

# Β-Αποκλειστές με Αγγειοδιασταλτική Δράση: Μια Διαφορετική Κατηγορία Αντιυπερτασικών Φαρμάκων;

ΙΩΑΝΝΑ ΖΑΧΑΡΟΠΟΥΛΟΥ,  
ΜΑΝΩΛΗΣ Σ ΚΑΛΛΙΣΤΡΑΤΟΣ,  
ΛΕΩΝΙΔΑΣ ΠΟΥΛΗΜΕΝΟΣ,  
ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΟΥΡΕΜΕΝΟΣ,  
ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΜΑΝΩΛΗΣ

Καρδιολογική Κλινική, Ασκληπιείο Βούλας

### Λέξεις Ευρετηρίου:

β-αποκλειστές, Αρτηριακή υπέρταση, Αντιυπερτασική δράση, Πρόγνωση



**Ιωάννα Ζαχαροπούλου**  
Καρδιολόγος

### Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Καρδιολογική Κλινική Ασκληπιείο Βούλας,  
Βασιλέος Παύλου 1, 16673 Βούλα  
Τηλ.: +30 2132163365  
E-mail: joanzachar@yahoo.gr

**Ο**ι β-αποκλειστές έχουν χρησιμοποιηθεί για περισσότερο από 40 χρόνια στην θεραπεία της υπέρτασης. Η αρχική αποδοχή τους ως κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων πρώτης γραμμής, στις αρχές της δεκαετίας του 1970, βασίστηκε κυρίως στα εξαιρετικά δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε σύγκριση, με τα άλλα διαθέσιμα αντιυπερτασικά φάρμακα εκείνης της εποχής, ή με εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια, η χρήση των φαρμάκων αυτών ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την αρτηριακή υπέρταση, ιδιαίτερα όταν αυτή είναι ανεπλήκτη, έχει αμφισβητηθεί. Στις κατευθυντήριες οδηγίες του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας της Μεγάλης Βρετανίας (NICE) και της Κοινής Εθνικής Επιτροπής των ΗΠΑ (JNC8) αποτυπώνεται αυτή η αμφισβήτηση καθώς τονίζουν ότι τα αποτελέσματά των β-αποκλειστών σχετικά με τη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας όπως αποτυπώθηκαν σε κάποιες μετα-αναλύσεις, ήταν σε μεγάλο βαθμό αμφιλεγόμενα.<sup>1</sup>

Οι β-αποκλειστές σαφέστατα μειώνουν την εμφάνιση μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ήδη εγκατεστημένη καρδιακή νόσο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή νωρίς μετά από ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ωστόσο, στην πρωτογενή πρόληψη, η κατηγορία των φαρμάκων αυτών φαίνεται να είναι κατώτερη από τις άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών που χρησιμοποιούνται σήμερα. Τα φάρμακα αυτά τείνουν να έχουν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες,<sup>2</sup> να είναι λιγότερο αποτελεσματικά στην πρόληψη της βλάβης οργάνων στόχων (υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, αρτηριακή σκλήρυνση, αναδιαμόρφωση των μικρών αρτηριών και πάχους του μέσου χιτώνα των καρωτίδων),<sup>3</sup> ενώ πιθανότατα επιταχύνουν την εμφάνιση νεοδιαγνωσθέντος σακχαρώδους διαβήτη, επιδεινώνουν το λιπιδαιμικό προφίλ και συμβάλουν στην αύξηση του σωματικού βάρους.<sup>4</sup>

Παρόλο που οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης (ESH) και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (ESC) προτείνουν την χρήση των β-αποκλειστών ως πρώτης γραμμής αντιυπερτασικά φάρμακα με βάση διάφορες μεταanalύσεις, που δείχνουν ότι ήταν σχεδόν εξίσου αποτελεσματικοί με άλλες μεγάλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων στην πρόληψη μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε νεότερους ή μεγαλύτερους υπέρτασικούς ασθενείς<sup>5,6</sup> (ωστόσο, ήταν λιγότερο αποτελεσματικοί από τους αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αλλά δεν ήταν κατώτεροι από άλλες κατηγορίες φαρμάκων),<sup>6</sup> το κύριο θέμα προς συζήτηση είναι: θα πρέπει να συνεχίσουμε να θεωρούμε κοινή την δράση (class effect) των φαρμάκων αυτής της κατηγορίας; Είναι όλοι οι β-αποκλειστές ίδιοι;

## Κοινή δράση (class effect) των β-αποκλειστών: β-αποκλειστές με αγγειοδιασταλτική δράση

Μέχρι στιγμής, οι διάφοροι συγγραφείς και οι κατευθυντήριες οδηγίες έχουν αποδεχτεί την κοινή δράση όλων των φαρμάκων αυτής της κατηγορίας, αποδίδοντας τα πλεονεκτήματα ή τα μειονεκτήματά τους σε όλους τους β-αποκλειστές. Ωστόσο, διαφορετικοί β-αποκλειστές παρουσιάζουν διαφορετικές επιπρόσθετες ιδιότητες όπως καρδιοεκλεκτικότητα, ενδογενή συμπαθομιμική δραστηριότητα, λιποφιλία και αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες. Ειδικότερα, οι β-αναστολείς με αγγειοδιασταλτική δράση (καρβεδιλόλη, νεμπιβολόλη, σελιπρολόλη) φαίνεται να ξεπερνούν τους γενικούς περιορισμούς των β-αποκλειστών που αναφέρθηκαν παραπάνω. Αυτά τα φάρμακα φαίνεται να επηρεάζουν λιγότερο το μεταβολικό προφίλ σε σχέση με τους άλλους β-αποκλειστές, προκαλώντας μικρότερη αντίσταση στην ινσουλίνη, δεν επιδεινώνουν την ανοχή στην γλυκόζη, ενώ έχουν την δυνατότητα να μειώνουν την κεντρική πίεση παλμού και την αορτική σκληρία περισσότερο από άλλα φάρμακα της ίδιας κατηγορίας.<sup>7</sup>

Η Καρβεδιλόλη είναι ένας μη εκλεκτικός β-αποκλειστής που μπλοκάρει ταυτόχρονα τους α1- και τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς. Πειραματικές και κλινικές μελέτες έδειξαν ότι προωθεί την ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή, μειώνει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τη φλεγμονή, και διατηρεί την βιοδραστικότητα του μονοξειδίου του αζώτου.<sup>8-10</sup> Σε υπέρτασικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η καρβεδιλόλη φαίνεται να μην επιδεινώνει το γλυκαιμικό προφίλ του ασθενή, ενώ βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη.<sup>11</sup>

Η Νεμπιβολόλη από την άλλη πλευρά έχει, μεταξύ των β-αποκλειστών που χρησιμοποιούνται κλινικά, την υψηλότερη β1-εκλεκτικότητα για τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς του ανθρώπινου μυοκαρδίου.<sup>12</sup> Προκαλεί αγγειοδιαστολή μέσω της ενεργοποίησης της οδού L-αργινίνης / μονοξειδίου του αζώτου. Η Νεμπιβολόλη έχει ένα ευνοϊκό μεταβολικό προφίλ, δεδομένου ότι βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και δεν έχει αρνητική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ.<sup>13,14</sup> Επιπλέον, βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία και μειώνει την αρτηριακή σκληρία, κυρίως μέσω της διέγερσης του ενδοθηλίου και την απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου,<sup>15</sup> μειώνοντας ταυτόχρονα την επίπτωση της στυτικής δυσλειτουργίας, συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρείται με τους β-αποκλειστές.<sup>16</sup>

## Θα πρέπει να θεωρούμε τους β-αποκλειστές ως ενιαία κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων ή πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ των β-αποκλειστών σύμφωνα με τις ιδιαίτερες ιδιότητές τους;

Μέχρι τώρα, οι ειδικοί στην υπέρταση διαφωνούν σχετικά με το πώς πρέπει να ερμηνευτούν τα διαθέσιμα δεδομένα και το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζεται στην τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες των ESH/ESC<sup>7</sup> και JNC8<sup>17</sup> όπου υπάρχει διαφορετική προσέγγιση σχετικά με την αποδοχή των β-αποκλειστών ως ενιαία κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων.

## Οι β-αποκλειστές σαφέστατα μειώνουν την εμφάνιση μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ήδη εγκατεστημένη καρδιακή νόσο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή νωρίς μετά από ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου

### Μελέτες των β-αποκλειστών με αγγειοδιασταλτική δράση στην αρτηριακή υπέρταση.

Αν και υπάρχει διαφωνία σχετικά με τη χρήση των β-αποκλειστών στην αρτηριακή υπέρταση, θα πρέπει να συμφωνήσουμε ότι τα παρόντα στοιχεία βασίζονται κυρίως σε μελέτες και μεταanalύσεις παλαιότερων β-αποκλειστών χωρίς αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες, δηλαδή της ατενολόλης και της μετοπρολόλης. Μεγάλες μελέτες β-αποκλειστών με αγγειοδιασταλτική δράση, ειδικά σε πληθυσμούς με μη επιπλεγμένη υπέρταση, δυστυχώς απουσιάζουν. Δεδομένα για την σελιπρολόλη προέρχονται κυρίως από μελέτες ασθενών με στεφανιαία νόσο ενώ δεδομένα σχετικά με την καρβεδιλόλη ή την νεμπιβολόλη προέρχονται από μελέτες ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, με ή χωρίς στεφανιαία νόσο. Σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, τα δεδομένα προέρχονται από μικρές μελέτες. Υπάρχουν αρκετές μικρές μελέτες που επιβεβαιώνουν ότι μονοθεραπεία με 25-50mg καρβεδιλόλης οδηγεί σε μια

σταθερή μείωση της αρτηριακής πίεσης στο 24ώρο σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, και ότι η καρβεδιλόλη μειώνει την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό από την ατενολόλη σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση.<sup>18</sup> Επιπλέον, συγκριτικές μελέτες έχουν δείξει ότι αυτό το φάρμακο μείωσε την αρτηριακή πίεση σε παρόμοιο βαθμό με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, ενώ ο συνδυασμός του με υδροχλωροθειαζίδη ήταν καλά ανεκτός και μείωσε περαιτέρω τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης.<sup>18</sup> Επιπλέον, υπάρχουν επίσης αρκετές μελέτες με νεμπιβολόλη

## Οι β-αποκλειστές με αγγειοδιασταλτική δράση είναι αποτελεσματικοί στην μείωση της αρτηριακής πίεσης ενώ παράλληλα παρουσιάζουν ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας και ανεπιθύμητων ενεργειών

έναντι εικονικού φαρμάκου ή έναντι αντιυπερτασικών φαρμάκων από άλλες κύριες κατηγορίες (συμπεριλαμβανομένων και των άλλων β-αποκλειστών) όπου η νεμπιβολόλη βρέθηκε να είναι αποτελεσματική στην μείωση της αρτηριακής πίεσης.<sup>19</sup> Ωστόσο, τα περισσότερα δεδομένα σχετικά με το φάρμακο αυτό προέρχονται κυρίως από μελέτες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, όπου η προσθήκη της νεμπιβολόλης οδήγησε σε σημαντική μείωση του σύνθετου καταληκτικού σημείου που ήταν η θνητότητα από κάθε αίτιο ή οι καρδιαγγειακές νοσηλείες.<sup>20</sup>

### Πρέπει να χρησιμοποιούνται οι β-αποκλειστές στην αρτηριακή υπέρταση;

Πρέπει να έχουμε υπόψη μας ότι, σύμφωνα με τα διαθέσιμα επιστημονικά στοιχεία από μεγάλες μελέτες και μεταanalύσεις, τα κύρια οφέλη της αντιυπερτασικής θεραπείας σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη υπέρταση προέρχονται από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης αυτής καθαυτής. Επιπλέον, η αναλογία στην μείωση των σοβαρών καρδιαγγειακών συμβα-

μάτων, για μια δεδομένη μείωση της αρτηριακής πίεσης, είναι παρόμοια σε υπερτασικούς ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αγγειακής νόσου.<sup>7</sup> Οι β-αποκλειστές με αγγειοδιασταλτική δράση μειώνουν την αρτηριακή πίεση και παρουσιάζουν καλύτερο μεταβολικό προφίλ και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με τα παλαιότερα φάρμακα της ίδιας κατηγορίας. Η απόφαση χορήγησης ή όχι β-αποκλειστών σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, θα καθοριστεί από τα κλινικά χαρακτηριστικά ή/και τις νόσους που συνδυάζονται ή συνοδεύουν την αρτηριακή υπέρταση καθώς και από τις αντενδείξεις των ασθενών.

## Συμπεράσματα

Αν και δεδομένα από μεγάλης κλίμακας μελέτες για την αξιολόγηση της επίδρασης των β-αποκλειστών με αγγειοδιασταλτική δράση σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση λείπουν, πρέπει να έχουμε υπόψη μας ότι μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών πάσχει από μεμονωμένη αρτηριακή υπέρταση. Η πλειονότητα των υπερτασικών ασθενών παρουσιάζει παράγοντες κινδύνου και νόσους που αλληλεπικαλύπτονται και οι β-αποκλειστές με αγγειοδιασταλτική δράση ενδέχεται να έχουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμισή τους. Επιπλέον, οι β-αποκλειστές με αγγειοδιασταλτική δράση είναι αποτελεσματικοί στην μείωση της αρτηριακής πίεσης ενώ παράλληλα παρουσιάζουν ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας και ανεπιθύμητων ενεργειών, τα οποία αποτελούν προϋποθέσεις για τα οφέλη κάθε αντιυπερτασικής θεραπείας.

## Βιβλιογραφία

1. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database Syst. Rev. 11, CD002003 (2012).
2. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E et al. Report of erectile dysfunction after therapy with betablockers is related to patient knowledge of side-effects and is reversed by placebo. Eur. Heart J. 24, 1928–1932 (2003).
3. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ. Re-appraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J. Hypertens. 27, 2121–2158 (2009).
4. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 369, 201–207 (2007).
5. Turnbull F, Neal B, Algert C et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects

- of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch. Intern. Med.* 165, 1410–1419 (2005).
6. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 338, b1665 (2009).
  7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 31(7), 1281–1357 (2013).
  8. Bristow MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 101, 558–569 (2000).
  9. Giugliano D, Marfella R, Acampora R, Giunta R, Coppola L, D'Onofrio F. Effects of perindopril and carvedilol on endotheliumdependent vascular functions in patients with diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 21, 631–636 (1998).
  10. Lopez BL, Christopher TA, Yue TL, Ruffolo R, Feuerstein GZ, Ma XL. Carvedilol, a new beta-adrenoreceptor blocker antihypertensive drug, protects against free-radical-induced endothelial dysfunction. *Pharmacology* 51, 165–173 (1995).
  11. 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* 292, 2227–2236 (2004).
  12. Brixius K, Bundkirchen A, Böck B. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br. J. Pharmacol.* 133, 1330–1338 (2001).
  13. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J. Hypertens.* 26(2), 351–356 (2008).
  14. Lacourcière Y, Arnott W. Placebo-controlled comparison of the effects of nebivolol and low-dose hydrochlorothiazide as monotherapies and in combination on blood pressure and lipid profile in hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens.* 8, 283–288 (1994).
  15. Mason RP, Jacob RF, Corbalan JJ. The favourable kinetics and balance of nebivolol stimulated nitric oxide and peroxynitrite release in human endothelial cells. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 14, 48 (2013).
  16. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 34, 327–331 (2007).
  17. James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 311(5), 507–520 (2014).
  18. Leonetti G, Egan CG. Use of carvedilol in hypertension: an update. *Vasc. Health Risk Manag.* 8, 307–322 (2012).
  19. Weiss RN. A novel beta-blocker with nitric oxide-induced vasodilatation. *Vasc. Health Risk Manag.* 2(3), 303–308 (2006).
  20. Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure). *J. Am. Coll. Cardiol.* 53(23), 2150–2158 (2009).