

Ο ρόλος των β-αποκλειστών στη φαρμακοθεραπεία της υπέρτα- σης στον γενικό πληθυσμό και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

**Κ. Μαρκάκης¹
Β. Λιακόπουλος¹
Π.Ι. Γεωργιανός¹**

**Ε.Ι. Γεωργιανού²
Π.Ε. Ζεμπεκάκης¹**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι β-αποκλειστές είναι μια ετερογενής κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων, καθώς υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους ως προς τη συγγένεια σύνδεσής με τους β₁/β₂ αδρενεργικούς υποδοχείς, την παρουσία ενδογενούς συμπαθητικομιμητικής δράσης και τις αγγειοδιασταλτικές τους ιδιότητες. Ενώ τα φάρμακα αυτά μαζί με τα διουρητικά αποτέλεσαν για μακρύ διάστημα τον ακρογωνιαίο λίθο στη φαρμακοθεραπεία της ανεπίπλεκτης υπέρτασης, οι τελευταίες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες δεν περιλαμβάνουν τους β-αποκλειστές στις κύριες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων. Αντίθετα, η χρήση τους συστήνεται για τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με ειδική καρδιολογική ένδειξη για λήψη β-αποκλειστή, όπως σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλιακή μαρμαρυγή, στηθάγχη ή μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ωστόσο, φαρμακο-επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η συνταγογράφηση των β-αποκλειστών είναι πολύ ευρεία στην καθημερινή κλινική πράξη, ιδίως σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Επίσης, ενώ οι β-αποκλειστές δεν συστήνονται ως φάρμακα πρώτης γραμμής στον γενικό υπερτασικό πληθυσμό, τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές σε υπερτασικούς αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς έδειξαν ότι οι β-αποκλειστές υπερέχουν έναντι των αποκλειστών του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης ως προς την αντιυπερτασική τους δράση, την πρόκληση υποστροφής της αορτικής σκληρίδας και ενδεχομένως τη μείωση του κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σε αυτό το άρθρο αξιολογούμε τον ρόλο των β-αποκλειστών στη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με ή χωρίς ΧΝΝ, παρέχουμε συστάσεις για τη χρήση τους στην κλινική πράξη και καταλήγουμε με κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα σε αυτό το σημαντικό πεδίο.

Λέξεις-κλειδιά: αρτηριακή υπέρταση, β-αποκλειστές, χρόνια νεφρική νόσος, αιμοκάθαρση

Κλινική φαρμακολογία των β-αποκλειστών

Οι β-αποκλειστές αναστέλλουν ανταγωνιστικά τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς και μέσω αυτής της δράσης τους μειώνουν την αρτηριακή πίεση (ΑΠ) και, επομένως, χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη ως αντιυπερτασικά φάρμακα¹. Παρότι ο ακριβής μηχανισμός της αιμοδυναμικής αυτής δράσης δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος, φαίνεται ότι είναι ο αποκλεισμός των β₁-αδρενεργικών υποδοχέων το

κύριο μονοπάτι που προκαλεί μείωση του καρδιακού ρυθμού, της καρδιακής παροχής, των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, δράσεις οι οποίες τελικά μειώνουν τη συστηματική ΑΠ¹.

Οι β-αποκλειστές αποτελούν μια ετερογενή κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων². Τα φάρμακα αυτά διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την εκλεκτικότητα σύνδεσης με τους β₁/β₂-αδρενεργικούς υποδοχείς, την ενδογενή συμπαθητικομιμητική τους

¹Τμήμα Νεφρολογίας και Υπέρτασης, Α' Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη ²Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Παναγιώτης Ι. Γεωργιανός, MD, PhD, Τμήμα Υπέρτασης, Α' Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Στ. Κυριακίδου 1, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα • Τηλ./Fax: +30-2313-303-844 • E-mail: pangeorgi@yahoo.gr

δράση και τις αγγειοδιασταλτικές τους ιδιότητες. Σε αυτό το πλαίσιο, τα φάρμακα αυτά έχουν ταξινομηθεί σε β-αποκλειστές πρώτης, δεύτερης και τρίτης γενιάς. Στην πρώτη γενιά περιλαμβάνονται μη καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές με ισότιμη συγγένεια σύνδεσης με τους β_1 και β_2 αδρενεργικούς υποδοχείς. Οι δεύτερης γενιάς β-αποκλειστές, οι οποίοι χαρακτηρίζονται επίσης και ως καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές, εμφανίζουν ισχυρότερη συγγένεια σύνδεσης με τους β_1 από ό,τι με τους β_2 αδρενεργικούς υποδοχείς². Καμία από αυτές τις δύο παραδοσιακές κατηγορίες β-αποκλειστών δεν ασκεί αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις, κάτι το οποίο αποτελεί μια χαρακτηριστική φαρμακολογική δράση των β-αποκλειστών τρίτης γενιάς².

Η χρήση των β-αποκλειστών έχει συσχετισθεί με μια ποικιλία ανεπιθύμητων παρενεργειών. Οι πιο συχνές παρενέργειες των β-αποκλειστών περιλαμβάνουν τα ακόλουθα: αδυναμία, μειωμένη ικανότητα σωματικής άσκησης, επιδείνωση των συμπτωμάτων της περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας, στυτική δυσλειτουργία, μικρή αύξηση των επιπέδων καλίου στον ορό, διαταραχές συγκέντρωσης και μνήμης, επιδείνωση της κατάθλιψης και ψωρίαση². Η χρήση των μη καρδιοεκλεκτικών β-αποκλειστών αντενδείκνυται σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα, ενώ αυτά τα φάρμακα ασκούν επίσης δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις, όπως επιδείνωση της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και διαταραχή του λιπιδαιμικού προφίλ^{3,4}. Επίσης, οι β-αποκλειστές έχουν συσχετισθεί με υψηλότερη επίπτωση του νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδους διαβήτη, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με θειαζιδικά διουρητικά^{3,4}. Πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι κλινικές μελέτες με β-αποκλειστές τρίτης γενιάς, όπως η νεμπιβολόλη και η καρβεδιλόλη, έδειξαν ότι αυτά τα φάρμακα δεν ασκούν δυσμενή επίδραση στην ανοχή της γλυκόζης και στον γλυκαιμικό έλεγχο και ότι συνολικά έχουν ένα πιο ευνοϊκό προφίλ ανεπιθύμητων παρενεργειών σε σύγκριση με τους παραδοσιακούς β-αποκλειστές⁵⁻⁷.

Οι β-αποκλειστές μαζί με τα διουρητικά αποτέλεσαν για πολλά χρόνια τον ακρογωνιαίο λίθο στη φαρμακοθεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης, αλλά αυτή η θεραπευτική στρατηγική έχει αναθεωρηθεί¹. Στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της American Heart Association / American College of Cardiology (AHA/ACC) του 2017 και στις οδηγίες της European Society of Hypertension / European Society of Cardiology (ESH/ESC) του 2018^{8,9}, οι β-αποκλειστές δεν συστήνονται ως φάρμακα πρώτης

γραμμής για τη θεραπεία της ανεπίπλεκτης υπέρτασης. Τόσο οι αμερικανικές όσο και οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν ότι η χρήση των β-αποκλειστών έχει θέση στη θεραπεία της υπέρτασης σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών με κάποια ειδική καρδιολογική ένδειξη για τη χρήση αυτής της κατηγορίας αντιυπερτασικών φαρμάκων, όπως σε ασθενείς με συνυπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ), στηθάγχη, κολπική μαρμαρυγή ή μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου^{8,9}.

Παρότι οι β-αποκλειστές δεν συστήνονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες ως αντιυπερτασικά φάρμακα πρώτης γραμμής^{8,9}, δεδομένα από μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι οι β-αποκλειστές εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται ευρέως στην καθημερινή κλινική πράξη, ιδίως σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Για παράδειγμα, σε μια προοπτική ανάλυση 3.939 ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC)¹⁰, 28% των ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 2 λάμβανε θεραπεία με β-αποκλειστές. Ωστόσο, η χρήση των β-αποκλειστών ήταν προοδευτικά αυξανόμενη ανάλογα με το στάδιο της ΧΝΝ και έφτασε σε ποσοστό >60% στους ασθενείς με σταδίου 5 ΧΝΝ¹⁰. Σε μια αναδρομική ανάλυση των φαρμακευτικών θεραπειών που λάμβαναν 158.702 αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς στις Η.Π.Α., οι β-αποκλειστές ήταν μακράν η πιο συχνά χορηγούμενη θεραπεία για καρδιαγγειακές παθήσεις (64%), ακολουθούμενοι από τους αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (52%) και τους ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου (51%)¹¹. Ο υψηλός επιπολασμός των καρδιαγγειακών συννοσηρών κλινικών καταστάσεων (όπως η συμφορητική ΚΑ, η ισχαιμική καρδιοπάθεια, η κολπική μαρμαρυγή και οι άλλες αρρυθμίες) στους ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ ίσως αποτελεί μια ερμηνεία για την τόσο ευρεία χρήση των β-αποκλειστών σε αυτόν τον ειδικό πληθυσμό ασθενών¹¹.

Σε αυτό το άρθρο αξιολογούμε δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, οι οποίες αξιολόγησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των β-αποκλειστών σε υπερτασικούς ασθενείς με ή χωρίς ΧΝΝ. Αξιολογούμε κριτικά το εάν δεδομένα από κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν στον γενικό υπερτασικό πληθυσμό μπορούν να επεκταθούν και να κατευθύνουν τη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με προχωρημένη ΧΝΝ.

Χρήση των β-αποκλειστών στην ιδιοπαθή υπέρταση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των β-αποκλειστών ως πρώτης γραμμής θεραπείας της ανεπίπλεκτης υπέρτασης αξιολογήθηκε σε μια μετα-ανάλυση 13 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών από την Cochrane¹². Οι β-αποκλειστές δεν υπερέιχαν έναντι του εικονικού φαρμάκου [relative risk (RR): 0,99, 95% confidence interval (CI): 0,88-1,11] ή της ενεργού θεραπείας με διουρητικά (RR: 1,04, 95% CI: 0,91-1,19) και αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RR: 1,10, 95% CI: 0,98-1,24) στη μείωση της ολικής θνητότητας¹². Αντίθετα, ο κίνδυνος της ολικής θνητότητας ήταν υψηλότερος με τους β-αποκλειστές σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές ασβεστίου (RR: 1,07, 95% CI: 1,0-1,14). Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οι β-αποκλειστές μείωσαν κατά 12% τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας (RR: 0,88, 95% CI: 0,79-0,97), όφελος το οποίο αποδόθηκε στην ευνοϊκή επίδραση των β-αποκλειστών στη μείωση του κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (RR: 0,80, 95% CI: 0,66-0,96)¹². Δεν υπήρχε καμία διαφορά μεταξύ των β-αποκλειστών και των διουρητικών (RR: 1,13, 95% CI: 0,99-1,28) ή μεταξύ των β-αποκλειστών και των αποκλειστών του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RR: 1,0, 95% CI: 0,72-1,38) στον κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας. Ωστόσο, ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν υψηλότερος με τους β-αποκλειστές σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές ασβεστίου (RR: 1,18, 95% CI: 1,08-1,29). Για μια ακόμη φορά, η διαφορά αυτή αποδόθηκε στην κατωτερότητα των β-αποκλειστών να βελτιώσουν τον κίνδυνο του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (RR: 1,24, 95% CI: 1,11-1,4)¹². Αναφορικά με την ασφάλεια, η πιθανότητα διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων παρενεργειών ήταν σημαντικά υψηλότερη με τους β-αποκλειστές σε σύγκριση με τους αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RR: 1,41, 95% CI: 1,29-1,54), αλλά τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας δεν διέφεραν όταν οι β-αποκλειστές συγκρίθηκαν με το εικονικό φάρμακο, τα διουρητικά ή τους ανταγωνιστές ασβεστίου¹².

Τα δεδομένα από αυτήν τη μεταανάλυση της Cochrane δείχνουν ότι οι β-αποκλειστές βελτιώνουν σε μικρό ποσοστό την καρδιαγγειακή νοσηρότητα, ενώ παρέχουν ελάχιστο έως μηδενικό όφελος στη θνητότητα από κάθε αιτία, παρέχοντας υποστήριξη στις ισχύουσες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες οι οποίες δεν συστήνουν τη χρήση των β-αποκλειστών ως φαρμάκων πρώτης γραμμής στην ανεπίπλεκτη

υπέρταση. Θα πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι τα ευρήματα αυτής της μεταανάλυσης πρέπει να αξιολογηθούν μέσα στο πλαίσιο των μεθοδολογικών της περιορισμών¹³. Πρώτον, όλες οι κλινικές δοκιμές που περιλήφθηκαν σε αυτήν τη μεταανάλυση προέβλεπαν τη χορήγηση επιπρόσθετης θεραπείας στο αρχικό αντιυπερτασικό σχήμα. Επομένως, οι διαφορές στις εκβάσεις μπορεί να οφείλονται εν μέρει σε διαφορές στην επιπρόσθετη αντιυπερτασική θεραπεία μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων^{12,13}. Δεύτερον, στις περισσότερες από τις κλινικές δοκιμές, οι συγκρίσεις έγιναν κατά βάση με τον β-αποκλειστή ατενολόλη, γεγονός που περιορίζει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων αυτής της μεταανάλυσης στο σύνολο της ετερογενούς κατηγορίας των β-αποκλειστών^{12,13}. Επίσης, δεν περιλήφθηκαν στη μεταανάλυση κλινικές δοκιμές, οι οποίες αξιολόγησαν την επίδραση των νεότερων αγγειοδιασταλτικών β-αποκλειστών τρίτης γενιάς σε σκληρά καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία. Σε αυτό το πλαίσιο, τα αποτελέσματα αυτής της μεταανάλυσης για τις περισσότερες εκβάσεις παρείχαν δεδομένα με χαμηλή έως μέτρια βεβαιότητα^{12,13}. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές απαιτούνται ώστε να αξιολογηθεί συγκριτικά η αποτελεσματικότητα των νεότερων έναντι των παραδοσιακών β-αποκλειστών στη φαρμακοθεραπεία της ανεπίπλεκτης υπέρτασης.

Εξέλιξη της νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με υπέρταση και ΧΝΝ

Στη μελέτη African-American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK)¹⁴, 1.094 Αφρο-Αμερικανοί ασθενείς με υπερτασική νεφροσκληρυνση τυχαιοποιήθηκαν σε έναν εντατικό έναντι ενός συμβατικού θεραπευτικού στόχου για την υπέρταση (μέση ΑΠ <92 έναντι 102-107 mmHg) και σε έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας με μετοπρολόλη (50-200 mg ημερησίως), ραμιπρίλη (2,5-10 mg ημερησίως) ή αμιλοδιπίνη (5-10 mg ημερησίως). Επιπρόσθετη θεραπεία χορηγήθηκε για την επίτευξη των προκαθορισμένων θεραπευτικών στόχων για την ΑΠ. Η μέση συστολική ΑΠ κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν 135±13 mmHg στην ομάδα της μετοπρολόλης, 135±14 mmHg στην ομάδα της ραμιπρίλης και 133±12 mmHg στην ομάδα της αμιλοδιπίνης, αντίστοιχα¹⁴. Επομένως, ένα θεραπευτικό σχήμα βασισμένο στον β-αποκλειστή μετοπρολόλη ήταν ισότιμα αποτελεσματικό με θεραπεία βασισμένη σε άλλες κύριες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων στον έλεγχο της ΑΠ σε Αφρο-Αμερικανούς ασθενείς με υπερτασική νεφροσκληρυνση.

Πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι σε σύγκριση με τη μετοπρολόλη, η θεραπεία με ραμπριλίη προκάλεσε μείωση κατά 22% ($p = 0,04$) του σύνθετου νεφρικού καταληκτικού σημείου, της >50% μείωσης του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR), της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης σε ΧΝΝ τελικού σταδίου ή του θανάτου¹⁴. Σε σύγκριση με την αμιλοδιπίνη, η θεραπεία με ραμπριλίη ήταν ακόμη πιο αποτελεσματική, καθώς μείωσε το σύνθετο νεφρικό καταληκτικό σημείο κατά 38% ($p = 0,004$)¹⁴.

Επίδραση στην καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με ΧΝΝ

Οι καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις των β-αποκλειστών σε ασθενείς με ΧΝΝ διερευνήθηκαν σε μία μεταανάλυση 6 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, στις οποίες έλαβαν συνολικά μέρος 5.972 ασθενείς με ΧΝΝ και ΚΑ με χαμηλό κλάσμα εξώθησης¹⁵. Στη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας βρέθηκαν, επίσης, 2 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, οι οποίες περιέλαβαν ασθενείς χωρίς συμφορητική ΚΑ, αλλά οι μελέτες αυτές δεν παρείχαν επαρκή αριθμητικά δεδομένα για να περιληφθούν στη μεταανάλυση. Σε ασθενείς με ΧΝΝ και συστολική ΚΑ, οι β-αποκλειστές φάνηκε ότι υπερέχουν έναντι του εικονικού φαρμάκου στη μείωση του κινδύνου ολικής θνητότητας (RR: 0,72, 95% CI: 0,64-0,80) και στη μείωση του κινδύνου για θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας (RR: 0,66, 95% CI: 0,49-0,89)¹⁵. Ωστόσο, αυτό το όφελος στην επιβίωση συνοδεύτηκε από 4,92 φορές υψηλότερη επίπτωση των επεισοδίων βραδυκαρδίας (RR: 4,92, 95% CI: 3,20-

7,55) και από 5,08 φορές υψηλότερο κίνδυνο υπότασης (RR: 5,08, 95% CI: 3,48-7,41)¹⁵. Αυτές οι ανεπιθύμητες παρενέργειες που σχετίστηκαν με τη χρήση των β-αποκλειστών φαίνεται ότι είναι πιο συχνές σε ασθενείς με ΧΝΝ από ό,τι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε μία παλαιότερη μεταανάλυση η οποία αξιολόγησε την ασφάλεια των β-αποκλειστών στον γενικό πληθυσμό των ασθενών με ΚΑ, φάνηκε ότι σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οι β-αποκλειστές σχετίστηκαν με 3,62 φορές υψηλότερη επίπτωση της βραδυκαρδίας (RR: 3,62, 95% CI: 2,48-5,28) και με μόλις 41% υψηλότερο κίνδυνο υπότασης (RR: 1,42, 95% CI: 0,96-2,06)¹⁶. Θα πρέπει, ωστόσο, να επισημανθεί ότι τα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των β-αποκλειστών στην ΚΑ σε ασθενείς με ΧΝΝ προέρχονται κατά βάση από post-hoc δεδομένα τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, στις οποίες πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις σε υπο-ομάδες των συμμετεχόντων ανάλογα με τα επίπεδα του eGFR κατά την έναρξη της θεραπείας (baseline)¹⁵.

Θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1, σε μία κλινική δοκιμή, 114 αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με καρβεδιλόλη (σε αξιανόμενη δόση έως 25 mg δύο φορές ημερησίως) ή εικονικό φάρμακο¹⁷. Σύμφωνα με τα κριτήρια εισόδου/αποκλεισμού, οι ασθενείς αυτής της μελέτης είχαν συμφορητική ΚΑ με κλάσμα εξώθησης <35% και ελάμβαναν υποκείμενη θεραπεία με αναστολέα του

Πίνακας 1. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με β-αποκλειστές σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση

Συγγραφέας	Έτος	N	Χαρακτηριστικά	Σχεδιασμός ασθενών	Ομάδα ελέγχου	Παρέμβαση	Διάρκεια της μελέτης	Αποτελέσματα
Cice	2003	114	Διαταπική μυοκαρδιοπάθεια	Διπλή τυφλή (για 12 μήνες), μετά open-label	Εικονικό φάρμακο	Καρβεδιλόλη (έως 25 mg δύο φορές ημερησίως)	24 μήνες	Η καρβεδιλόλη μείωσε τον κίνδυνο ολικής και καρδιαγγειακής θνητότητας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.
Agarwal	2014	200	Υπέρταση με υπερχοφία της αριστερής κοιλίας	Open-label	Λισινοπρίλη (10-40 mg 3 φορές την εβδομάδα μετά την αιμοκάθαρση)	Ατενολόλη (25-100 mg 3 φορές την εβδομάδα μετά την αιμοκάθαρση)	12 μήνες	Καμία διαφορά μεταξύ των φαρμάκων στην υποτροπή του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας. Πρώτος τερματισμός της μελέτης λόγω υψηλού κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην ομάδα της λισινοπρίλης.

άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Σε υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες φάνηκε ότι κατά τη διάρκεια των 2 ετών της παρακολούθησης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η θεραπεία με καρβεδιλόλη οδήγησε σε μείωση των διαστάσεων της αριστερής κοιλίας και σε βελτίωση της συστολικής καρδιακής λειτουργίας¹⁷. Αυτές οι επιδράσεις στις υπερηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους συνοδεύτηκαν από σημαντικό όφελος στην επιβίωση. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η καρβεδιλόλη μείωσε κατά 49% τον κίνδυνο ολικής θνητότητας [hazard ratio (HR): 0,51, 95% CI: 0,32-0,82] και κατά 68% τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου (HR: 0,32, 95% CI: 0,18-0,57)¹⁷. Οι ασθενείς με κλινικά χαρακτηριστικά όμοια με αυτά των συμμετεχόντων σε αυτή τη μελέτη αποτελούν μικρό μόνο μέρος του συνολικού πληθυσμού των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών. Οι ασθενείς αυτοί υποβάλλονταν σε εντατικοποιημένη αιμοκάθαρση με 4 συνεδρίες ανά εβδομάδα, σχήμα το οποίο επίσης δεν αντανακλά τη συνήθη κλινική πρακτική. Επομένως, το καρδιοπροστατευτικό όφελος της καρβεδιλόλης σε αυτή τη μελέτη είναι δύσκολο να γενικευτεί στο σύνολο των ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Δεδομένα για τη συγκριτική αποτελεσματικότητα των κύριων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς παρέχονται από τη μελέτη Hypertension in Hemodialysis treated with Atenolol or Lisinopril (HDPAL)¹⁸. Σε αυτήν τη μελέτη, 200 υπερτασικοί αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς με υπερηχοκαρδιογραφικά τεκμηριωμένη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με ατενολόλη (25-100 mg) ή λισινοπρίλη (10-40 mg), και τα δύο φάρμακα χορηγούμενα 3 φορές την εβδομάδα αμέσως μετά την αιμοκάθαρση. Ο θεραπευτικός στόχος στη μελέτη HDPAL ήταν η μείωση των μηνιαίων μετρήσεων ΑΠ στο σπίτι σε επίπεδα <140/90 mmHg, ακολουθώντας έναν αλγόριθμο που περιλάμβανε την προοδευτική μείωση του ξηρού βάρους, τον περιορισμό του νατρίου και την εντατικοποίηση της αντιυπερτασικής θεραπείας¹⁸. Σε αντίθεση με την αρχική ερευνητική υπόθεση ότι η λισινοπρίλη θα υπερέχει έναντι της ατενολόλης στην υποστοροφή της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, η HDPAL έδειξε ισότιμες μειώσεις του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας στις δύο ομάδες. Επίσης, η ατενολόλη φάνηκε ότι ασκεί ισχυρότερη αντιυπερτασική επίδραση από τη λισινοπρίλη, καθώς οι μηνιαίες μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι ήταν σταθερά χαμηλότερες στην ομάδα της ατενο-

λόλης παρά τη μεγαλύτερη μείωση του ξηρού βάρους και τη μεγαλύτερη ανάγκη για εντατικοποίηση της υποκειμένης αντιυπερτασικής θεραπείας στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της λισινοπρίλης¹⁸. Η μελέτη HDPAL τερατίστηκε πρόωρα εξαιτίας αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακών παρενεργειών. Ειδικότερα, σε σύγκριση με την ατενολόλη, ο κίνδυνος για το σύνθετο καταληκτικό σημείο ασφάλειας του μη θανατηφόρου οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, του μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της απορύθμισης της ΚΑ ήταν 2,29 φορές υψηλότερος στην ομάδα της λισινοπρίλης [incidence rate ratio (IRR): 2,29, 95% CI: 1,07-5,21]¹⁸. Μια δευτερογενής ανάλυση της μελέτης HDPAL έδειξε ακόμη ότι σε σύγκριση με τη λισινοπρίλη, η θεραπεία με ατενολόλη προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος στην αορτή στους 6 πρώτους μήνες θεραπείας (between-drug difference: 14,8%, 95% CI: 1,5% έως 28,5%)¹⁹.

Επομένως, η ατενολόλη φάνηκε ότι υπερέχει έναντι της λισινοπρίλης στη βελτίωση του ελέγχου της ΑΠ, στην πρόκληση υποστοροφής της αορτικής σκληρίας και στη μείωση του κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων από το καρδιαγγειακό^{18,19}. Σε αντίθεση με τις κατευθυντήριες οδηγίες οι οποίες δεν συστήνουν τη χρήση των β-αποκλειστών ως αντιυπερτασικών φαρμάκων πρώτης γραμμής^{8,9}, τα δεδομένα από τη μελέτη HDPAL υποστηρίζουν ότι οι β-αποκλειστές, και ιδίως η ατενολόλη χορηγούμενη σε δοσολογικό σχήμα 3 φορές ανά εβδομάδα αμέσως μετά τη συνεδρία, είναι πιθανώς η προτιμητέα επιλογή για τη φαρμακοθεραπεία της υπέρτασης στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση²⁰. Τα υποσχόμενα αυτά αποτελέσματα της μελέτης HDPAL πρέπει να επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές φάσης 3, οι οποίες θα αξιολογήσουν επιδράσεις σε σκληρά καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία.

Σύνοψη των δεδομένων και συστάσεις για τη χρήση των β-αποκλειστών στην καθημερινή κλινική πράξη

Συμπερασματικά, στο πλαίσιο της απουσίας ισχυρών δεδομένων από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, δεν συστήνουμε τη χρήση των β-αποκλειστών ως αντιυπερτασικών φαρμάκων πρώτης γραμμής στους ασθενείς με ΧΝΝ οι οποίοι δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση^{1,8,9}. Ωστόσο, στη βάση των αποτελεσμάτων της μελέτης HDPAL¹⁸ και λαμβάνοντας υπόψη την απουσία ισχυρότερων δεδομένων από

τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με head-to-head συγκρίσεις των κύριων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων έως σήμερα, συστήνουμε τη χρήση του β-αποκλειστή ατενολόλη ως πρώτη επιλογή για τη φαρμακοθεραπεία της υπέρτασης στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, οι οποίοι δεν έχουν ειδική καρδιολογική ένδειξη για θεραπεία με αντιυπερτασικό φάρμακο άλλης κατηγορίας²⁰. Καθώς η ατενολόλη είναι ένας υδρόφιλος παράγοντας με υψηλή κάθαρση από το φίλτρο, συστήνουμε τη χορήγησή της σε δοσολογικό σχήμα 3 φορές ανά εβδομάδα αμέσως μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης²⁰. Αυτό το θεραπευτικό σχήμα φάνηκε αποτελεσματικό στη ρύθμιση της υπέρτασης, όπως αυτό τεκμηριώθηκε από μελέτες που χρησιμοποίησαν τη μέθοδο της 44ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ²¹. Η χρήση των β-αποκλειστών ως φαρμάκων δεύτερης γραμμής για τους ασθενείς με ειδικές καρδιολογικές ενδείξεις (π.χ. ΚΑ με χαμηλό κλάσμα εξώθησης) είναι μια λογική και σε πολλές περιπτώσεις επιβεβλημένη επιλογή, εξαιτίας της ανάγκης συνδυασμένης θεραπείας με πολλαπλούς παράγοντες για τον επαρκή έλεγχο της υπέρτασης στον ειδικό πληθυσμό των ασθενών με ΧΝΝ. Τα δεδομένα από κλινικές δοκιμές που υποστηρίζουν το καρδιοπροστατευτικό όφελος των β-αποκλειστών σε ασθενείς με eGFR <30 ml/min/173m² ή στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς δεν είναι ισχυρά. Ωστόσο, φαρμακο-επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν ότι το όφελος από τη χρήση των β-αποκλειστών είναι υπαρκτό και αφορά και τους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4²². Παρότι τα υπάρχοντα κενά στα επιστημονικά δεδομένα καθιστούν αναγκαίο τον σχεδιασμό μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών στο μέλλον²³, η χρήση των β-αποκλειστών στους ασθενείς με ΧΝΝ και στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς είναι ευρεία και πιθανότατα συνοδεύεται από σημαντικά οφέλη στην καρδιαγγειακή προστασία.

SUMMARY

K. Markakis, E.I. Georgiou, V. Liakopoulos, P.E. Zebekakis, P.I. Georgianos

The role of β-blockers in pharmacotherapy of hypertension in the general population and in patients with chronic kidney disease

Arterial Hypertension 2021; 30: 223-229.

B-blockers represent a heterogeneous class of antihypertensive compounds; these agents differ substan-

tially in their β₁/β₂-adrenergic receptor selectivity, intrinsic sympathomimetic activity and vasodilatory properties. B-blockers together with diuretics were the cornerstone of the pharmacological management of hypertension, but this treatment strategy has been reappraised. According to recent international guidelines, β-blockers are no longer recommended as first-line agents in pharmacotherapy of uncomplicated hypertension, but these drugs should be considered for the management of hypertension in patients with specific indications for their use, such as among patients with concomitant heart failure, angina, and atrial fibrillation or after an acute myocardial infarction. However, pharmaco-epidemiological studies have shown that b-blocker use is very common in daily clinical practice, particularly in patients with chronic kidney disease (CKD). In addition, although current guidelines do not recommend the use of β-blockers as first-line antihypertensive therapy, clinical-trial evidence suggests that among hypertensive hemodialysis patients, the β-blocker atenolol was superior to a lisinopril-based regimen in improving blood pressure control, in causing regression of aortic stiffness and possibly in reducing the incidence of serious adverse cardiovascular events. In this article, we provide a critical evaluation of the available randomized trials that investigated the safety and efficacy of β-blockers and reported outcomes in hypertensive patients with or without CKD. We conclude with clinical practice recommendations, providing also directions for future research in this important scientific area.

Key-words: B-blockers, chronic kidney disease, hypertension, hemodialysis

BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. Sinha AD, Agarwal R. Clinical Pharmacology of Antihypertensive Therapy for the Treatment of Hypertension in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 757-64.
2. Ripley TL, Saseen JJ. beta-blockers: a review of their pharmacological and physiological diversity in hypertension. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 723-33.
3. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-7.
4. Sarafidis PA, Bakris GL. Metabolic effects of beta-blockers: importance of dissociating newer from conventional agents. *J Hypertens* 2007; 25: 249-52.
5. Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, Brown NJ. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension* 2012; 59: 893-8.
6. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227-36.
7. Kampus P, Serg M, Kals J et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011; 57: 1122-28.

8. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: e127-e248.
9. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-2041.
10. Ku E, McCulloch CE, Vittinghoff E, Lin F, Johansen KL. Use of Antihypertensive Agents and Association With Risk of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease: Focus on Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009992.
11. Frankenfield DL, Weinhandl ED, Powers CA, Howell BL, Herzog CA, St Peter WL. Utilization and costs of cardiovascular disease medications in dialysis patients in Medicare Part D. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 670-81.
12. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD002003.
13. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM. Cochrane corner: beta-blockers for hypertension. *Heart* 2018; 104: 282-3.
14. Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-31.
15. Badve SV, Roberts MA, Hawley CM, et al. Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1152-61.
16. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. Adverse effects of beta-blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of randomized trials. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1389-94.
17. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1438-44.
18. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Abraham TN, Tegegne GG. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 672-81.
19. Georgianos PI, Agarwal R. Effect of lisinopril and atenolol on aortic stiffness in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 639-45.
20. Georgianos PI, Agarwal R. Pharmacotherapy of Hypertension in Chronic Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 2062-75.
21. Agarwal R. Supervised atenolol therapy in the management of hemodialysis hypertension. *Kidney Int* 1999; 55: 1528-35.
22. Molnar AO, Petrcich W, Weir MA, Garg AX, Walsh M, Sood MM. The association of beta-blocker use with mortality in elderly patients with congestive heart failure and advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 782-9.
23. Agarwal R, Rossignol P. Beta-blockers in heart failure patients with severe chronic kidney disease: time for a randomized controlled trial? *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 728-31.