

Άρθρο Ανασκόπησης

Πρέπει να Συνεχίζει η Ατενολόλη να Αποτελεί Θεραπεία Πρώτης Γραμμής για την Ιδιοπαθή Αρτηριακή Υπέρταση;

ΑΣΤΕΡΙΟΣ ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ¹, ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ Γ. ΑΘΥΡΟΣ¹, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ¹, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΖΙΟΜΑΛΟΣ, ΜΩΨΗΣ ΕΛΙΣΑΦ²

¹Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.

²Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Λέξεις ευρετηρίου:
Ατενολόλη,
καρδιαγγειακή
νοσηρότητα και
θνησιμότητα,
ιδιοπαθής
αρτηριακή
υπέρταση.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
31 Ιανουαρίου 2006
Ημερ. αποδοχής:
31 Μαΐου 2006

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Αστέριος Καραγιάννης

Τοιμισκή 44,
Τ.Κ. 546 23,
Θεσσαλονίκη
e-mail:
astkar@med.auth.gr

Εκτός από τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, η χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής θα πρέπει να ελαττώνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα καθώς και την ολική θνησιμότητα. Επί τέσσερις δεκαετίες, οι β-αποκλειστές χρησιμοποιήθηκαν ευρέως στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης και εξακολουθούν να προτείνονται ως φάρμακα πρώτης επιλογής στις κατευθυντήριες οδηγίες εθνικών και διεθνών επιστημονικών εταιρειών.^{1,2} Μεγάλος αριθμός προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών έχει τεκμηριώσει πέρα από κάθε αμφισβήτηση την αποτελεσματικότητα των β-αποκλειστών σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (σταθερή στηθάγχη ή ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου),³⁻⁵ καρδιακή ανεπάρκεια⁶⁻⁸ ή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.⁹ Νεότερα μέλη αυτής της οικογένειας των αντιυπερτασικών φαρμάκων με επιπρόσθετη αγγειοδιασταλτική ικανότητα και πιο ευνοϊκές αιμοδυναμικές επιδράσεις, όπως η καρβεδιλόλη, η βισοπρολόλη και η νεμπιβολόλη, μπορεί να είναι ακόμη πιο αποτελεσματικές.¹⁰⁻¹² Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται και από τα ευρήματα της μελέτης COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial), στην οποία η καρβεδιλόλη ελάττωσε περισσότερο τη νοσηρότητα και θνησιμότητα

ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με την μετοπρολόλη.¹⁰

Εντούτοις, η αποτελεσματικότητα των β-αποκλειστών στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης αμφισβητείται τελευταία έντονα.¹³⁻¹⁶ Πρέπει να σημειωθεί ότι οι μελέτες με άλλους β-αποκλειστές, εκτός από την ατενολόλη, είναι εντυπωσιακά λίγες σε υπερτασικούς ασθενείς και δεν επιτρέπουν την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων.¹⁷⁻¹⁹ Επιπλέον, η ατενολόλη είναι ένας από τους ευρύτερα χρησιμοποιούμενους β-αποκλειστές και συχνά χρησιμοποιείται ως φάρμακο αναφοράς σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε υπερτασικούς ασθενείς. Κατά τη διάρκεια της τελευταίας τριετίας δημοσιεύθηκαν τρεις μεγάλες μελέτες που συνέκριναν την ατενολόλη με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα.²⁰⁻²² Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η συστηματική ανασκόπηση της αποτελεσματικότητας της ατενολόλης στην ελάττωση της καρδιαγγειακής και ολικής θνησιμότητας και της εμφάνισης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και εμφράγματος του μυοκαρδίου σε υπερτασικούς ασθενείς.

Μέθοδοι

Τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν

για την επιλογή των μελετών που περιελήφθησαν στην παρούσα μετα-ανάλυση ήταν: α) μελέτες ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση, β) τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, γ) χορήγηση της ατενολόλης ως αντιυπερτασικής αγωγής πρώτης γραμμής σε τουλάχιστο 50% των ασθενών της μίας από τις ομάδες της μελέτης και δ) ύπαρξη δεδομένων για τη συχνότητα εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος του μυοκαρδίου, καθώς και για την καρδιαγγειακή και ολική θνησιμότητα. Η αναζήτηση των μελετών έγινε στη Βιβλιοθήκη Cochrane και στο Medline. Τα δεδομένα των μελετών που πληρούσαν τα ανωτέρω κριτήρια αναλύθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα Cochrane Collaboration review manager package (RevMan 4.2). Η ομοιογένεια μεταξύ των μελετών ελέγχθηκε με τη δοκιμασία χ^2 και η στατιστική παράμετρος που επιλέχθηκε για την περιληπτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων ήταν η ελάττωση του σχετικού κινδύνου.

Αποτελέσματα

Συνολικά εντοπίστηκαν 19 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε υπερτασικούς ασθενείς στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η ατενολόλη σε μία από τις ομάδες της μελέτης. Ωστόσο, πέντε μελέτες αποκλείστηκαν από την τελική ανάλυση διότι η ατενολόλη ήταν ένα από τα ποικίλα φάρμακα πρώτης εκλογής στην ίδια ομάδα.²³⁻²⁷ Επιπλέον, άλλες δύο μελέτες αποκλείστηκαν διότι η ατενολόλη ήταν φάρμακο δεύτερης εκλογής.^{28,29} Επίσης, αποκλείστηκε η μελέτη ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial),³⁰ καθώς η ατενολόλη ήταν ένα από τα τρία φάρμακα δεύτερης γραμμής. Τέλος, αποκλείστηκε και η μελέτη HAPPHY (Heart Attack Primary Prevention in Hypertension Trial),³¹ στην οποία οι ασθενείς είχαν τυχαιοποιηθεί να λάβουν είτε β-αποκλειστή (ατενολόλη ή μετοπρολόλη) είτε διουρητικό, διότι τα αποτελέσματά της αφορούσαν από κοινού τους δύο β-αποκλειστές, με την εξαίρεση μόνο της ολικής θνησιμότητας, για την οποία συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα μόνο της ατενολόλης έναντι του διουρητικού.

Οι υπόλοιπες δέκα μελέτες διαιρέθηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη περιελήφθησαν οι μελέτες που συνέκριναν την ατενολόλη με εικονικό φάρμακο και στη δεύτερη οι μελέτες που συνέκριναν την ατενολόλη με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα. Η μελέτη MRC old (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults)³² είχε τρεις ομάδες και συνέκρινε την ατενολόλη τόσο με θειαζιδικό διουρη-

τικό όσο και με εικονικό φάρμακο και κατά συνέπεια περιλήφθηκε και στις δύο ομάδες της μετα-ανάλυσης.

Στην πρώτη ομάδα τελικά περιελήφθησαν τέσσερις μελέτες:

1. Μελέτη HEP (Hypertension in Elderly Patients in primary care).³³ Στη μελέτη αυτή, υπερτασικοί ασθενείς ηλικίας 60-79 ετών τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ατενολόλη (n=419) είτε εικονικό φάρμακο (n=465). Το 60% των ασθενών στην ομάδα της ατενολόλης έλαβε επιπλέον βενδορφλουμεθειαζίδη. Παρατηρήθηκε ελάττωση της συχνότητας του θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 30% στην ομάδα της ενεργού θεραπείας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (p<0,025). Επίσης, ο συνολικός αριθμός των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (θανατηφόρα και μη) ήταν σημαντικά μικρότερος στην ομάδα της ατενολόλης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (σχετικός κίνδυνος 0,57, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,34-0,96, p<0,03). Η διαφορά της αρτηριακής πίεσης μεταξύ της ομάδας της ατενολόλης και του εικονικού φαρμάκου ήταν επίσης μεγάλη στη συγκεκριμένη μελέτη (18/11 mmHg) και μεγαλύτερη σε σχέση με τις υπόλοιπες μελέτες. Αντίθετα, η συχνότητα του εμφράγματος του μυοκαρδίου (σχετικός κίνδυνος 1,02, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,66-1,59), της καρδιαγγειακής θνησιμότητας (σχετικός κίνδυνος 0,78, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,51-1,17) και της ολικής θνησιμότητας (σχετικός κίνδυνος 0,97, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,70-1,33) δεν επηρεάστηκε από τη χορήγηση ατενολόλης. Καθώς οι ασθενείς δεν τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν διαφορετική αντιυπερτασική αγωγή, δεν ήταν δυνατή η σύγκριση της αποτελεσματικότητας του β-αποκλειστή και του διουρητικού.
2. Μελέτη MRC old (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults).³² Στη μελέτη αυτή, υπερτασικοί ασθενείς ηλικίας 65-74 ετών τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ατενολόλη (n=1102) είτε αμιλοριδίη σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη (n=1081) ή εικονικό φάρμακο (n=2213). Η διαφορά της αρτηριακής πίεσης μεταξύ των ομάδων της ατενολόλης και του εικονικού φαρμάκου ήταν 13,5/7,0 mmHg. Οι συχνότητες του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (σχετικός κίνδυνος 0,84, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,62-1,14) και του εμφράγματος

του μυοκαρδίου (σχετικός κίνδυνος 1,01, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,78-1,31), όπως και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα (σχετικός κίνδυνος 1,06, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,84-1,34) και η ολική θνησιμότητα (σχετικός κίνδυνος 1,06, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,90-1,27) δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων της ατενολόλης και του εικονικού φαρμάκου. Η διαφορά της αρτηριακής πίεσης μεταξύ των ομάδων της ατενολόλης και του διουρητικού ήταν +1,0/-0,5 mmHg. Σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε διουρητικό, η ομάδα που έλαβε ατενολόλη εμφάνισε περισσότερα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (σχετικός κίνδυνος 1,22, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,83-1,79) και εμφράγματα του μυοκαρδίου (σχετικός κίνδυνος 1,63, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,15-2,32) και παρουσίασε αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα (σχετικός κίνδυνος 1,41, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,04-1,91) και ολική θνησιμότητα (σχετικός κίνδυνος 1,22, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,99-1,51). Η ομάδα που έλαβε διουρητικό είχε σημαντική ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, στεφανιαίων επεισοδίων και συνολικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Αντίθετα, η ομάδα που έλαβε β-αποκλειστή δεν εμφάνισε σημαντική ελάττωση στα καταληκτικά αυτά σημεία.

3. Μελέτη Dutch TIA (μελέτη της δευτερογενούς πρόληψης με ατενολόλη μετά από παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή πλήρες αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που δεν προκάλεσε αναπηρία).³⁴ Στην μελέτη αυτή, ασθενείς με παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή με πλήρες αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που δεν προκάλεσε αναπηρία και υπό αγωγή με ασπιρίνη, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 50 mg ατενολόλης ημερησίως (n=732) ή εικονικό φάρμακο (n=741). Δεν παρουσίαζαν όλοι οι ασθενείς αρτηριακή υπέρταση, αλλά η μέση αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 157/91 mmHg. Η διαφορά της επιτευχθείσας αρτηριακής πίεσης μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης ήταν μέτριου βαθμού (5,8/2,9 mmHg). Στην ομάδα της ατενολόλης διαπιστώθηκε ελάττωση της συχνότητας εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (σχετικός κίνδυνος 0,85, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,60-1,21), αλλά αύξηση της συχνότητας εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου (σχετικός κίνδυνος 1,14, 95% διάστημα εμπιστοσύνης

0,75-1,72). Επίσης, η ομάδα της ατενολόλης παρουσίασε αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας (σχετικός κίνδυνος 1,26, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,80-1,97) και της ολικής θνησιμότητας (σχετικός κίνδυνος 1,12, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,79-1,57). Συνεπώς, η μελέτη αυτή ούτε επιβεβαιώνει ούτε αποκλείει την ικανότητα της ατενολόλης να προλαμβάνει σημαντικά καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή πλήρες αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που δεν προκάλεσε αναπηρία.

4. Μελέτη TEST (Tenormin after Stroke and TIA).³⁵ Στην μελέτη αυτή, ασθενείς με ιστορικό παροδικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή ελάσσονος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και με αρτηριακή πίεση >140/85 mmHg τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ατενολόλη (n=372) είτε εικονικό φάρμακο (n=348). Στην ομάδα της ατενολόλης, 81 ασθενείς εμφάνισαν νέο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε σύγκριση με 75 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος 1,01, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,77-1,33), ενώ 29 και 36 ασθενείς αντίστοιχα εμφάνισαν έμφραγμα του μυοκαρδίου (σχετικός κίνδυνος 0,75, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,47-1,20). Η καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν μικρότερη στην ομάδα της ατενολόλης (σχετικός κίνδυνος 0,82, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,53-1,26) και το ίδιο ίσχυε και για την ολική θνησιμότητα (σχετικός κίνδυνος 0,80, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,56-1,12). Η διαφορά της επιτευχθείσας αρτηριακής πίεσης μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης ήταν μέτριου βαθμού (4/3 mmHg).

Στη δεύτερη ομάδα τελικά περιελήφθησαν έξι μελέτες:

1. Μελέτη MRC old (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults).³² Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής αναφέρθηκαν ήδη στην προηγούμενη ομάδα.
2. Μελέτη UK Prospective Diabetes Study Group (σύγκριση της αποτελεσματικότητας της ατενολόλης και της καπτοπρίλης στην ελάττωση των μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2).³⁶ Στην μελέτη αυτή, υπερτασικοί ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ατενολόλη ή καπτοπρίλη, με αρτηριακή πίεση-στόχο <150/<85 mmHg (n=1148). Επιπλέον, 758 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε πιο αυστη-

ρό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και από αυτούς 400 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν καπτοπρίλη και 358 τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ατενολόλη. Οι υπόλοιποι 390 ασθενείς της μελέτης τυχαιοποιήθηκαν σε λιγότερο αυστηρό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Η καπτοπρίλη και η ατενολόλη ήταν εξίσου αποτελεσματικές στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης και της συχνότητας των επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη. Στην υποομάδα των ασθενών που τυχαιοποιήθηκε σε αυστηρότερο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ατενολόλη και εκείνων που έλαβαν καπτοπρίλη στη συχνότητα του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (σχετικός κίνδυνος 0,90, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,48-1,63) ή του εμφράγματος του μυοκαρδίου (σχετικός κίνδυνος 0,84, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,59-1,20), στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα (σχετικός κίνδυνος 0,74, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,49-1,14) ή στην ολική θνησιμότητα (σχετικός κίνδυνος 0,88, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,64-1,20). Συνεπώς, η μελέτη αυτή δεν παρέχει αποδείξεις για την ανωτερότητα του ενός φαρμάκου έναντι του άλλου αλλά υποδεικνύει ότι ο κύριος στόχος στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 θα πρέπει να είναι ο αυστηρός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης.

3. Μελέτη ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis).³⁷ Ο πρωταρχικός στόχος αυτής της μελέτης ήταν η σύγκριση της επίδρασης σε υπερτασικούς ασθενείς της 4ετούς χορήγησης αντιυπερτασικής αγωγής με βάση είτε τη λασιδιπίνη (n=1177) είτε την ατενολόλη (n=1157) σε ένα δείκτη της αθηροσκλήρωσης των καρωτίδων, το μέσο όρο του μέγιστου πάχους του έσω-μέσου χιτώνα στις κοινές καρωτίδες και στο σημείο διχασμού τους. Ο ετήσιος ρυθμός αύξησης του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα ήταν 0,0145 mm στην ομάδα της ατενολόλης και 0,0087 mm στην ομάδα της λασιδιπίνης (ελάττωση κατά 40%, p = 0,0073). Παρά το γεγονός ότι η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης κατά την 24ωρη συνεχή καταγραφή ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της ατενολόλης (10/9 mmHg) σε σχέση με την ομάδα της λασιδιπίνης (7/5 mmHg), δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στη συχνότητα εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (σχετικός κίνδυνος 1,58, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,69-3,64), εμφράγματος του μυοκαρδίου (σχετικός κίνδυνος 0,96, 95% διά-

στημα εμπιστοσύνης 0,50-1,85), στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα (σχετικός κίνδυνος 2,03, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,61-6,74) ή στην ολική θνησιμότητα (σχετικός κίνδυνος 1,33, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,65-2,73).

4. Μελέτη LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study).²⁰ Στη μελέτη αυτή, υπερτασικοί ασθενείς ηλικίας 55-80 ετών με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε λοσαρτάνη (n = 4605) είτε ατενολόλη (n = 4588). Η αρτηριακή πίεση ελαττώθηκε κατά 30,2/16,6 mmHg (τυπική απόκλιση 18,5/10,1) στην ομάδα της λοσαρτάνης και κατά 29,1/16,8 mmHg (τυπική απόκλιση 19,2/10,1) στην ομάδα της ατενολόλης. Η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας ελαττώθηκε σημαντικά στην ομάδα που έλαβε λοσαρτάνη (p<0,0001). Επίσης, η χορήγηση λοσαρτάνης επέφερε σημαντικά μεγαλύτερη ελάττωση της συχνότητας του σύνθετου πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου της μελέτης σε σύγκριση με τη χορήγηση ατενολόλης (σχετικός κίνδυνος 0,87, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,77-0,96, p = 0,021). Η διαφορά αυτή οφειλόταν κυρίως στην ελαττωμένη συχνότητα εμφάνισης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (θανατηφόρων και μη) στην ομάδα της λοσαρτάνης (σχετικός κίνδυνος 0,75, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,63-0,89, p = 0,001). Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στη συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, αν και περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της λοσαρτάνης εμφάνισαν έμφραγμα του μυοκαρδίου (σχετικός κίνδυνος 1,07, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,88-1,31, p = 0,491). Η καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν μικρότερη στην ομάδα που έλαβε λοσαρτάνη (σχετικός κίνδυνος 0,89, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,73-1,07, p = 0,206), όπως και η ολική θνησιμότητα (σχετικός κίνδυνος 0,90, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,78-1,03, p = 0,128). Επιπλέον, η λοσαρτάνη μείωσε κατά 21% περισσότερο σε σχέση με την ατενολόλη τη συχνότητα του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στην υποομάδα των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και κατά 41% περισσότερο στην υποομάδα των ασθενών με μεμονωμένη συστολική υπέρταση. Συνεπώς, φαίνεται ότι η λοσαρτάνη ασκεί προστατευτική δράση πέραν της ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης.
5. Μελέτη INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study).²¹ Στη μελέτη αυτή, υπερτασικοί ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών με στεφανιαία

νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν βεραπαμίλη ελεγχόμενης αποδέσμευσης ($n = 11267$) ή ατενολόλη ($n = 11309$). Επίσης, χορηγήθηκαν τραντολαπρίλη ή/και υδροχλωροθειαζίδη για να επιτευχθεί έλεγχος της αρτηριακής πίεσης. Ακόμη, υπήρχε σύσταση για χορήγηση της τραντολαπρίλης σε όλους τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη ή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Μετά από μια διαιτία παρακολούθησης, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης στη συχνότητα του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (σχετικός κίνδυνος 0,88, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,72-1,07), εμφράγματος του μυοκαρδίου (σχετικός κίνδυνος 1,03, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,90-1,17), στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα (σχετικός κίνδυνος 1,00, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,88-1,14) ή στην ολική θνησιμότητα (σχετικός κίνδυνος 0,98, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,90-1,07). Τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες.

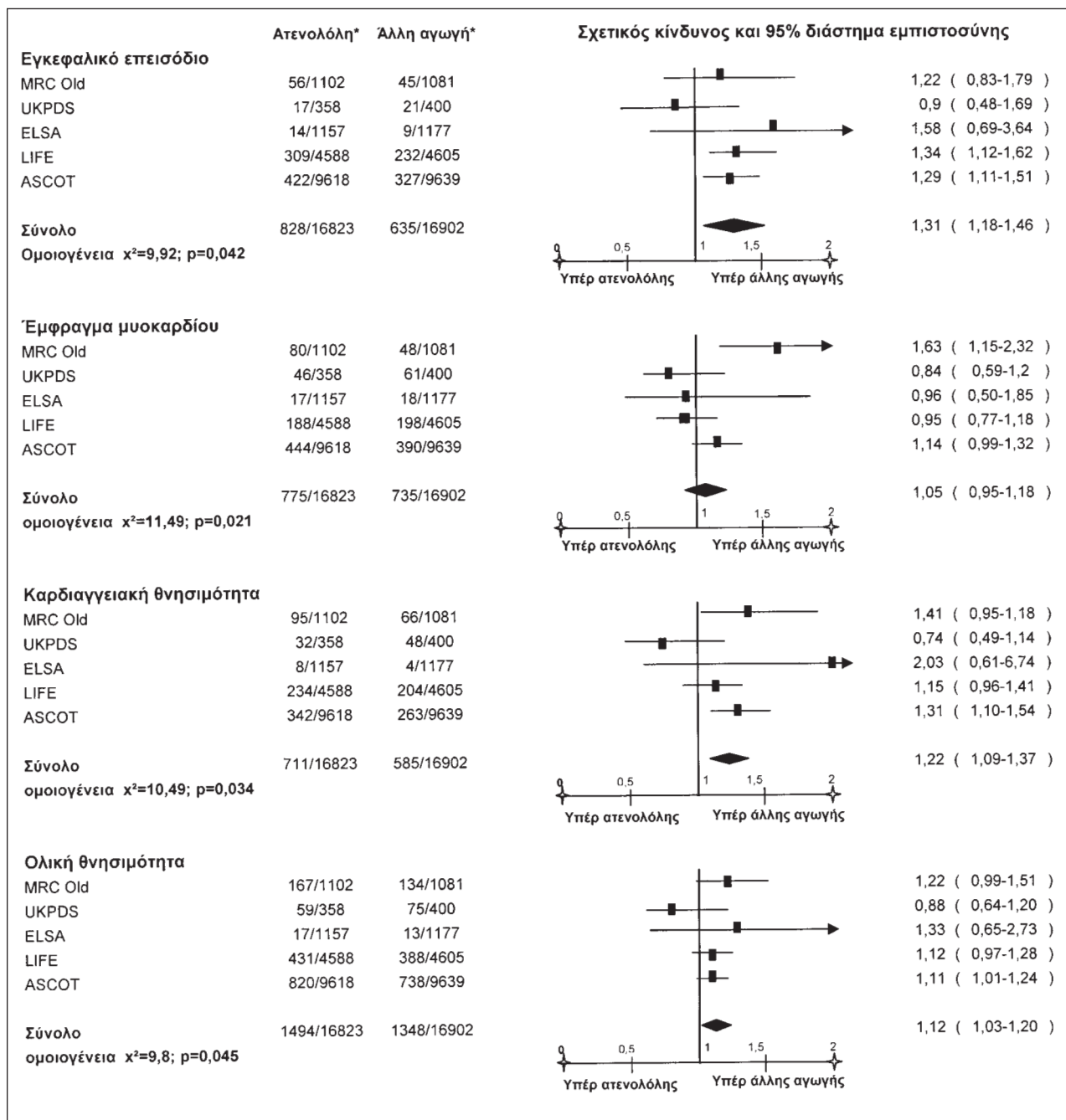
6. Μελέτη ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm).²² Στη μελέτη αυτή, υπέρτασικοί ασθενείς ηλικίας 40-79 ετών και με τουλάχιστον τρεις ακόμη παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, αλλά χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε αμλοδιπίνη με προσθήκη περινδοπρίλης ανάλογα με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης ($n = 9639$), είτε ατενολόλη με προσθήκη βενδροφλουμεθειαζίδης και καλίου ανάλογα και πάλι με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης ($n = 9618$). Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα μετά από διάμεση περίοδο παρακολούθησης 5,5 ετών. Η αρτηριακή πίεση ελαττώθηκε πιο σημαντικά στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν αμλοδιπίνη, με μέση διαφορά στη συστολική αρτηριακή πίεση σε σχέση με την ομάδα της ατενολόλης 2,7mmHg. Η χορήγηση αμλοδιπίνης ελάττωσε το σύνθετο πρωτεύον τελικό σημείο κατά 10% ($p = 0,1052$). Επίσης, στην ομάδα της αμλοδιπίνης παρατηρήθηκαν λιγότερα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (θανατηφόρα και μη) (σχετικός κίνδυνος 0,77, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,66-0,89, $p = 0,0003$) και εμφράγματα του μυοκαρδίου (σχετικός κίνδυνος 0,87, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,76-1,00, $p = 0,0458$). Η καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν μικρότερη στην ομάδα της αμλοδιπίνης (σχετικός κίνδυνος 0,76, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,65-0,90, $p = 0,001$), όπως και η ολική θνησιμότητα (σχετικός κίνδυνος 0,89,

95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,81-0,99, $p = 0,0247$). Συνεπώς, η χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής με βάση την αμλοδιπίνη προλαμβάνει περισσότερα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με την αγωγή που έχει ως βάση την ατενολόλη.

Συζήτηση

Στην παρούσα μετα-ανάλυση καθίσταται σαφές ότι παρά το γεγονός ότι η αντιυπερτασική δράση της ατενολόλης δεν υπολείπεται των άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων, εντούτοις υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην έκβαση μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ατενολόλη και αυτών που έλαβαν άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα. Πράγματι, η μετα-ανάλυση των έξι ανωτέρω μελετών που συνέκριναν την ατενολόλη με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα σε συνολικά 56301 ασθενείς και με μέση περίοδο παρακολούθησης 5,14 ετών (Πίνακας 1) ανέδειξε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στους ασθενείς που έλαβαν ατενολόλη (σχετικός κίνδυνος 1,27, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,16-1,38, $p = 0,0004$). Επίσης, η καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της ατενολόλης (σχετικός κίνδυνος 1,13, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,03-1,23, $p = 0,008$), όπως και η ολική θνησιμότητα (σχετικός κίνδυνος 1,07, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,01-1,14, $p = 0,02$). Τέλος, διαπιστώθηκε και τάση αύξησης του κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου στους ασθενείς που έλαβαν ατενολόλη σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν άλλη αντιυπερτασική αγωγή (σχετικός κίνδυνος 1,02, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,95-1,11, $p = 0,55$), (Εικόνα 1).

Τα ευρήματα της παρούσας μετα-ανάλυσης ενισχύθηκαν σημαντικά από τη μελέτη ASCOT-BPLA.²² Η τελευταία είναι μια μεγάλη μελέτη που συμπεριέλαβε 19257 υπέρτασικούς ασθενείς με τουλάχιστον τρεις επιπλέον παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Η μελέτη αυτή διακόπηκε πρόωρα διότι δεν ήταν ηθικά επιτρεπτό να συνεχίζεται η χορήγηση μιας λιγότερο αποτελεσματικής αγωγής, καθώς η αντιυπερτασική αγωγή με βάση την αμλοδιπίνη ήταν πιο αποτελεσματική στην ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβμάτων σε σχέση με την αγωγή με βάση την ατενολόλη. Η διαφορά στα καρδιαγγειακά συμβάματα δεν μπορεί να εξηγηθεί μόνο από τη μεγαλύτερη ελάττωση στη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 2,7 mmHg στην ομάδα της αμλοδιπίνης.³⁸ Πράγματι, με βάση



Εικόνα 1. Έκβαση των ασθενών στις μελέτες που συνέκριναν την ατενολόλη με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα.

μακροχρόνιες μελέτες παρατήρησης,³⁹ μια τέτοια διαφορά συστολικής αρτηριακής πίεσης θα επέφερε ελάττωση στην εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 11% και στεφανιαίων συμβαμάτων κατά 8%. Τα ποσοστά αυτά είναι πολύ μικρότερα από τις μειώσεις που παρατηρήθηκαν στη μελέτη ASCOT-BPLA (23% και 14%, αντίστοιχα).

Μια ακόμη σημαντική διαπίστωση των μελετών

LIFE και ASCOT-BPLA ήταν η σημαντική ελάττωση της εμφάνισης νέων περιπτώσεων σακχαρώδη διαβήτη με τη χορήγηση λοσαρτάνης ή αμλοδιπίνης σε σχέση με τη χορήγηση ατενολόλης. Στη μελέτη LIFE, η αντίστοιχη ελάττωση με τη λοσαρτάνη ήταν 25% σε σχέση με την ατενολόλη (σχετικός κίνδυνος 0,75, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,63-0,88), ενώ στη μελέτη ASCOT-BPLA η χορήγηση αντιυπερτασικής

αγωγής με βάση την αμλοδιπίνη προκάλεσε ελάττωση κατά 30% στην εμφάνιση νέων περιπτώσεων σακχαρώδους διαβήτη σε σύγκριση με την αγωγή με βάση την ατενολόλη (σχετικός κίνδυνος 0,70, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,63-0,78). Ωστόσο, η διαφορά αυτή στη μελέτη ASCOT-BPLA θα μπορούσε να οφείλεται εν μέρει στη συγχροήγηση περινδοπρίλης στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν αμλοδιπίνη, καθώς έχει διαπιστωθεί ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης I ελαττώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη περισσότερο από το εικονικό φάρμακο ή άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα.^{30,40-42} Η σημασία της δυσμενούς αυτής επίδρασης της ατενολόλης είναι δυνητικά μεγάλη, καθώς έχει αναφερθεί ότι η εμφάνιση νέων περιπτώσεων σακχαρώδους διαβήτη αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε βαθμό αντίστοιχο με τον προϋπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη.^{43,44}

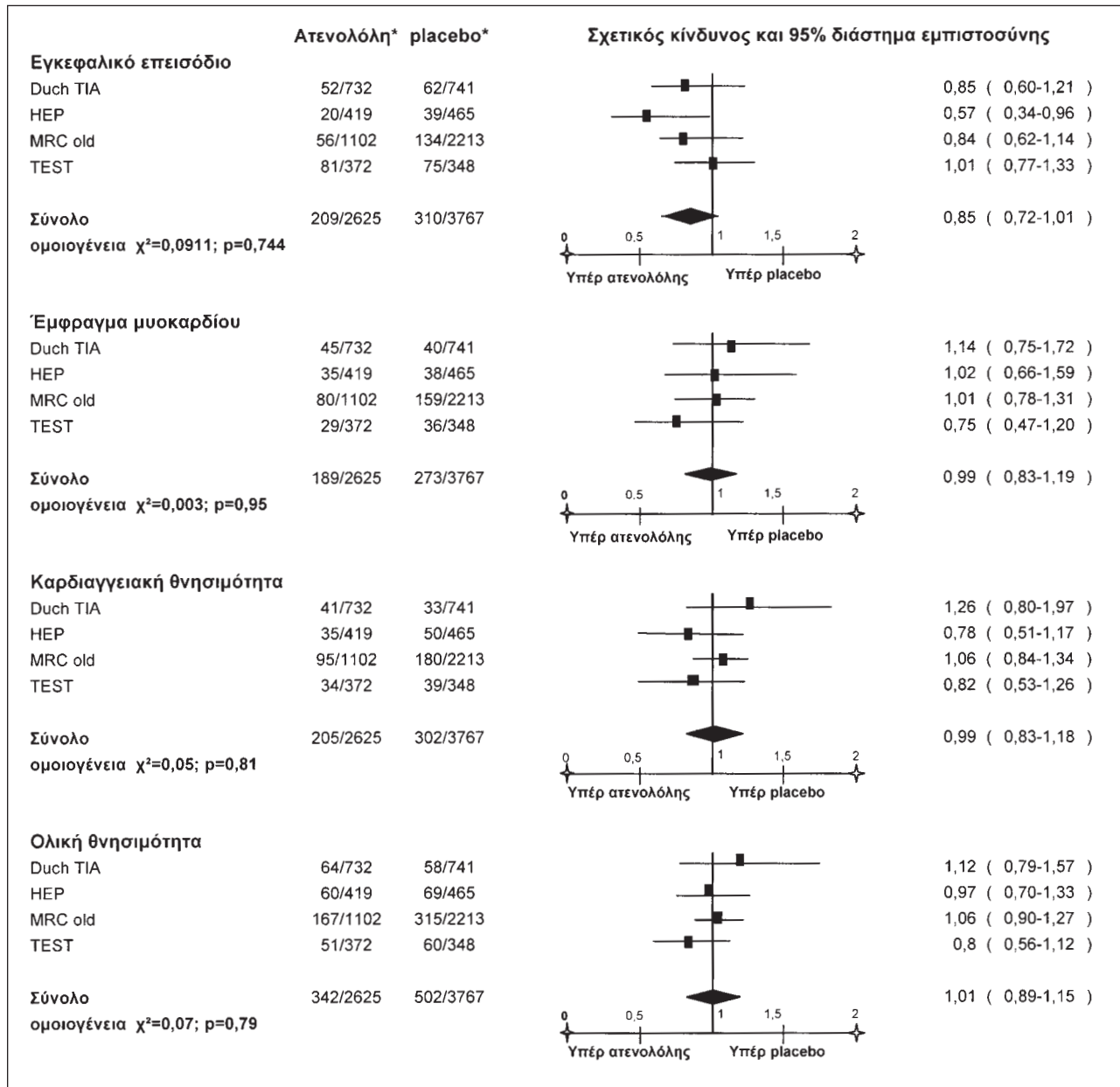
Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι και οι μελέτες που συνέκριναν την ατενολόλη με εικονικό φάρμακο δεν έδειξαν ελάττωση στη συχνότητα των καταληκτικών σημείων, παρά τις σημαντικές διαφορές στο βαθμό ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης. Στις μελέτες αυτές, που συμπεριέλαβαν συνολικά 6392 ασθενείς με μέση διάρκεια παρακολούθησης 3,85 χρόνια (Πίνακας 1), δεν διαπιστώθηκε καμία διαφορά μεταξύ της ατενολόλης και του εικονικού φαρμάκου όσον

αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου (σχετικός κίνδυνος 0,99, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,83-1,19, $p=0,95$), την καρδιαγγειακή θνησιμότητα (σχετικός κίνδυνος 0,99, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,83-1,18, $p=0,81$) ή την ολική θνησιμότητα (σχετικός κίνδυνος 1,01, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,84-1,15, $p=0,79$). Η συχνότητα εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσίαζε τάση ελάττωσης στην ομάδα της ατενολόλης (σχετικός κίνδυνος 0,96, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,80-1,16, $p=0,744$), (Εικόνα 2), αλλά αυτό οφείλεται κυρίως στα ευρήματα της μελέτης HEP,³⁰ στην οποία η χορήγηση ατενολόλης ελάττωσε τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 43% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, στη μελέτη αυτή το 60% των ασθενών της ομάδας της ατενολόλης έλαβε και διουρητικό, ενώ και η διαφορά της επιτευχθείσας αρτηριακής πίεσης ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τις άλλες μελέτες (18/11mmHg). Σε μία ακόμη κλασική μελέτη, τη μελέτη Dutch TIA,³⁴ 1473 ασθενείς με ιστορικό παροδικού ή πλήρους αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου υπό αγωγή με ασπιρίνη τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ατενολόλη ή εικονικό φάρμακο. Παρά τη μεγαλύτερη ελάττωση της αρτηριακής πίεσης με την ατενολόλη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, δεν διαπιστώθηκε καμία απολύτως διαφορά στην έκβαση των ασθενών. Επιπλέον, οι ανεπιθύ-

Πίνακας 1. Μελέτες που συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση.

| Ακρωνύμιο μελέτης | Διάρκεια παρακολούθησης (έτη) | Αριθμός ασθενών | Συγκρινόμενη αγωγή | Μέση μεταβολή συστολικής/διαστολικής ΑΠ με την ατενολόλη (mmHg) |
|--|-------------------------------|-----------------|--------------------|---|
| Ατενολόλη έναντι εικονικού φαρμάκου | | | | |
| DUTCH TIA ²⁷ | 2,6 | 1473 | Εικονικό φάρμακο | -5.8/-2.9 |
| HEP ²⁶ | 4,4 | 884 | Εικονικό φάρμακο | -18.0/-11.0 |
| MRC old ²⁵ | 5,8 | 3315 | Εικονικό φάρμακο | -13.5/-7.0 |
| TEST ²⁸ | 2,6 | 720 | Εικονικό φάρμακο | -4.0/-3.0 |
| Σύνολο | 3,85 | 6392 | Εικονικό φάρμακο | |
| Ατενολόλη έναντι άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων | | | | |
| MRC old ²⁵ | 5,8 | 2183 | Υδροχλωροθειαζίδη | -1.0/0.5 |
| UKPDS ²⁹ | 9,0 | 758 | Καπτοπρίλη | -1.0/-1.0 |
| ELSA ³⁰ | 3,75 | 2334 | Λασιδιπίνη | -0.2/0.1 |
| LIFE ³¹ | 4,8 | 9193 | Λοσαρτάνη | 1.1/0.2 |
| ASCOT-BPLA ³² | 5,5 | 19257 | Αμλοδιπίνη | 2.7/1.9 |
| Σύνολο | 5,77 | 33725 | | |

ΑΠ: αρτηριακή πίεση



Εικόνα 2. Έκβαση των ασθενών στις μελέτες που συνέκριναν την ατενολόλη με εικονικό φάρμακο.

μητες ενέργειες, όπως η εμφάνιση σεξουαλικής ανικανότητας, υπότασης, βραδυκαρδίας, ζάλης και ψυχρών άκρων ήταν σχεδόν δύο φορές συχνότερες στην ομάδα της ατενολόλης.

Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι η ατενολόλη ελαττώνει την αρτηριακή πίεση στον ίδιο βαθμό με τα άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, προκύπτει το εύλογο ερώτημα ποιοι μηχανισμοί θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν τα ευρήματα της παρούσας μετα-ανάλυσης. Σε ορισμένες μελέτες διαπιστώθηκαν διαφορές στις αιμοδυναμικές επιδράσεις της ατενολό-

λης σε σχέση με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα. Σε μία οξεία μελέτη, η ραμπριόλη και η ατενολόλη ελάττωσαν την συστολική και τη διαστολική αρτηριακή πίεση στον ίδιο βαθμό στη βραχιόνια αρτηρία και τη διαστολική αρτηριακή πίεση στον ίδιο βαθμό στην αορτή, αλλά η πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης στην αορτή ήταν σημαντικά μεγαλύτερη με τη ραμπριόλη σε σύγκριση με την ατενολόλη (κατά 5,2 mmHg, $p<0,0001$).⁴⁵

Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στη βραχιόνια αρτηρία δεν παρέχει ακριβή εκτίμηση της συστολι-

κής αρτηριακής πίεσης.⁴⁶ Η μέγιστη συστολική αρτηριακή πίεση αντιπροσωπεύει ένα μεμονωμένο σημείο στο συστολικό σκέλος του σφυγμικού κύματος και δεν λαμβάνει υπόψη τη διάρκεια του συστολικής περιόδου ή τη μορφολογία του σφυγμικού κύματος. Επιπλέον, η πίεση με τη μεγαλύτερη σημασία για την καρδιακή λειτουργία είναι αυτή που αναπτύσσεται στη ρίζα της αορτής, καθώς ενάντια σε αυτή την πίεση εξωθεί η καρδιά το αίμα κατά τη συστολή της. Η διαστολική αρτηριακή πίεση που καταγράφεται κατά τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στη βραχιόνια αρτηρία σχετίζεται στενά με την κεντρική διαστολική αρτηριακή πίεση, η οποία είναι μόλις 1-2mmHg υψηλότερη. Ωστόσο, η συστολική αρτηριακή πίεση στη βραχιόνια αρτηρία δεν παρέχει ακριβείς εκτιμήσεις της συστολικής πίεσης στο αρχικό τμήμα της αορτής.

Σε νεαρά υγιή άτομα, η συστολική πίεση στο αρχικό τμήμα της αορτής είναι πολύ μικρότερη από την συστολική πίεση στη βραχιόνια αρτηρία.⁴⁷ Αυτό οφείλεται στην αντανάκλαση του σφυγμικού κύματος, το οποίο επιστρέφει στη ρίζα της αορτής κατά το όψιμο στάδιο της συστολής και προκαλεί μικρή μόνο ενίσχυση της αορτικής πίεσης. Ωστόσο, έχει επιστρέψει στη βραχιόνια αρτηρία κατά τη διάρκεια της συστολής αυξάνοντας τη συστολική πίεση στη βραχιόνια αρτηρία, με αποτέλεσμα η τελευταία να είναι υψηλότερη από την αορτική συστολική πίεση.^{48,49} Με την προοδευτική απώλεια της ελαστικότητας των αρτηριών, το σφυγμικό κύμα μεταδίδεται ταχύτερα και επιστρέφει στην καρδιά κατά τη διάρκεια της συστολής προκαλώντας μεγαλύτερη ενίσχυση της συστολικής πίεσης στο αρχικό τμήμα της αορτής.^{50,51} Άλλοι παράγοντες, όπως η βραδυκαρδία, μπορούν επίσης να επηρεάσουν την ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος και να αυξήσουν τη συστολική πίεση στην αορτή.⁵² Η χορήγηση ατενολόλης ελαττώνει την αρτηριακή πίεση στη βραχιόνια αρτηρία, αλλά δεν ασκεί τόσο σημαντική επίδραση στη συστολική πίεση στην αορτή σε σχέση με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης I (περινδοπρίλη, εναλαπρίλη), τους αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου (φελοδιπίνη, αμλοδιπίνη) ή την υδροχλωροθειαζίδη.⁵³ Συνεπώς, η χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής με βάση τις κλασικές μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης μπορεί να υπερεκτιμά την επίδραση της ατενολόλης στη συστολική πίεση στην αορτή και παράλληλα να υποεκτιμά την επίδραση των άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων. Πράγματι, η μελέτη CAFE (Conduit Artery Function Evaluation), μια υπομελέτη της ASCOT, έδειξε ότι παρά τα παρόμοια επίπεδα συστολικής πίεσης στη βραχιόνια αρ-

τηρία στις δύο ομάδες της μελέτης, η πίεση στην κεντρική αορτή ήταν σημαντικά ελαττωμένη στην ομάδα που έλαβε αντιυπερτασική αγωγή με βάση την αμλοδιπίνη.⁵⁴ Επιπλέον, ενώ η μετοπρολόλη καταστέλλει την άνοδο της αρτηριακής πίεσης που παρατηρείται κατά τις πρώτες πρωινές ώρες, η ατενολόλη στερείται τέτοιας δράσης.⁵⁵ Τέλος, οι Neutel και συν. περιέγραψαν ότι η χορήγηση της ατενολόλης άπαξ ημερησίως δεν επαρκεί για να ρυθμίσει την αρτηριακή πίεση όλο το 24ωρο σε αντίθεση με την ασεβουτολόλη.⁵⁶

Είναι γνωστό ότι η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου στο γενικό πληθυσμό, σε ασθενείς με ιδιοπαθή και δευτεροπαθή αρτηριακή υπέρταση και σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.⁵⁷⁻⁶⁰ Επίσης, η υποστροφή της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας σχετίζεται στενά με την πίεση στην αορτή, αλλά σε μικρότερο βαθμό με την αρτηριακή πίεση στη βραχιόνια αρτηρία.⁶¹ Μια μεγάλη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 80 μελέτες έδειξε ότι τα αντιυπερτασικά φάρμακα έχουν διαφορετική επίδραση στη μάζα της αριστεράς κοιλίας στους υπερτασικούς ασθενείς. Παρά την παρόμοια ελάττωση της αρτηριακής πίεσης, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης I, οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ελαττώνουν περισσότερο τη μάζα της αριστεράς κοιλίας σε σχέση με τους β-αποκλειστές.⁶² Η διαφορά αυτή μπορεί να οφείλεται στη μικρότερη επίδραση των β-αποκλειστών στην πίεση στην αορτή, καθώς η τελευταία είναι αυτή που κυρίως καθορίζει την ανάπτυξη υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας.

Η ατενολόλη είναι υδρόφιλη και στο σημείο αυτό διαφέρει από πολλούς άλλους β-αποκλειστές. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ικανότητα πρόληψης της κοιλιακής μαρμαρυγής εξαρτάται από τα επίπεδα των β-αποκλειστών στο κεντρικό νευρικό σύστημα.^{63,64} Η ικανότητα διείσδυσης της υδρόφιλης ατενολόλης στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι πολύ μικρή. Επιπλέον, πολλά αντιυπερτασικά φάρμακα διορθώνουν την αναδιαμόρφωση και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των αρτηριών μικρής διαμέτρου στους υπερτασικούς ασθενείς, αλλά φαίνεται ότι η ατενολόλη στερείται μιας τέτοιας δράσης.⁶⁵⁻⁶⁷ Πράγματι, σε ασθενείς που λάμβαναν για μεγάλο χρονικό διάστημα ατενολόλη με ικανοποιητικό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, η αντικατάστασή της από ανταγωνιστή των υποδοχέων AT₁ της αγγειοτενσίνης II είχε ως αποτέλεσμα σημαντική ελάττωση του πηλίκου του μέσου χιτώνα προς τη διάμετρο του αγγεια-

κού αυλού στις αρτηρίες αντίστασης και βελτίωση της ενδοθελιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής.⁶⁸

Τέλος, οι δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις της ατενολόλης θα μπορούσαν επίσης να εξηγηθούν ως ένα βαθμό τη λιγότερο ευνοϊκή της επίδραση στην έκβαση των υπερτασικών ασθενών. Ο μεταβολισμός της γλυκόζης και των λιπιδίων μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά από τη χορήγηση των β-αποκλειστών.⁶⁹ Ωστόσο, δεν είναι σαφές αν αυτό παρατηρείται και κατά τη μακροχρόνια χορήγηση των μικρών δόσεων των φαρμάκων αυτών που συνιστώνται σήμερα για την αντιμετώπιση της ήπιας και μέτριας αρτηριακής υπέρτασης. Πάντως, η συγχορήγηση των β-αποκλειστών με θειαζιδικά διουρητικά επιτείνει τις αρνητικές μεταβολικές επιδράσεις των πρώτων.⁷⁰

Συμπερασματικά, η παρούσα μετα-ανάλυση έδειξε ότι η ατενολόλη δεν πλεονεκτεί έναντι του εικονικού φαρμάκου στην αντιμετώπιση των υπερτασικών ασθενών. Επιπλέον, ο κίνδυνος του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, της καρδιαγγειακής και της ολικής θνησιμότητας είναι σημαντικά υψηλότερος σε υπερτασικούς ασθενείς που λαμβάνουν ατενολόλη σε σχέση με εκείνους που λαμβάνουν άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα. Συνεπώς, η ατενολόλη δεν πρέπει να αποτελεί φάρμακο πρώτης επιλογής σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση. Ωστόσο, η ατενολόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε υπερτασικούς ασθενείς με συνυπάρχοντα νοσήματα που επιβάλλουν τη χορήγησή της, όπως η στεφανιαία νόσος, το ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και η καρδιακή ανεπάρκεια.

Βιβλιογραφία

- Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003; 21: 1011-1053.
- Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al: British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004; 328: 634-640.
- Viscoli CM, Horwitz RJ, Singer BH: Beta-blockers after myocardial infarction: influence of first-year clinical course on long-term effectiveness. *Ann Intern Med* 1993; 118: 99-105.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, et al: Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-1737.
- Dargie HJ: Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-1390.
- MERIT-HF Study Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
- Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al: Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106: 2194-2199.
- Gheorghiadu AV, Colucci WS, Swedberg K: Beta-blockers in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 1570-1575.
- Autore C, Spirito P, Spirito P: Approach to hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004; 6: 489-498.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al: Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
- Ilgenli TF, Kilicaslan F, Kirilmaz A, et al: Bisoprolol improves echocardiographic parameters of left ventricular diastolic function in patients with systemic hypertension. *Cardiology* 2006; 106: 127-131.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al: Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215-225.
- Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U: Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903-1907.
- Messerli FH, Beevers DG, Franklin SS, et al: Beta-blockers in hypertension-the emperor has no clothes: an open letter to present and prospective drafters of new guidelines for the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 870-873.
- Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH: Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684-1689.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O: Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-1553.
- Medical Research Council Working Party: MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ* 1985; 291: 97-104.
- Berglund G, Andersson O, Widgren B: Low-dose antihypertensive treatment with a thiazide diuretic is not diabetogenic. A 10-year controlled trial with bendroflumethiazide. *Acta Med Scand* 1986; 220: 419-424.
- Yurenev AP, Dyakonova HG, Novikov ID, et al: Management of essential hypertension in patients with different degrees of left ventricular hypertrophy. Multicenter trial. *Am J Hypertens* 1992; 5(6 Pt 2): 182S-189S.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al: A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-2816.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
- Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, et al: Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-1285.

24. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al: Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-1756.
25. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP). *Lancet* 1999; 353: 611-616.
26. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al: Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359-365.
27. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al: Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289: 2073-2082.
28. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
29. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al: Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-372.
30. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
31. Wilhelmssen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al: Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPY trial. *J Hypertens* 1987; 5: 561-572.
32. MRC Working Party: Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992; 304: 405-412.
33. Coope J, Warrender TS: Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J* 1986; 293: 1145-1151.
34. The Dutch TIA Trial Study Group: Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. *Stroke* 1993; 24: 543-548.
35. Eriksson S, Olofsson BO, Wester PO: Atenolol in the secondary prevention after stroke. *Cerebrovasc Dis* 1995; 5: 21-25.
36. UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-720.
37. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al: Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422-2427.
38. Poulter NR, Wedel H, Dahlof B, et al: Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366: 907-913.
39. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
40. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
41. Vermees E, Ducharme A, Bourassa MG, et al: Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003; 107: 1291-1296.
42. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al: Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-2068.
43. Opie LH, Schall R: Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; 22: 1453-1458.
44. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al: Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963-969.
45. Hirata K, Vlachopoulos C, Adji A, et al: Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor "beyond blood pressure lowering": beyond blood pressure or beyond the brachial artery? *J Hypertens* 2005; 23: 551-556.
46. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al: Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999; 100: 354-360.
47. O'Rourke MF: From theory into practice: arterial haemodynamics in clinical hypertension. *J Hypertens* 2002; 20: 1901-1915.
48. Kroeker EJ, Wood EH: Beat-to-beat alterations in relationship of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during Valsalva maneuver and prolonged expiration in man. *J Appl Physiol* 1956; 8: 483-494.
49. Kroeker EJ, Wood EH: Comparison of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during rest, exercise and tilted position in man. *Circ Res* 1955; 3: 623-632.
50. Chowienzyk PJ, Kelly RP, MacCallum H, et al: Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection: blunted response to endothelium-dependent beta2-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2007-2014.
51. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, et al: Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1005-1011.
52. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, et al: The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol* 2000; 525: 263-270.
53. Morgan T, Lauri J, Bertram D, et al: Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118-123.
54. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al: Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-1225.
55. Raftery EB, Carrageta MO: Hypertension and beta-blockers. Are they all the same? *Int J Cardiol* 1985; 7: 337-346.
56. Neutel JM, Schnaper H, Cheung DG, et al: Antihypertensive

- effects of beta-blockers administered once daily: 24-hour measurements. *Am Heart J* 1990; 120: 166-171.
57. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.
 58. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al: Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-352.
 59. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al: The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2024-2031.
 60. Ghali JK, Liao Y, Simmons B, et al: The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1992; 117: 831-836.
 61. de Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME; REASON Project Investigators: Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004; 22: 1623-1630.
 62. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al: A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41-46.
 63. Parker GW, Michael LH, Hartley CJ, et al: Central beta-adrenergic mechanisms may modulate ischemic ventricular fibrillation in pigs. *Circ Res* 1990; 66: 259-270.
 64. Åblad B, Bjurö T, Björkman JA, Edström T, Olsson G: Role of central nervous beta-adrenoreceptors in the prevention of ventricular fibrillation through augmentation of cardiac vagal tone. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17 (suppl): 165.
 65. Schiffrin EL, Deng LY, Laroche P: Progressive improvement in the structure of resistance arteries of hypertensive patients after 2 years of treatment with an angiotensin I-converting enzyme inhibitor. Comparison with effects of a beta-blocker. *Am J Hypertens* 1995; 8: 229-236.
 66. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, et al: Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000; 101: 1653-1659.
 67. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al: Antihypertensive drugs and reversing of endothelial dysfunction in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 64-70.
 68. Schiffrin EL, Park JB, Pu Q: Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and on endothelial function. *J Hypertens* 2002; 20: 71-78.
 69. Lithell HO: Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991; 14: 203-209.
 70. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, et al: Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21: 1563-1574.