

Ateroskleróza a betablokáda: zapomenutá možnost?

Michal Vrablík, Eva Tůmová

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Betablokátory se dostaly v posledních doporučeních pro management arteriální hypertenze na 4. pozici z hlediska volby léčebného postupu u pacientů s arteriální hypertenzí. Tento „ústup z pozic“ zdůvodňují výsledky studií srovnávajících různé antihypertenzivní strategie, které dokumentovaly menší benefit testovaných betablokátorů ve srovnání s kontrolními terapiemi. Je zřejmé, že i v rámci skupiny blokátorů β -adrenergických receptorů existují důležité rozdíly mezi jednotlivými zástupci. Vlastnosti jako selektivita k receptorům a jejich podtypům, hydrofilita, resp. lipofilita, kontrola krevního tlaku, ovlivnění intermediárního metabolismu nebo přímo vliv na vaskulární reaktivitu určují výsledný možný benefit spojený s terapií. Výsledky klinických hodnocení (studií) ovlivňuje i testovaná populace a konkomitantní medikace. Existuje řada studií dokumentujících benefit betablokátorů u pacientů s anamnézou atherotrombotické příhody nebo v kontextu srdečního selhání. V kontextu léčby (dosud) nekomplikované hypertenze nás zajímají nejen hlavní účinky – snížení krevního tlaku, ale také další potenciální účinky významné pro výsledný efekt a ovlivnění prognózy (příznivé, anebo naopak nežádoucí). V případě betablokátorů vliv na rozvoj aterosklerózy, lipidogram, kvalitu cévní stěny, protizánětlivé účinky apod. U betablokátorů vedlo několik studií k formulaci názoru, že jejich profil vedlejších metabolických účinků je natolik nepříznivý, že je třeba se jim u pacientů s dyslipidemií, inzulinovou rezistencí, diabetem nebo obezitou vždy vyhnout. Tento článek se vrací k otázce metabolických vlastností betablokátorů a jejich možnému přímému antiaterogennímu působení, a tedy místu, které tato léková třída má mít v oblasti kardiovaskulární prevence.

Klíčová slova: ateroskleróza – betablokátory – diabetes mellitus – dyslipidemie – kardiovaskulární prevence

Atherosclerosis and beta-blockade: A forgotten option?

Summary

Beta-blockers have been ranked fourth in management recommendations for arterial hypertension in the management of arterial hypertension. This “retreat” is justified by the results of studies comparing different antihypertensive strategies that documented a lesser benefit of the beta-blockers tested compared to control therapies. Obviously, even within the beta-adrenergic receptor blocking group, there are important differences between agents. Properties such as selectivity to receptors and their subtypes, hydrophilicity and resp. lipophilicity, control of blood pressure, influence of intermediate metabolism or directly influence on vascular reactivity determine the resulting potential benefit associated with therapy. The results of clinical trials are also influenced by the test population and concomitant medications. There are a number of studies documenting the benefit of beta-blockers in patients with a history of atherothrombotic events or in the context of heart failure. In the context of the treatment of (yet) uncomplicated hypertension, we are interested not only in the main effects – lowering blood pressure, but also in other potentially effects significant for the resulting effect and influencing the prognosis (favorable or undesirable). In the case of beta-blockers, the effect on atherosclerosis development, lipidogram, vascular wall quality, anti-inflammatory effects, etc. In beta-blockers, several studies have suggested that their metabolic side-effect profile is so unfavorable that they need insulin resistance in patients with dyslipidemia, diabetes or obesity always avoid. This article returns to the question of the metabolic properties of beta-blockers and their possible direct antiatherogenic action and thus the site that this drug class should have in the field of cardiovascular prevention.

Key words: atherosclerosis – beta-blockers – cardiovascular prevention – diabetes mellitus – dyslipidemia

Betablokátory od mechanismu účinku k indikacím

Betablokátory (BB), antihypertenziva ovlivňující různou měrou β_1 - nebo β_2 -adrenergní receptory, jsou v rámci kardiovaskulární prevence jednou za nejčastěji indikovaných lékových skupin. Účinek BB na úrovni myokardu je negativně inotropní (snižují sílu kontrakce myokardu), negativně dromotropní (snižují vodivost převodního systému), negativně chronotropní (snižují srdeční frekvenci) a negativně bathmotropní (snižují dráždivost myokardu). Terapeutický efekt vyplývající z těchto 4 charakteristik je následující: BB působí snížení minutového srdečního výdeje, plazmatického objemu a žilního návratu, snížení periferní sympatické aktivity a presorické odpovědi na katecholaminy při stresu a námaze, inhibici tvorby reninu. Naopak zvyšují uvolňování prostaglandinů a produkci atriálního natriuretického peptidu. Tab. 1 shrnuje vybrané vlastnosti betablokátorů potenciálně významné z hlediska ateroprotekce.

Tato léková skupina je používána již dlouho a proto „nashromáždila data“ pro širokou škálu primárních in-

dikací, od samotné arteriální hypertenze, přes arytmiie, léčbu srdečního selhání, po anginu pectoris. Bohužel jejich použití často brzdí nežádoucí účinky, které ovšem nejsou vždy vlastní všem zástupcům třídy a výběrem vhodné molekuly je lze redukovat nebo zcela eliminovat.

Vlastnosti betablokátorů: rozdíly, o kterých je dobře vědět

Tradičně dělíme BB podle jejich vazby na β_1 - nebo β_2 -receptory. Většina léčebných účinků je dána blokádou receptorů β_1 (tzv. kardioselektivita), které jsou přítomny v myokardu, gastrointestinálním traktu, ledvinách a tukových buňkách. BB dále různou měrou působí na receptory β_2 , což může mít za následek rozvoj nežádoucích účinků. Tyto receptory se vyskytují v bronchiálním traktu, cévách, pankreatu, děloze, játrech a žlázách s vnitřní sekrecí [1]. Byl identifikován i další podtyp β_3 -receptorů, jehož stimulace může být významná pro funkci především hnědé tukové tkáně. Upregulace β_3 -receptorů – ovlivnitelná podáváním betablokátorů – však byla popsána v myokardu levé

Tab. 1. Vybrané vlastnosti betablokátorů významné z hlediska ateroprotekce

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

Tab. 2. Přehled betablokátorů podle jejich selektivity působení na jednotlivé typy beta-receptorů

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

BB – betablokátor(y) ISA – intrinsic sympathomimetic aktivity

komory u experimentálního modelu srdečního selhání, což může vysvětlovat část příznivých účinků betablokády pozorovaných v tomto kontextu [2].

Podle selektivity β -receptorů dělíme betablokátory tradičně na neselektivní a selektivní, lze také vyzdvihnout některé další vlastnosti (např. vazodilatační účinek). Přehled uvádí **tab. 2**.

Dalším důležitým kritériem pro určení farmakokinetiky, a tím i ovlivnění biologického chování léčiva může být hydrofilita, resp. lipofilita. Přehled rozdělení betablokátorů podle tohoto kritéria uvádí **tab. 3**.

Z výše uvedených vlastností a dokumentace účinků jednotlivých zástupců třídy betablokátorů vyplývají i schválené indikace jednotlivých BB, jak uvádí **tab. 4**.

Betablokátory a metabolismus: jsou obavy na místě?

Stále častěji se při narůstající prevalenci diabetu a pandemii obezity setkáváme s pacienty s metabolickým syndromem – obězními diabetiky s dyslipidemií, u nichž se při rozhodování o terapii snažíme vyhnout lékům s možným dalším negativním dopadem na hladiny glykemie a lipidogram. V ideálním případě volíme takovou terapeutickou intervenci, která by více patofyziologickými ces-

tami současně pomohla ovlivnit prognózu i metabolické parametry ovlivnit pozitivně.

Tradiční, neselektivní BB, vykazovaly, kromě bronchiální obstrukce, také nežádoucí účinky na metabolismus glukózy a lipidů, čemuž u kardiovaskulárně rizikových nemocných byl připisován další negativní dopad na prognózu. Tradičně se také připomíná, že u diabetiků mohou BB maskovat tachykardii coby příznak nastupující hypoglykemie a také prodlužovat dobu zotavení z hypoglykemie. Proto se BB obecně zapsaly do povědomí jako neupřednostňovaná léčiva v běžných indikacích, jako je arteriální hypertenze, zejména u osob s metabolickými onemocněními [4]. Doklady pocházejí především ze srovnání, v nichž byl jako zástupce třídy betablokátorů používán atenolol. Metaanalýza srovnávající tento BB s ostatními sice ukázala, že i atenolol ovlivňuje prognózu pacientů s arteriální hypertenzí v mladším věku příznivě (u starších byl pozorován nárůst rizika cévní mozkové příhody), ale i tak budeme v současné době spíše volit jiné zástupce třídy s přesvědčivější dokumentací příznivých efektů [5]. Rozhodně bychom ale neměli aplikovat pravidlo, že betablokátory vyřadíme z portfolia léčiv, a „připravíme“ tak nemocné o jejich benefit. Jednak novější generace BB vykazují už pouze minimální negativní metabolické

Tab. 3. Rozdělení betablokátorů podle jejich hydrofility. Upraveno podle [3]

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

Tab. 4. Základní indikace betablokátorů. Upraveno podle SÚKL z roku 2018

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

účinky, některé molekuly mají dokonce pozitivní dopady na některé parametry metabolismu a vaskulárních regulací. Mohou tak působit synergicky s ostatními „metabolicky preferovanými“ léčebnými postupy v terapii arteriální hypertenze. A nezapomínejme ani na možný přímý antiaterogenní efekt betablokátorů, k němuž se dostaneme dále.

Betablokátory a ochrana endotelu

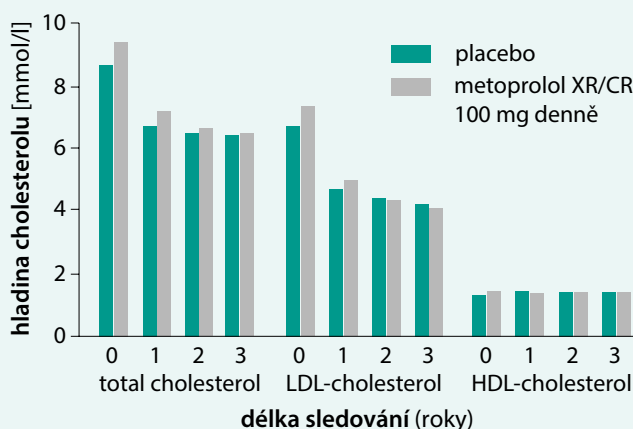
Působení endotelu v procesu vaskulární homeostázy je komplexní a jeho poškození – endoteliální dysfunkce – představuje iniciační fázi aterosklerotických cévních změn. Endotelová buňka omezuje parakrinní cestou rozvoj intravaskulárního zánětu, udržuje adekvátní napětí cévní stěny, fluiditu krve a kontroluje proliferaci buněk hladké svaloviny v cévní stěně [6]. Jedním z nejdůležitějších působků ovlivňujících vlastnosti cévní stěny je oxid dusnatý (NO) vznikající z L-argininu za účasti NO-syntázy uvnitř endotelové buňky. Jeho inhibiční vliv na agregaci trombocytů, leukotaxi, adhezi monocytů k endotelu a proliferaci hladkých svalových buněk působí spolu s navozením vazodilatace na endotelové buňky veskrze pozitivně [7]. Faktory, které narušují endoteliální funkce, jsou mnohé – působení volných radikálů (např. u kuřáků nebo pacientů s chronickým zánětlivým onemocněním), turbulentní proudění krve u hypertoniků, aterogenní lipoproteiny, pokročilé produkty glykace, hyperurikemie a mnohé další. Vzhledem k tomu, že poškození endotelu má de facto kauzální vztah k rozvoji kardiovaskulárních onemocnění, je stále častěji zaměřována pozornost na možné pozitivní terapeutické ovlivnění kvality endotelu. Nízká dostupnost NO způsobuje hyperaktivitu sympatiku a/nebo zvýšení hladiny plazmatických katecholaminů, což prohlubuje endoteliální dysfunkci. Aktivace β -adrenergních receptorů endotelu stimuluje NO-syntázu k produkci NO, ovšem tato aktivace musí být přiměřená. Bylo prokázáno, že nadměrnou aktivací β -adrenergních receptorů může docházet k extrémnímu zvýšení aktivity NO-syntázy, která

poté vede k produkci superoxidového aniontu, což opět ústí ve zvýšený oxidační stres [8]. Schopnost BB navodit vazodilataci závislou na NO u hypertenzních pacientů má naprosto zásadní klinický význam v prevenci rozvoje aterosklerózy [9]. Zvýšené koncentrace NO při léčbě BB jsou spojené s poklesem exprese adhezivních molekul na membráně endotelu, následně dochází ke snížené migraci monocytů do intimy a redukci vzniku pěnových buněk, rané fázi aterosklerotického plátu. V neposlední řadě jsou BB schopné ovlivnit agregaci trombocytů mechanismem nezávislým na jejich adrenergní aktivitě. Největší míru inhibice destičkových funkcí ostatně doložili autory rozsáhlé metaanalýzy pro lipofilní a neselektivní zástupce třídy BB [10].

Vliv betablokátorů na lipidogram a glykemii

Blokáda β_1 -adrenergních receptorů, které se účastní lipolýzy v adipocytech, může indukovat či zhoršit dyslipidemii (zejména zmnožením na triglyceridy bohatých lipoproteinů) – efekt zvláště nežádoucí u pacientů s inzulinovou rezistencí nebo diabetem 2. typu. Proto byla snaha vyvinout léky postrádající nežádoucí metabolický efekt, tedy betablokátory nejprve 2., posléze i 3. generace, která se vyznačuje selektivitou pro β_1 -adrenergní receptory a odlišným mechanismem navození vazodilatace. Nejstudovanější lék této skupiny karvedilol se prokázal jako účinný v léčbě srdečního selhání a má komplexní působení na úrovni adrenergeních receptorů. Působí na několika úrovních – antagonizuje podtřídy α_1 , β_1 - a β_2 -adrenergní receptory, ale bohužel také β_2 -receptory, což u pacientů způsobuje nežádoucí účinky [11]. Ty byly do značné míry eliminovány vývojem v rámci třídy betablokátorů. Vysoce kardioselektivní bisoprolol má zcela neutrální působení na hladiny sérových lipidů, jak ukázaly některé menší studie [12]. Obdobně máme k dispozici data dokumentující prakticky nulový vliv bisoprololu na metabolismus glukózy u diabetiků 2. typu [13]. Dalším zástupcem 3. generace BB vysoce selektivních pro srdeční β_1 -adre-

Graf. 1. Vliv léčby metoprolol sukcinátem s prodlouženým uvolňováním na hladiny plazmatických lipidů ve studii ELVA

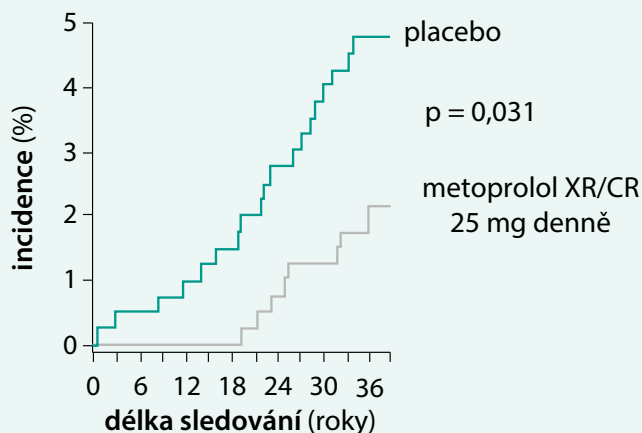


nergní receptory se současnými vazodilatačními účinky je nebivolol [14]. Nebivolol indukuje produkci NO, aniž by ovlivňoval β_1 -receptory (tedy odlišně od všech ostatních BB), což vede k endotel-dependentní vazodilataci [15]. Z hlediska metabolických parametrů dochází při léčbě nebivololem ke zlepšení lipidogramu, konkrétně k poklesu koncentrace LDL-cholesterolu i celkového cholesterolu a také triglyceridů, přitom nebyl pozorován ani žádný negativní efekt na metabolismus glukózy [16,17]. Zajímavé je, že při pečlivé analýze dostupných dat ani někteří zástupci starších generací betablokátorů však nakonec z metabolického hlediska nevykazují špatné výsledky. Data musíme ale hodnotit pozorně. Vezme-li za příklad molekulu metoprololu, najdeme rozdílné závěry provedených studií, které ale mají svůj základ v odlišných farmakologických vlastnostech jednotlivých přípravků metoprololu. V menší studii sledovali dánští autoři parametry endoteliální funkce (vaskulární inzulinovou senzitivitu) u diabetiků 2. typu, jimž byly podávány relativně vyšší dávky karvedilolu, resp. neretardovaného metoprololu. Karvedilol měl na sledované parametry signifikantně lepší vliv a autoři uzavřeli, že metoprolol zvyšuje endoteliální inzulinovou rezistenci [18]. Naproti tomu, při použití metoprololu v ZOK formě v jiné studii hodnotící celotělovou inzulinovou senzitivitu pomocí euglykemického hyperinzulinimického clampu, nedokumentovali američtí autoři žádný negativní vliv této léčby na parametry glukózového či lipidového metabolismu [19]. Neutrální vliv metoprololu sukcinátu s prodlouženým uvolňováním na lipidový metabolismus dokumentovala i 3letá studie ELVA, sledující vliv betablokády na rozvoj aterosklerózy hodnocené pomocí ultrasonografického vyšetření karotických tepen [20]. Autoři ukázali pouze nevýznamné zvýšení hladin celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu v 1. roce terapie, které při pokračování léčby vymizelo (graf 1).

Betablokátoři a ateroskleróza: možný přímý pozitivní efekt

Výše uvedené mechanismy mají řadu vlastností, které mohou působit antiaterogenně. Připomeňme klíčovou roli snížení sympatické nervové aktivity, působení na endotel cévní stěny a v neposlední řadě i možnost ovlivnění zachycování aterogenních lipoproteinů v cévní stěně omezením jejich vazby na proteoglykany. Máme k dispozici i studie posuzující možnost přímého antisklerotického působení betablokátorů. V experimentálních myších modelech aterosklerózy bylo dokumentováno zmenšení rozsahu aterosklerotického poškození při podávání metoprolol sukcinátu s prodlouženým uvolňováním [21]. Autoři této práce dokumentovali neutrální vliv léčby na parametry lipidového metabolismu a za hlavního nositele pozorovaných příznivých změn na úrovni cévní stěny označili pokles aktivity zánětlivé odpovědi zrcadlící se ve snížení exprese cytoadhezivních molekul na endoteliálních buňkách i snížení množství aktivovaných makrofágů v aterosklerotických lézích. Na experimentální data navázaly studie hodnotící průběh aterosklerózy pomocí zobrazovacích metod. Již výše zmíněná studie ELVA hodnotila ve 3letém sledování průběh aterosklerotických změn hodnocených pomocí ultrasonografie karotid u hypercholesterolemických pacientů ve 2 ramenech: v jedné s léčbou metoprololem s prodlouženým uvolňováním v dávce 100 mg denně a ve druhé s podáváním placeba. Na konci sledování autoři doložili významné zpomalení změn tloušťky intimomediálního komplexu v karotickém bulbu a společné karotidě u osob léčených metoprololem ve srovnání s placebem v 1. roce sledování, které bylo zachováno až do konce sledovaného období. Výše krevního tlaku se přitom mezi léčebnými rameny studie nijak nelišila. Další studií s ještě ambicióznějším uspořádáním, která hodnotila vliv léčby metoprololem na aterogenezi byla studie BCAPS [22]. V rámci tohoto hodnocení bylo

Graf 2. Vliv léčby metoprolol sukcinátem s prodlouženým uvolňováním na celkovou mortalitu a výskyt aterotrombotických příhod ve studii BCAPS



3 roky sledováno 793 pacientů bez anamnézy kardiovaskulární příhody ve věku 20–70 let, kteří byli rozděleni do ramen, jimž byla podávána nízká dávka metoprololu s prodlouženým uvolňováním (25 mg denně), fluvastatin nebo placebo ve faktoriálním uspořádání. Že fluvastatin ovlivňoval příznivě průběh vývoje karotické aterosklerózy asi nikoho nepřekvapí. Velmi obdobný výsledek však byl pozorován i ve skupině léčené metoprololem. Pozoruhodná je i analýza celkové mortality a výskytu aterosklerotických cévních příhod v souhrnné analýze všech pacientů alokovaných k metoprololu (část z nich byla přiřazena k aktivní léčbě fluvastatinem a část k placebo) dokládající významné snížení výskytu tohoto kombinovaného ukazatele po 3 letech hodnocení (graf 2).

Data ze studie BCAPS byla následně analyzována v práci hodnotící vliv metoprololu na složení aterosklerotického plátu posuzované pomocí ultrasonografických charakteristik. Autoři konstatují, že aterosklerotické pláty ve skupině pacientů alokovaných k metoprololu byly více echogenní a měly další ultrasonografické charakteristiky kompatibilní s představou stabilizace ateromu a snížení obsahu aterogenních lipidů v jejich jádrech [23].

Závěr

Betablokátory mají své nezastupitelné místo v kardiovaskulární prevenci a data z rozsáhlých studií prokazující pokles mortality hovoří jednoznačně v jejich prospěch. Je třeba vnímat heterogenitu této skupiny léčiv a zvážit vlastnosti konkrétní molekuly při indikaci individuální terapie, respektovat kontraindikace a zvažovat možné nežádoucí účinky. Negativní metabolické účinky, pozorované při užití tradičních BB se při použití moderních molekul v rámci třídy nezdají být zásadní (bisoprolol, metoprolol ZOK a nebivolol). BB lze jistě považovat za vysoce kardioprotektivní s mnoha hemodynamickými benefity – snížení tepové frekvence, snížení krevního tlaku vlivem na periferní cévní rezistenci, zlepšení systolické a diastolické funkce srdeční atd. Zajímavý – ale méně zmiňovaný – je také jejich efekt na endotelální funkci a přímé antiaterogenní působení, doložené experimentálně i v humánních studiích. Betablokátory nadále představují vhodnou součást kombinačních režimů nejen při snaze o ovlivnění krevního tlaku, ale také k prevenci vaskulárního poškození a progresu aterosklerózy. Možné negativní metabolické působení se při použití moderních kardioselektivních betablokátorů nejvíce jako překážka v jejich použití.

Podpořeno Výzkumným záměrem MZ ČR – RVO VF64165.

Literatura

1. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Betablokátory u kardiovaskulárních onemocnění – pro a proti. *Kardiolog Rev Int Med* 2019; 21(2): 86–89.
2. Zhao Q, Wu TG, Jiang ZF et al. Effect of beta-blockers on beta-3-adrenoceptor expression in chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21(2): 85–90. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10557-007-6016-4>>.

3. Vítovec J, Špinar J. Betablokátory v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. *Acta Med* 2015; 4(8): 15–17.
4. Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(3): 615–629. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1185/03007990903533681>>.
5. Kuyper LM, Khan NA. Atenolol vs nonatenolol β -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2014; 30(5 Suppl): S47–S53. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2014.01.006>>.
6. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007; 115(10): 1285–1295. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859>>.
7. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288(5789): 373–376. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/288373a0>>.
8. Davel AP, Kawamoto EM, Scavone C et al. Changes in vascular reactivity following administration of isoproterenol for 1 week: a role for endothelial modulation. *Br J Pharmacol* 2006; 148(5): 629–639. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0706749>>.
9. Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U et al. Nebivolol and its 4-keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(10): 1838–1844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2003.06.011>>.
10. Bonten TN, Plaizier CE, Snoep JJ et al. Effect of β -blockers on platelet aggregation: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78(5): 940–949. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12404>>.
11. Eggertsen R, Sivertsson R, Andrén L et al. Haemodynamic effects of carvedilol, a new beta-adrenoceptor blocker and precapillary vasodilator in Essential hypertension. *J Hypertens* 1984; 2(5): 529–534. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/00004872-198410000-00013>>.
12. Fogari R, Zoppi A, Tettamanti F et al. Beta-blocker effects on plasma lipids in antihypertensive therapy: importance of the duration of treatment and the lipid status before treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16(Suppl 5): S76–S80.
13. Janka HU, Ziegler AG, Disselhoff G et al. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8(Suppl 11): S96–S99. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/00005344-198511001-00018>>.
14. Whaley-Connell A, Habibi J, Johnson M et al. Nebivolol reduces proteinuria and renal NADPH oxidase-generated reactive oxygen species in the transgenic Ren2 rat. *Am J Nephrol* 2009; 30(4): 354–360. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000229305>>.
15. Gao YS, Nagao T, Bond RA. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17(6): 964–969. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/00005344-199106000-00016>>.
16. Rizos E, Bairaktari E, Kostoula A et al. The combination of nebivolol plus pravastatin is associated with a more beneficial metabolic profile compared with that of atenolol plus pravastatin in hypertensive patients with dyslipidemia: a pilot study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2003; 8(2): 127–134. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/107424840300800206>>.
17. Moen MD, Wagstaff AJ. Nebivolol: a review of its use in the management of hypertension and chronic heart failure. *Drugs* 2006; 66(10): 1389–409; discussion 1410. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200666100-00007>>.
18. Britt Kveiborg B, Hermann TS, Major-Pedersen A et al. Metoprolol compared to carvedilol deteriorates insulin-stimulated endothelial function in patients with type 2 diabetes – a randomized study. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 21. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-9-21>>.
19. Falkner B, Kushner H. Treatment with metoprolol succinate, a selective beta adrenergic blocker, lowers blood pressure without altering insulin sensitivity in diabetic patients. *J Clin Hypertens*

(Greenwich) 2008; 10(1): 51–57. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-6175.2007.07458.x>>.

20. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J et al. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study. *Stroke* 2002; 33(2): 572–577. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/hs0202.102332>>.

21. Ulleryd MA, Bernberg E, Yang LJ et al. Metoprolol reduces pro-inflammatory cytokines and atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 548783. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/548783>>.

22. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L et al. 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(13): 1721–1726. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.103.13.1721>>.

23. Ostling G, Gonçalves I, Wikstrand J et al. Long-term treatment with low-dose metoprolol CR/XL is associated with increased plaque echogenicity: the Beta-blocker Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Atherosclerosis* 2011; 215(2): 440–445. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.031>>.

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

✉ michal.vrablik@vfn.cz

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 11. 11. 2019

Přijato po recenzi 12. 11. 2019