$ -adrenolityczny? Podsumowanie

Wyniki dużych badań klinicznych przeprowadzonych w ostatnich kilkunastu latach dostarczyły przekonujących dowodów, że leki  $\beta$ -adrenolityczne istotnie zmniejszają śmiertelność i chorobowość w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z cukrzycą. Co więcej, korzyści z leczenia  $\beta$ -adrenolitykami u chorych na cukrzycę są większe niż u pacjentów bez tej choroby. Jednak do niedawna mimo powszechnej akceptacji potencjalnie korzystnych właściwości leków  $\beta$ -adrenolitycznych uważano, że cukrzyca u chorych z nadciśnieniem tętniczym jest względnym przeciwwskazaniem do stosowania leków z tej grupy. Przyczyną tego było powszechne przekonanie oparte na farmakologii lat 60. XX wieku o niekorzystnym wpływie  $\beta$ -adrenolityków na gospodarkę węglowodanową i lipidową oraz maskowanie objawów klinicznych hipoglikemii, co może istotnie zmniejszać korzyści z terapii tymi lekami. Stanowiło to przykład błędnej kalkulacji zysków i strat związanych z zastosowaniem  $\beta$ -adrenolityków w cukrzycy.

Informacje o potencjalnie niekorzystnych właściwościach leków  $\beta$ -adrenolitycznych u chorych na cukrzycę pochodzą głównie z okresu, w którym stosowano duże dawki nieselektywnych lub niedostatecznie selektywnych  $\beta$ -adrenolityków (propranolol, atenolol, metoprolol). W dobie stosowania nowych preparatów tej grupy leków obawy o ich niekorzystny wpływ na profil lipidowy i gospodarkę węglowodanową nie mają już tak istotnego znaczenia. Wprowadzenie na rynek farmaceutyczny preparatów wysoce kardioselektywnych (betaksolol, bisoprolol) oraz  $\beta$ -adrenolityków hybrydowych III generacji, posiadających właściwości wazodylatoryjne (karwedilol, nebiwolol), w istotnym stopniu zmniejszyło profil działań niepożądanych. Nie dziwi więc fakt, że do leków zalecanych w terapii nadciśnienia tętniczego u chorych z cukrzycą w aktualnych wytycznych ame-

rykańskich, europejskich i polskich włączono  $\beta$ -adrenolityki.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą bez dodatkowych wskazań sercowo-naczyniowych  $\beta$ -adrenolityki stanowią grupę leków III rzutu, a w przypadku powikłań nerkowych nawet IV rzutu. Konieczność stosowania 3–4-lekowej skojarzonej terapii hipotensyjnej u wielu pacjentów z towarzyszącą cukrzycą, ze względu na imperatyw obniżania ciśnienia tętniczego do bardzo niskich wartości, sprawia, że w praktyce  $\beta$ -adrenolityki są często stosowane u tych pacjentów. Wybór między lekiem  $\beta$ -adrenolitycznym wybitnie kardioselektywnym a wazodylatoryjnym u takich pacjentów pozostaje kwestią nierozstrzygniętą. U chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z cukrzycą typu 1 oraz w przypadku towarzyszącej choroby niedokrwiennej serca więcej argumentów przemawia za wyborem  $\beta$ -adrenolityku kardioselektywnego. Natomiast u pacjentów z nadciśnieniem oraz z cukrzycą typu 2, szczególnie z innymi cechami zespołu metabolicznego, oraz w przypadku towarzyszącej niewydolności serca bardziej racjonalnym wyborem wydaje się  $\beta$ -adrenolityk hybrydowy, wazodylatoryjny.

### Piśmiennictwo

1. Sieradzki J., Grzeszczak W., Wójcikowski C. i wsp. Czynniki ryzyka i objawy cukrzycy a występowanie cukrzycy w badaniach Screen-Pol. *Diabetologia Polska* 1999; 8: 3–13.
2. Ritz E., Orth S.R. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. Med.* 1999; 341: 1127–1133.
3. Arauz-Pacheco C., Parrott M.A., Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 2002; 25: 134–147.
4. Kleinman J.C., Donahue R.P., Harris M.I. Mortality among diabetics in a national health sample. *Am. J. Epidemiol.* 1988; 28: 389–401.
5. Haffner S., Fong D., Hazuda H.P., Patterson J.K. Hyperinsulinemia, upper body adiposity and cardiovascular risk factors in non-diabetics. *Metabolism* 1988; 37: 338–345.
6. Byrne C.D., Wild S.H. Diabetes care needs evidence-based interventions to reduce risk of vascular disease. *BMJ* 2000; 320: 1554–1555.
7. Gu K., Cowie C.C., Harris M.I. Mortality in adults with and without diabetes in national cohort of the US population — 1971. *Diabetes Care* 1998; 21: 1138–1145.
8. Bella J.N., Devereux R.B., Roman M.J. i wsp. Separate and joint effects of systemic hypertension and diabetes on left ventricular structure and function in American Indians (The Strong Heart Study). *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 1260–1265.
9. Curb J.D., Pressel S.L., Cutler J.A. i wsp. for the Systolic Hypertension in Elderly Program cooperative research group. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *J. Am. Med. Assoc.* 1996; 276: 1886–1892.

10. Malmberg K., Ryden L., Wedel H. Calcium Antagonists, appropriate therapy for diabetic patients with hypertension? *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1269–1272.
11. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial [HOT Study Group]. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
12. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–259.
13. Lindholm L.H., Hansson L., Ekblom T. i wsp. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: Results from Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. *J. Hypertens.* 2000; 18: 1671–1675.
14. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
15. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713–720.
16. 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.
17. Arauz-Pacheco C., Lender D., Snell P.G. i wsp. Relationship between insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and insulin-mediated sympathetic activation in normotensive and hypertensive subjects. *Am. J. Hypertens.* 1996; 9: 1172–1178.
18. Julius S., Valentini M. Consequences of the increased autonomic nervous drive in hypertension, heart failure and diabetes. *Blood Press.* 1998; (supl. 3): 5–13.
19. Cruickshank J.M., Prichard B.N.C. Beta-blockers in clinical practice. *Wyd. 2. Edinburgh, Churchill Livingstone* 1994.
20. Henegar J.R., B rower G.L., Kabour A., Janicki J.S. Catecholamine response to chronic angiotensin II infusion and its role in myocyte and coronary vascular damage. *Am. J. Physiol.* 1995; 269: H1564–H1569.
21. Kendall M.J., Lynch K.P., Hjalmarson A., Kjekshus J.  $\beta$ -blockers and sudden cardiac death. *Ann. Int. Med.* 1995; 123: 358–367.
22. Williams M.J.A., Low C.J.S., Wikins G.T., Steward R.A.H. Randomised comparison of the effect of nicardipine and esmolol on coronary artery wall stress: Implications for the risk of plaque rupture. *Heart* 2000; 84: 377–382.
23. Hedblad B., Wikstrand J., Janzon L. i wsp. Low dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness. *Circulation* 2001; 103: 1721–1726.
24. Roig E., Perez-Villa F., Morales M. i wsp. Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE-inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 53–57.
25. Cruickshank J.M. Comment on the LIFE study. *Lancet* 2002; 359: 2200–2201.
26. Haffner S.M., Leecho S., Ronnema T. i wsp. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 229–234.
27. Kjekshus J., Gilpin J., Cali G. i wsp. Diabetic patients and  $\beta$ -blockers after acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 1990; 11: 43–50.
28. Malmberg K., Herlitz J., Hjalmarsson Å. i wsp. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction: Retrospective data from two large scale studies. *Eur. Heart J.* 1989; 10: 423–428.
29. The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1981; 304: 801–807.
30. Beta Blocker Heart Attack Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. 1. Mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707–1714.
31. Jonas M., Reicher-Reiss H., Boyko V. i wsp. Usefulness of  $\beta$ -blocker therapy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 1273–1277.
32. Dargie H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1385–1390.
33. Malmberg K., Norhammar A., Wedel H., Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 2626–2632.
34. Gottlieb S., McCarter R., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high- risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1988; 339: 489–497.
35. Paolisso G., Gualdiero P., Manzella D. i wsp. Diabetes: the free fatty acids — ventricular premature complexes connection. *Diabetes Clin.* 1998; 15: 37–43.
36. Tse W.Y., Kendall M. Is there a role for beta-blockers in hypertensive diabetic patients? *Diabet. Med.* 1994; 11: 137–144.
37. Thubrikar M.J., Christie A.M., Cao-Dahn H.C. i wsp. Metoprolol reduces low density lipoprotein uptake in aortic regions prone to atherosclerosis. *FASEB J.* 1990; 4: A1151.
38. Linden T., Camejo G., Wiklund O. i wsp. Effect of short-term  $\beta$  blockade on serum lipid levels and on the interaction of LDL with human arterial proteoglycans. *J. Clin. Pharmacol.* 1990; 30: S123–S131.
39. Willich S.N., Pohjola-Sintonen S., Bhatia S.H. i wsp. Suppression of silent ischaemia by metoprolol without alteration of morning increase of platelet aggregability in patients with stable coronary disease. *Circulation* 1989; 79: 557–565.
40. Ablad B., Bjorkman J.A., Gustafsson D. i wsp. The role of sympathetic activity in atherogenesis: effects of  $\beta$ -blockade. *Am. Heart J.* 1988; 116: 322–327.
41. Dandona P., Karne R., Ghanim H. i wsp. Carvedilol inhibits reactive oxygen species generation by leukocytes and oxidative damage to amino acids. *Circulation* 2000; 101: 122–124.
42. Hedblad B., Wikstrand J., Janzon L. i wsp. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness. Main results from the  $\beta$ -blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103: 1721–1726.
43. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. i wsp. and the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1349–1355.
44. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–2007.

45. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II) a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
46. Shibata M.C., Flather M.D., Wang D. Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in the heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2001; 3: 351–357.
47. Brophy J.M., Joseph L., Rouleau J.L.  $\beta$ -blockers in congestive heart failure. A Bayesian metaanalysis. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 550–560.
48. Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. i wsp. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1651–1658.
49. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. i wsp. Randomized Aldactone Evaluation Study investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 709–717.
50. Haas S.J., Vos T., Gilbert R.E., Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am. Heart J.* 2003; 146: 848–853.
51. Shekelle P.G., Rich M.W., Morton S.C. i wsp. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status. A meta-analysis of major clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1529–1538.
52. Rocha R.M., Silva G.V., Perin E.C. i wsp. Effects of carvedilol therapy on QT-interval dispersion in congestive heart failure: is the difference in the elderly? *Tex. Heart Inst. J.* 2003; 30: 176–179.
53. Bristow M.R. Effect of carvedilol on LV function and mortality in diabetic vs non-diabetic patients with ischemic or non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1996; 84: I-644.
54. Bell D.S.H. Optimizing treatment of diabetes and cardiovascular disease with combined  $\alpha$ ,  $\beta$ -blockade. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21: 1192–1200.
55. Fonarow G.C. Managing the patient with diabetes mellitus and heart failure: issues and considerations. *Am. J. Med.* 2004; 116 (supl. 5A): 76S–88S.
56. BEST Steering Committee. Design of the  $\beta$ -blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *Am. J. Cardiol.* 1995; 75: 1220–1223.
57. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. i wsp. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators: Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.
58. Filipiak K.J., Niewada M. Quo vadis farmakoterapia kardiologiczna? *Pol. Przegl. Kardiol.* 2001; 3: 145–152.
59. Schaper N.C., Nabuurs-Franssen M.H., Huijberts M.S. Peripheral vascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2000; 16 (supl. 1): S11–S15.
60. Andersson B., Strömblad S.O., Lomsky M., Waagstein F. Heart rate dependency of cardiac performance in heart failure patients treated with metoprolol. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 575–583.
61. Lechat P.P., Packer M., Chalon S. i wsp. Clinical effects of  $\beta$  adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta analysis of double blind, placebo controlled randomised trials. *Circulation* 1998; 98: 1184–1191.
62. Doughty R.N., Whalley G.A., Gamble G. and the Australian/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Left ventricular remodelling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 1060–1066.
63. Andersson B., Caidahl K., Waagstein F. Recovery from left ventricular asynergy in ischemic cardiomyopathy following long-term  $\beta$  blockade treatment. *Cardiology* 1994; 85: 14–22.
64. Metra M., Nodari S., D'Aloia A. A rationale for the use of  $\beta$ -blockers as standard treatment for heart failure. *Am. Heart J.* 2000; 139: 511–521.
65. Lee J., Kukin M., Eng C. Progressive increase in tissue inhibitors of matrix metalloproteinase after long term treatment with beta blockers in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37A: P1132–1156.
66. Mayer B., Holmer S.R., Hengstenberg C. i wsp. Decreased IL-6 concentrations as a marker of successful treatment in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37A: P1201–1263.
67. 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.
68. Samuelsson O., Hedner T., Berglund G. i wsp. Diabetes mellitus in treated hypertension: incidence, predictive factors and the impact of non-selective beta-blockers and thiazide diuretics during 15 years treatment of middle-aged hypertensive in the primary prevention trial Göteborg, Sweden. *J. Hum. Hypertens.* 1994; 8: 257–263.
69. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E. i wsp. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 905–912.
70. Jacob S., Rett K., Henriksen E.J. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 1258–1265.
71. Haenni A., Lithell H. Treatment with a beta-blocker with beta 2-agonism improves glucose and lipid metabolism in essential hypertension. *Metabolism* 1994; 43: 455–461.
72. Jacob S., Rett K., Wicklmayr M. i wsp. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J. Hypertens.* 1996; 14: 489–494.
73. Giugliano D., Acampora R., Marfella R. i wsp. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulindependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126: 955–959.
74. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. i wsp. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized, controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2004; 292: 2227–2236.
75. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. i wsp. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 39): prospective observational study. *Br. Med. J.* 2000; 321: 405–412.
76. Khaw K.T., Wareham N., Luben R. i wsp. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322: 15–18.
77. Clausen-Sjöbom N., Lins P.E., Adamson U. i wsp. Effects of metoprolol on the counter-regulation and recognition of prolonged hypoglycemia in insulin-dependent diabetics. *Acta Med. Scand.* 1987; 222: 57–63.
78. Kaplan N.M. *Naciśnienie Tętnicze*. Witkowska M. (red.). Wyd. Urban & Partner Wrocław 1998.

79. Ryan J.R., La Corte W., Jain A., McMahon F.G. Hypertension in hypoglycaemic diabetics treated with beta blockers. *Hypertension* 1985; 7: 443–446.
80. Kasiske B.L., Ma J.Z., Kalil R.S.N., Louis T.A. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 133–141.
81. Reid J.L., Frishman W.H.  $\beta$ -Adrenoreceptor Blockers. W: Messerli F.H. (red.). *Cardiovascular Drug Therapy*. Wyd. 2. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996.
82. Lijnen P. Biochemical mechanisms involved in the  $\beta$ -blocker-induced changes in serum lipoproteins. *Am. Heart J.* 1992; 124: 549–556.
83. Yoshida H. Effects of beta-blockers on HMG CoA reductase and LDL receptor activity in cultured human skin fibroblast. *Cardiovasc. Drug Ther.* 1996; 10: 6774–6779.
84. Rabkin S.W. Mechanisms of action of adrenergic receptor blockers on lipids during antihypertensive drug treatment. *J. Clin. Pharmacol.* 1993; 33: 286–291.
85. van der Does R., Hauf-Zachariou U., Pfarr E. i wsp. Comparison of safety and efficacy of carvedilol and metoprolol in stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 643–649.

**Urszula Brzezinska, Andrzej Tykarski**  
Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego,  
Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych,  
Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu

---

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Tykarski  
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