

## Άρθρο Ανασκόπησης

## Οι Β-Αποκλειστές στη Θεραπεία της Υπέρτασης: Νεότερα Δεδομένα και Απόψεις

ΔΑΝΑΗ ΤΣΑΛΤΑ, ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΑΝΑΣΤΑΣΑΚΗΣ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΠΑΠΑΔΟΓΙΑΝΝΗΣ

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστήμιου Αθηνών, Λαϊκό Νοσοκομείο, Αθήνα.

Λέξεις ευρετηρίου:  
**Αρτηριακή υπέρταση,  
 β-αποκλειστές,  
 κατευθυντήριες  
 οδηγίες.**

Ημερ. παραλαβής  
 εργασίας:  
 30 Ιουλίου 2007  
 Ημερ. αποδοχής:  
 13 Δεκεμβρίου 2007

Διεύθυνση  
 Επικοινωνίας:  
 Δημήτριος  
 Παπαδογιάννης

Ικαρίας 27  
 145 78 Εκάλη  
 e-mail:  
[d\\_papadogiannis@yahoo.com](mailto:d_papadogiannis@yahoo.com)

Οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές χρησιμοποιούνται ως αντιυπερτασικά φάρμακα για έναρξη θεραπείας εδώ και πολλές δεκαετίες. Στο διάστημα αυτό πολλοί φαρμακευτικοί παράγοντες έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της υπέρτασης και οι νεότεροι, καρβεδιλόλη και νεμπιβολόλη, φαίνεται να σηματοδοτούν ένα νέο κεφάλαιο της αντιυπερτασικής θεραπείας. Σε μελέτες όπου γίνεται σύγκριση των β-αποκλειστών με εικονικό φάρμακο γίνεται εμφανής η ωφέλιμη επίδραση που έχουν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και στην καρδιαγγειακή θνητότητα. Πρόσφατες όμως μετα-αναλύσεις, υποστηρίζουν το γεγονός ότι οι β-αποκλειστές υστερούν σημαντικά σε σχέση με τις υπόλοιπες κατηγορίες φαρμάκων (θειαζιδικά διουρητικά, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και αναστολείς υποδοχέων αγγειοτασίνης II) στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας και, ειδικότερα, όσον αφορά στην πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Οι περισσότερες των μελετών που περιλαμβάνονται στις μετα-αναλύσεις έχουν γίνει με ατενολόλη. Ως πιθανοί μηχανισμοί αναφέρονται η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη, η μικρότερη υποστροφή της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και η διατήρηση σε υψηλά επίπεδα της κεντρικής πίεσης (πίεση στη ρίζα της αορτής) σε ασθενείς που ελάμβαναν β-αποκλειστές. Με το πνεύμα αυτό η Βρετανική Εταιρεία Υπέρτασης στις τελευταίες οδηγίες που εξέδωσε, κατατάσσει τους β-αποκλειστές σε φάρμακα τέταρτης γραμμής αντιμετώπισης. Στις πρόσφατες όμως οδηγίες για τη θεραπεία της υπέρτασης η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης και η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία δεν ασπάζονται την ίδια λογική, και με πνεύμα κριτικής προς γενικεύσεις, διατηρούν τους β-αποκλειστές ως φάρμακα πρώτης γραμμής αντιμετώπισης επισημαίνοντας τις μεταβολικές παραμέτρους που αυτοί επηρεάζουν και που θα πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη πριν την έναρξη θεραπείας για την υπέρταση. Στην ανασκόπηση γίνεται ιδιαίτερη μνεία στους νεότερους β-αποκλειστές που δεν έχουν το ίδιο προφίλ μεταβολικών παρενεργιών με τους παλαιότερους εκπροσώπους της κατηγορίας αυτής και που θα ήταν δυνατό να αποτελέσουν εναλλακτική θεραπευτική λύση, πλην όμως επί του παρόντος, στερούνται καλά σχεδιασμένων προοπτικών κλινικών δοκιμών.

**Ο**ι β-αδρενεργικοί αποκλειστές χρησιμοποιούνται ευρύτατα από 40ετίας περίπου στη θεραπεία της ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης σαν φάρμακα πρώτης γραμμής. Πρόσφατες μετα-αναλύσεις υποστηρίζουν το γεγονός ότι υστερούν σημαντικά σε σχέση με τις υπόλοιπες κατηγορίες φαρμάκων [θειαζιδικά διουρητικά, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης

(αΜΕΑ) και αναστολείς υποδοχέων αγγειοτασίνης II].<sup>1,2</sup> Το γεγονός αυτό οδήγησε στο να εκπέσουν σε φάρμακα τέταρτης γραμμής αντιμετώπισης στις πρόσφατες οδηγίες από τη Βρετανική Εταιρεία Υπέρτασης.<sup>3</sup> Σκοπός της ανασκόπησης αυτής είναι να κάνει εμφανή την ιστορική διαδρομή στη χρήση των β-αποκλειστών μέχρι σήμερα στη θεραπεία της υπέρτασης, να παρουσιάσει τα πιο πρόσφατα δεδομένα από μετα-ανα-

λύσεις που τους υποβαθμίζουν από αντιυπερτασικά φάρμακα πρώτης επιλογής, καθώς και να εκθέσει τις απόψεις που παρουσιάζονται στις πιο πρόσφατες οδηγίες για τη θεραπεία της υπέρτασης της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας που διαφέρουν από τις προηγούμενες.

### Ιστορικά στοιχεία

Η απαρχή της θεωρίας του αδρενεργικού αποκλεισμού προήλθε από την συμπερασματική σκέψη του Ahlquist το 1948 ότι υπάρχουν δύο διακριτοί τύποι αδρενεργικών υποδοχέων που ταξινομούνται ως α- και β- υποδοχείς.<sup>4</sup> Οι θεωρίες περί αδρενεργικών υποδοχέων έγιναν δεκτές με σκεπτικισμό και αμφισβήτηση ως την ανακάλυψη της διχλωροϊσοπροπτερονόλης το 1958 από τους Powell και Slater.<sup>5</sup> Η ουσία αυτή αναστέλλει εκλεκτικά τη δράση της ισοπροπτερονόλης, που κατά τον Ahlquist δρούσε μέσω των β-υποδοχέων, και υπήρξε η απόδειξη ότι οι υποδοχείς αυτοί υφίστανται. Ο James Black έδειξε ότι ο αποκλεισμός του συμπαθητικού νευρικού συστήματος με τον κατάλληλο παράγοντα μπορεί να ωφελήσει ασθενείς με καρδιακές αρρυθμίες και στηθάγχη.<sup>6,7</sup> Η εργασία του έδωσε σαν αποτέλεσμα δύο νέους μη εκλεκτικούς β-αποκλειστές, την προνεθαλόλη<sup>8</sup> με ενδογενή συμπαθητικομιμητική δράση (ΕΣΔ), και την προπρανολόλη<sup>7</sup> χωρίς ΕΣΔ, καθώς και το Βραβείο Νόμπελ Ιατρικής και Φυσιολογίας στον ίδιο το 1988.<sup>6</sup> Η προνεθαλόλη εγκαταλείφθηκε γρήγορα ως καρκινογόνος.<sup>9</sup> Η προπρανολόλη έγινε στη συνέχεια η πρότυπη φαρμακευτική ουσία στην κλινική πράξη για ασθενείς με στηθάγχη και αρρυθμίες.

Οι Prichard και Gillam<sup>10</sup> έκαναν φανερό ότι η προπρανολόλη είχε αντιυπερτασικές ιδιότητες και έγινε δεκτή ως από του στόματος αντιυπερτασικό φάρμακο, ενώ στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε και ως συμπληρωματική θεραπεία της φαινολαμίνης στη θεραπεία του φαιοχρωμοκυτώματος. Ακολούθως, η λαβηταλόλη με συνδυασμένη δράση στους α- και β- υποδοχείς, σε ενδοφλέβια και από του στόματος μορφή, αποδείχθηκε χρήσιμη στην αντιμετώπιση περιπτώσεων με επείγουσα υπέρταση.<sup>11</sup>

Οι Lands και συν.<sup>12</sup> το 1967 περιέγραψαν δύο τύπους β-υποδοχέων, τους β<sub>1</sub> και β<sub>2</sub> και οι β-αποκλειστές ταξινομήθηκαν αντίστοιχα σε β<sub>1</sub>-εκλεκτικούς και μη εκλεκτικούς ανάλογα με την ικανότητά τους να ανταγωνίζονται τη δράση συμπαθητικομιμητικών αμινών σε χαμηλές δόσεις σε κάποιους ιστούς σε σχέση με άλλους. Η πρακτολόλη εμφανίστηκε

στο προσκήνιο το 1970 ως ο πρώτος β<sub>1</sub>- εκλεκτικός αποκλειστής, αλλά μετά από 4 χρόνια κλινικής χρήσης φάνηκε να είναι ιδιαίτερος τοξική.<sup>13</sup>

Τα επόμενα χρόνια πήραν έγκριση για την αντιμετώπιση της συστηματικής υπέρτασης παράγοντες με διαφορετικό φαρμακολογικό προφίλ, μεταξύ των οποίων οι μη εκλεκτικοί β-αποκλειστές προπρανολόλη, ναδολόλη και τιμολόλη, οι β<sub>1</sub>-εκλεκτικοί μετοπρολόλη, ατενολόλη, βηταξαλόλη και βισοπρολόλη, οι β-αποκλειστές με ΕΣΔ πινδολόλη, οξπρενολόλη και σελιπρολόλη και ο α-/β- αποκλειστής λαβηταλόλη.

Η νέα τάση στην υπέρταση όσον αφορά τους β-αποκλειστές εκφράζεται με τους νεότερους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, καρβεδιλόλη και νεπιβολόλη. Η καρβεδιλόλη είναι αδρενεργικός αποκλειστής με ανταγωνιστική δράση τόσο προς τους α<sub>1</sub>- όσο και προς τους β<sub>1</sub>-, β<sub>2</sub>- υποδοχείς και άμεση αγγειοδιασταλτική δράση.<sup>14</sup> Η καρβεδιλόλη εμφανίζει μικρότερη συγγένεια για τους α<sub>1</sub>- αδρενεργικούς υποδοχείς από τη λαβηταλόλη (καρβεδιλόλη σχέση α<sub>1</sub>:β = 1:10, λαβηταλόλη σχέση α<sub>1</sub>:β = 1:4)<sup>14</sup> και έχει μελετηθεί ιδιαίτερα σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>15</sup> Σε αντίθεση με τη λαβηταλόλη, η καρβεδιλόλη εμφανίζει αποδεδειγμένη αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη και αντιαιμοπεταλιακή δράση.<sup>14,16</sup> Δεδομένα από την μελέτη GEMINI επίσης εμφανίζουν την καρβεδιλόλη με ιδιαίτερα ευνοϊκό φαρμακολογικό προφίλ για το γλυκαιμικό και μεταβολικό έλεγχο ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) και υπέρταση.<sup>17</sup>

Η νεπιβολόλη είναι β-αποκλειστής με μεγάλη εκλεκτικότητα για τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς, χωρίς ενδογενή συμπαθητικομιμητική δράση<sup>18</sup> και με ικανότητα να προάγει την ενδοθηλιακή παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου NO,<sup>19</sup> οδηγώντας με αυτόν τον τρόπο σε αγγειοδιαστολή. Το NO συντίθεται από το αμινοξύ L-αργινίνη στο ενδοθήλιο των αγγείων. Η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα σε NO σχετίζεται με σκλήρυνση των αρτηριών, υπέρταση, αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακή νόσο.<sup>19-21</sup> Με τα δεδομένα αυτά η νεπιβολόλη καθίσταται πολύτιμος αντιυπερτασικός παράγοντας με ευρεία χρήση στην κλινική πράξη.

### Νεότερα στοιχεία από μεγάλες μετα-αναλύσεις: Β-αποκλειστές συγκριτικά με εικονικό φάρμακο

Οι β-αποκλειστές χρησιμοποιούνται από μακρού ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της υπέρτασης, καθώς υπήρχε η εδραιωμένη πεποίθηση ότι βελτίωναν το προσδόκιμο επιβίωσης και τη θνη-

τότητα από καρδιαγγειακά αίτια.<sup>22</sup> Η σύγκρισή τους με εικονικό φάρμακο καθορίζει τη χρήση που έχουν στη θεραπεία της υπέρτασης. Επτά μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί πάνω σε αυτή τη βάση, πέντε από τις οποίες χρησιμοποιούν την ατενολόλη. Οι μελέτες έδειξαν διαφορετικού βαθμού μείωση της αρτηριακής πίεσης (Πίνακας 1).

Δύο πρόσφατες μετα-αναλύσεις, των Lindholm και συν.<sup>1</sup> και Bradley και συν.<sup>2</sup> εστιασμένες στη χρήση β-αποκλειστή ως θεραπεία πρώτης γραμμής, μελέτησαν, μεταξύ άλλων, την επίδραση των β-αποκλειστών συγκριτικά με εικονικό φάρμακο (Πίνακας 1). Οι Lindholm και συν.<sup>1</sup> σε μετα-ανάλυση συνολικά 18 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών συμπεριέλαβαν επτά μελέτες συγκριτικά με εικονικό φάρμακο. Καταγράφηκαν ως καταληκτικά σημεία τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ), το έμφραγμα μυοκαρδίου (ΕΜ) και η ολική θνησιμότητα. Ο Σχετικός Κίνδυνος (ΣΚ) για ΑΕΕ με β-αποκλειστή ήταν ελαττωμένος κατά 19% (ΣΚ 0,81, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ), 0,71-0,93). Όταν οι μελέτες με χρήση ατενολόλης αναλύθηκαν χωριστά έδειξαν μείωση του ΣΚ για ΑΕΕ μόνο κατά 15% (ΣΚ

0,85, 95% ΔΕ, 0,72-1,01). Για τους β-αποκλειστές εκτός ατενολόλης το αντίστοιχο ποσοστό ήταν ίδιο 16% (ΣΚ 0,86 95% ΔΕ, 0,64-1,10) (Πίνακας 2). Η μελέτη STOP<sup>26</sup> ήταν η μόνη μελέτη με συνδυασμό β-αποκλειστή και θειαζιδικού διουρητικού έναντι εικονικού φαρμάκου και εμφάνισε μείωση του ΣΚ κατά 45% για ΑΕΕ (95% ΔΕ, 0,35-0,85) και κατά 43% για θνητότητα από κάθε αίτιο (95% ΔΕ, 0,39-0,85). Στη μελέτη HEP<sup>25</sup> [Hypertension in Elderly Patients] (ατενολόλη έναντι μη φαρμακευτικής αγωγής) η μέση μείωση του ΣΚ για ΑΕΕ ήταν εξίσου ικανοποιητική 42% (95% ΔΕ, 0,36-0,94) και πιθανά οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς αυτοί έλαβαν από νωρίς επιπλέον αγωγή, κυρίως θειαζιδικά διουρητικά.

Οι Bradley και συν.<sup>2</sup> σε μετα-ανάλυση συνολικά 13 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών συμπεριέλαβαν τέσσερις μελέτες έναντι placebo (Πίνακας 1). Τα καταληκτικά σημεία της μετα-ανάλυσης ήταν ολική θνησιμότητα, στεφανιαία νόσος, ΑΕΕ, καρδιαγγειακή θνησιμότητα, συνολικά καρδιαγγειακά συμβάματα και διακοπή/απόσυρση από τη θεραπεία (Πίνακας 3). Η μετα-ανάλυση έκανε φανερό ότι οι β-αποκλειστές ελάττωσαν σημαντικά το κίνδυνο για

**Πίνακας 1.** Μελέτες με σύγκριση β-αποκλειστή – placebo. Μεταβολή της ΑΠ

Μελέτη	Β-αποκλειστής	Σύγκριση	Μεταβολή ΑΠ (mmHg)	
			Συστολική	Διαστολική
IPPPSH (1985) <sup>23</sup>	Οξπρενολόλη	Placebo	-4,1	-1,5†§
MRC (1985) <sup>24</sup>	Προπρανολόλη	Placebo	-9,5	-5,0†§
HEP (1986) <sup>25</sup>	Ατενολόλη	Μη αγωγή	-18,0	-11,0†§
STOP (1991) <sup>26</sup>	Ατενολόλη	Placebo	-19,5	-8,1†
	Μετοπρολόλη			
	Πινδολόλη			
MRCOA (1992) <sup>27</sup>	Ατενολόλη	Placebo	-13,0	-7,0†§
Dutch TIA (1993) <sup>28</sup>	Ατενολόλη	Placebo	-5,8	-2,9†
TEST (1995) <sup>29</sup>	Ατενολόλη	Placebo	-4,0	-3,0†

†Μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση των Lindholm και συν.<sup>1</sup>. § Μελέτες που συμπεριλήφθηκαν και στη μετα-ανάλυση των Bradley και συν.<sup>2</sup>.

**Πίνακας 2.** β-αποκλειστές συγκριτικά με εικονικό φάρμακο

Μετα-ανάλυση	Lindholm και συν. <sup>1</sup>		
	β-αποκλειστής	Ατενολόλη	Εκτός ατενολόλης
Τελικό καταληκτικό σημείο		ΣΚ (95% ΔΕ)	
ΑΕΕ	0,81(0,71-0,93)	0,85(0,72-1,01)	0,84(0,64-1,10)
ΕΜ	0,93(0,83-1,05)	0,99(0,83-1,19)	0,89(0,74-1,06)
Ολική θνησιμότητα	0,95(0,86-1,04)	1,01(0,89-1,15)	0,94(0,79-1,10)

ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, ΕΜ: έμφραγμα μυοκαρδίου, ΣΚ: σχετικός κίνδυνος

**Πίνακας 3.** β-αποκλειστές συγκριτικά με εικονικό φάρμακο

Τελικό καταληκτικό σημείο	Μετα-ανάλυση	
	Bradley και συν <sup>2</sup>	
	ΣΚ (95% ΔΕ)	I <sup>2</sup> %
Ολική θνησιμότητα	0,99 (0,88-1,11)	0
ΕΜ	0,93 (0,81-1,07)	0
ΑΕΕ	0,80 (0,66-0,96)	0
Καρδιαγγειακή θνησιμότητα	0,93 (0,80-1,09)	0
Συνολικά καρδιαγγειακά συμβάματα	0,88 (0,79-0,97)	21,4
Απόσυρση/Διακοπή	2,34 (0,84-6,52)	99,5

ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, ΕΜ: έμφραγμα μυοκαρδίου, ΣΚ: σχετικός κίνδυνος

ΑΕΕ κατά 20% (ΣΚ 0,80, 95% ΔΕ 0,66-0,96) και συνολικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 12% (ΣΚ 0,88, 95% ΔΕ 0,79-0,97). Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα του Lindholm. Δεν υπήρξε απόδειξη ότι η δράση των β-αποκλειστών ελάττωσε τον κίνδυνο ολικής θνησιμότητας, στεφανιαίας νόσου, ή καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Από τη μετα-ανάλυση προέκυψε ότι η πιθανότητα για διακοπή της θεραπείας ήταν ίδια για τους ασθενείς που έλαβαν β-αποκλειστή και για εκείνους που έλαβαν placebo. Για το τελευταίο αυτό αποτέλεσμα, ωστόσο, υπήρχε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών (I<sup>2</sup>= 99,5%). Δεν υπήρχε διαφορά στην πιθανότητα διακοπής της θεραπείας όσον αφορά την οξυπρενολόλη (αποτελέσματα μίας μελέτης,<sup>23</sup> ΣΚ 0,95 95% ΔΕ, 0,87-1,04) ενώ υπήρχε αυξημένη πιθανότητα διακοπής με την προπρανολόλη ή την ατενολόλη (αποτελέσματα δύο μελετών,<sup>24,27</sup> ΣΚ 3,67 95% ΔΕ, 1,99-6,79) (Πίνακας 3).

### Νεότερα στοιχεία από μεγάλες μετα-αναλύσεις: Β-αποκλειστές συγκριτικά με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών

Η έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας με β-αποκλειστή έχει αμφισβητηθεί έντονα τον τελευταίο καιρό.<sup>30-33</sup> Οι δύο μετα-αναλύσεις των Lindholm και συν.<sup>1</sup> και Bradley και συν.<sup>2</sup> έπαιξαν βασικό ρόλο σε αυτό ενώ και μια τρίτη μετα-ανάλυση από τη Βρετανική Εταιρεία Υπέρτασης,<sup>3</sup> στα πλαίσια της αναθεώρησης των οδηγιών της, εστιασμένη στη σύγκριση μεταξύ των διαφόρων κατηγοριών αντιυπερτασικών, έκαναν εμφανή τη μειονεξία των β-αποκλειστών και ειδικότερα της ατενολόλης.

Οι τρεις μετα-αναλύσεις συμπεριέλαβαν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες δημοσιευμένες ως τα τέλη του 2005. Η μελέτη ASCOT<sup>34</sup> συμπεριλήφθηκε ως εκ τούτου και στις τρεις.

Οι Lindholm και συν,<sup>1</sup> όπως προαναφέρθηκε, συμπεριέλαβαν συνολικά 18 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες<sup>23-29,34-44</sup> στις οποίες β-αποκλειστές χρησιμοποιήθηκαν ως πρώτης γραμμής αντιυπερτασική θεραπεία στο 50% τουλάχιστον των ασθενών στο ένα σκέλος. Το κριτήριο αυτό είχε αποτέλεσμα να συμπεριληφθούν μελέτες που το ένα σκέλος δεν είχε έναρξη με μονοθεραπεία με β-αποκλειστή ή/και δεν ήταν τυχαιοποιημένες. Οι μελέτες αυτές αναφέρονται από τους συγγραφείς ξεχωριστά ως «μικτές» μελέτες.<sup>26,38-40</sup> Μελέτες που το ένα σκέλος τους ήταν εικονικό φάρμακο επίσης συμπεριλήφθηκαν (Πίνακας 1). Όλες οι μελέτες παρείχαν στοιχεία για την ολική θνησιμότητα, ΑΕΕ και ΕΜ. Η καρδιακή ανεπάρκεια δεν συμπεριλήφθηκε ως καταληκτικό σημείο καθώς πολλές μελέτες δεν παρείχαν επαρκή στοιχεία.

Η ανάλυση έγινε σε δύο συνιστώσες. Σύγκριση των β-αποκλειστών έναντι όλων των άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων και σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου (τα δεύτερα αποτελέσματα έχουν ήδη αναφερθεί). Έγινε επίσης ανάλυση των στοιχείων σε τρεις επιμέρους κατηγορίες από τους συγγραφείς: β-αποκλειστές εκτός της ατενολόλης, β-αποκλειστές μαζί με διουρητικά όπου άνω του 50% των ασθενών άρχισαν με β-αποκλειστή («μικτές» μελέτες<sup>26,38-40</sup>), και τέλος την ατενολόλη.

Τα αποτελέσματα αυτής της μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι σε όλες τις μελέτες που οι β-αποκλειστές συγκρίθηκαν με άλλα αντιυπερτασικά, ο ΣΚ για ΑΕΕ ήταν 16% μεγαλύτερος με τους β-αποκλειστές (95% ΔΕ 4-30% p=0,009). Για την ολική θνησιμότητα ο ΣΚ ήταν 3% μεγαλύτερος για τους β-αποκλειστές (95% ΔΕ -1-8% p=0,14), ενώ δεν υπήρχε σημαντική διαφορά για το ΕΜ (Πίνακας 4).

Όταν οι μελέτες αναλύθηκαν ανά κατηγορίες χωριστά, η πιο σημαντική διαφορά έγινε εμφανής για την ατενολόλη που εμφάνιζε ΣΚ αυξημένο κατά 26% για ΑΕΕ (95% ΔΕ, 15-38% p<0,0001) ενώ για τους άλλους β-αποκλειστές στις «μικτές» μελέτες<sup>26,38-40</sup> ο ΣΚ ήταν αυξημένος κατά 9% (95% ΔΕ, -2-21% p=0,13). Για τους β-αποκλειστές εκτός της ατενολόλης, καταγράφηκε μικρός αριθμός κλινικών συμβαμάτων (μόλις 77 ΑΕΕ, N=9004) και τα αποτελέσματα δεν ήταν σαφή (Πίνακας 4).

Οι Bradley και συν.<sup>2</sup> στη μετα-ανάλυση που δημοσίευσαν συμπεριέλαβαν 13 τυχαιοποιημένες κλι-

Πίνακας 4. β-αποκλειστές συγκριτικά με άλλα αντιυπερτασικά

Τελικό κατάληκτικό σημείο	Lindholm και συν <sup>1</sup> ΣΚ (95% ΔΕ)			
	Β-αποκλειστές	Ατενολόλη	Εκτός ατενολόλης	Β-αποκλειστής + Διουρητικό
ΑΕΕ	1,16 (1,04-1,30)	1,26 (1,15-1,38)	1,20 (0,30-4,71), n=77/9004	1,09 (0,98-1,21)
ΕΜ	1,02 (0,93-1,12)	1,05 (0,91-1,21)	0,86 (0,67-1,11)	1,00 (0,81-1,22)
Ολική θνησιμότητα	1,03 (0,99-1,08)	1,08 (1,02-1,14)	0,89 (0,70-1,12)	0,97 (0,89-1,05)

ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, ΕΜ: έμφραγμα μυοκαρδίου, ΣΚ: σχετικός κίνδυνος

νικές μελέτες,<sup>23-25,27,34-37,41-42,44-47</sup> στις οποίες είχε γίνει έναρξη με μονοθεραπεία με β-αποκλειστή και έλεγξαν ως πρωτεύουσα έκβαση την ολική θνησιμότητα και δευτερεύουσες τις: στεφανιαία νόσο, ΑΕΕ, καρδιαγγειακή θνητότητα, συνολικά καρδιαγγειακά συμβάματα και διακοπή θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (Πίνακας 5). Μελέτες με εικονικό φάρμακο επίσης χρησιμοποιήθηκαν. Σε αντίθεση με τους Lindholm και συν.<sup>1</sup> δεν συγκρίνανε τους β-αποκλειστές με όλα τα άλλα αντιυπερτασικά μαζί, αλλά έγινε σύγκριση ανά κατηγορία (θειαζιδικά διουρητικά, αναστολείς συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης, αναστολείς διαύλων ασβεστίου), καθώς και σύγκριση με εικονικό φάρμακο (τα τελευταία αποτελέσματα έχουν ήδη αναλυθεί).

Η σύγκριση β-αποκλειστών και διουρητικών δεν αποκάλυψε διαφορά στο αποτέλεσμα της δράσης όσον αφορά την ολική θνησιμότητα, στεφανιαία νόσο, ΑΕΕ, καρδιαγγειακή θνητότητα και το συνολικό αριθμό καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Τα αποτελέσματα αυτά όμως οι συγγραφείς τα ανακοινώνουν με κάθε επιφύλαξη καθώς υπήρχε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των σχετικών μελετών. Η έλλειψη ομοιογένειας μεταξύ των μελετών (όσον αφορά το ΑΕΕ η ετερογένεια φτάνει το  $I^2=72,9\%$ ,  $p=0,01$ ) πιθανά σχετίζεται με τον τύπο του β-αποκλεισμού. Υπήρχε μια αύξηση του κινδύνου για ΑΕΕ με τη χρήση μη εκλεκτικών β-αποκλειστών (προπρανολόλη) (ΣΚ 2,28, 95% ΔΕ 1,31-3,95) αλλά δεν υπήρχε διαφορά με τους καρδιοεκλεκτικούς β-αποκλειστές (ατενολόλη ή μετοπρολόλη) (ΣΚ 1,00, 95% ΔΕ 0,74-1,33). Σημαντικό είναι ότι σε σχέση με αυτούς που έλαβαν διουρητικό, οι ασθενείς υπό β-αποκλειστή ήταν πιο πιθανό να διακόψουν τη θεραπεία εξαιτίας παρενεργειών (ΣΚ 1,86, 95% ΔΕ 1,39-2,50) (Πίνακας 5).

Συγκρινόμενοι με τους αποκλειστές διαύλων

ασβεστίου, οι β-αποκλειστές ήταν λιγότερο αποτελεσματικοί κατά 7% στο να ελαττώσουν τον κίνδυνο θνητότητας από κάθε αίτιο (ΣΚ 1,07 95% ΔΕ, 1,00-1,14), τον κίνδυνο ΑΕΕ κατά 24% (ΣΚ 1,24, 95% ΔΕ 1,11-1,40) και τον κίνδυνο ολικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 18% (ΣΚ 1,18, 95% ΔΕ 1,08-1,29) (Πίνακας 5).

Οι Bradley και συν.<sup>2</sup> συνδύασαν τα δεδομένα για τις δύο τάξεις αναστολέων του συστήματος ρενίνης (αΜΕΑ και ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης II). Ο β-αποκλεισμός απέτυχε να μειώσει τον κίνδυνο ΑΕΕ στο ίδιο επίπεδο που κατάφεραν οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης (ΣΚ 1,30, 95% ΔΕ 1,11-1,53) και οδήγησε σε σημαντικό ποσοστό διακοπής της θεραπείας (ΣΚ 1,41, 95% ΔΕ 1,29-1,54) αλλά δεν υπήρξε σημαντική διαφορά όσον αφορά την ολική θνητότητα, τη στεφανιαία νόσο, την καρδιαγγειακή θνητότητα και το σύνολο των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Παρόλα αυτά υπήρχε σημαντική ετερογένεια στον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων ( $I^2=73,8\%$ ,  $P=0,02$ ), με την επίδραση των β-αποκλειστών να είναι παρόμοια με αυτή των αΜΕΑ αλλά μικρότερη από αυτή των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (Πίνακας 5).

Δεδομένων των παραπάνω αποτελεσμάτων, η Βρετανική Εταιρεία Υπέρτασης αναθεώρησε τις οδηγίες της για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης.<sup>3</sup> Στα πλαίσια αυτά ανέλυσε 20 τυχαioποιημένες ελεγχόμενες μελέτες για το συνδυασμό αντιυπερτασικών παραγόντων μεταξύ των πέντε βασικών κατηγοριών. Δεν συμπεριλήφθηκαν μελέτες με εικονικό φάρμακο καθώς στόχος ήταν η αναθεώρηση των οδηγιών για τη θεραπεία της υπέρτασης. Αντίθετα, συμπεριλήφθηκαν μελέτες με εικονικό φάρμακο για τη μεμονωμένη συστολική υπέρταση λόγω έλλειψης συγκρίσιμων μελετών. Καταγράφη-

**Πίνακας 5.** β-αποκλειστές συγκριτικά με άλλα αντιυπερτασικά

Τελικό καταληκτικό σημείο	Μετα-ανάλυση		
	Θειαζίδες	Bradley και συν <sup>2</sup> ΣΚ (95% ΔΕ)	Αναστολείς ΣΡΑ
Ολική θνησιμότητα	1,04(0,91-1,19), I <sup>2</sup> 22,4%	1,07 (1,00-1,14) I <sup>2</sup> 2,2%	1,08 (0,95-1,23) I <sup>2</sup> 53,4%
ΣΝ	1,12(0,82-1,54) I <sup>2</sup> 66,3%	1,05 (0,96-1,15) I <sup>2</sup> 32,2%	0,90 (0,76-1,06) I <sup>2</sup> 42,2%
ΑΕΕ	1,17(0,65-2,09) I <sup>2</sup> 72,9%	1,24(1,11-1,40) I <sup>2</sup> 0%	1,30 (1,11-1,53) I <sup>2</sup> 29,1%
Καρδιαγγειακή θνησιμότητα	1,09 (0,90-1,32) I <sup>2</sup> 54,7%	1,15 (0,92-1,46) I <sup>2</sup> 60,3%	1,00 (0,92-1,29) I <sup>2</sup> 43,8%
Συνολικά καρδιαγγειακά συμβάματα	1,13 (0,99-1,28) I <sup>2</sup> 45,2%	1,18 (1,08-1,29) I <sup>2</sup> 0%	1,00 (0,72-1,38) I <sup>2</sup> 73,8%
Απόσυρση/Διακοπή	1,86 (1,39-2,50) I <sup>2</sup> 78,2%	1,20 (0,71-2,04) I <sup>2</sup> 93,4%	1,41 (1,29-1,54) I <sup>2</sup> 12,1%

ΑΔΑ: αναστολείς διαύλων ασβεστίου, ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, ΣΚ: σχετικός κίνδυνος, ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΣΡΑ: σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης

καν, όπου υπήρχαν στοιχεία, η ολική θνησιμότητα, το ΑΕΕ (ισχαιμικό ή αιμορραγικό), το ΕΜ (συμπεριλαμβανομένου σιωπηρού ΕΜ), η καρδιακή ανεπάρκεια, ο νεοεμφανιζόμενος ΣΔ, οι επεμβάσεις επαναιμάτωσης (στεφανιαίες αρτηρίες και καρωτίδες), η ασταθής στηθάγχη και η διακοπή από τη μελέτη. Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 7 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες<sup>24,27,34-35,37,41,44</sup> που συγκρίνανε β-αποκλειστή με άλλη αντιυπερτασική θεραπεία. Η μετα-ανάλυση, βεβαίως, δεν περιορίστηκε στους β-αποκλειστές αλλά επεκτάθηκε σε όλες τις κατηγορίες.

Μεταξύ β- αποκλειστών και διουρητικών δεν υπήρξε σημαντική διαφορά όσον αφορά τη θνητότητα. Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών (I<sup>2</sup>>75%) δεν επέτρεψε και σε αυτή τη μετα-ανάλυση να δεί-

ξει καταληκτικά αποτελέσματα για ΑΕΕ και ΕΜ (Πίνακας 6).

Σε σύγκριση με τους Ανταγωνιστές Υποδοχέων Αγγειοτασίνης II, η μόνη μελέτη που συμπεριλήφθηκε ήταν η μελέτη LIFE<sup>35</sup> (λοσαρτάνη συγκριτικά με ατενολόλη). Αυτή περιλάμβανε περισσότερους από 9000 υπερτασικούς ασθενείς με ηλεκτροκαρδιογραφικά τεκμηριωμένη υπερτροφία αριστερής κοιλίας (ΥΑΚ) και έδειξε μείωση στον ίδιο βαθμό της αρτηριακής πίεσης στις δύο ομάδες της λοσαρτάνης και της ατενολόλης. Το follow up ανέδειξε τους ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II να συνδέονται με μειωμένη συχνότητα ΑΕΕ κατά 25% (ΣΚ 0,75, 95% ΔΕ 0,63-0,88), αλλά και μειωμένη συχνότητα νεοεμφανιζόμενου ΣΔ κατά 25% (ΣΚ 0,75, 95% ΔΕ 0,64-0,88) και επίσης μειωμένη συχνότητα διακοπής

**Πίνακας 6.** β-αποκλειστές συγκριτικά με άλλα αντιυπερτασικά

Τελικό καταληκτικό σημείο	Μετα-ανάλυση		
	Θειαζίδες	Βρετανική Εταιρεία Υπέρτασης <sup>3</sup> ΣΚ (95% ΔΕ)	Αναστολείς ΣΡΑ
Ολική θνησιμότητα	1,04 (0,91-1,19)	1,06 (1,00-1,12)	1,11 (0,99-1,22)
ΑΕΕ	1,27 (0,73-2,23)	1,23 (1,12-1,33)	1,25 (1,22-1,37)
ΣΝ	1,15 (0,82-1,60)	1,09 (0,98-1,19)	0,95 (0,72-1,14)
Καρδιακή ανεπάρκεια		1,04 (0,74-1,26)	1,05 (0,82-1,24)
Νεοεμφανιζόμενος ΣΔ		1,29 (1,22-1,36)	1,25 (1,12-1,36)
Απόσυρση		1,20 (0,71-2,04)	1,14 (1,09-1,18)

ΑΔΑ: αναστολείς διαύλων ασβεστίου, ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, ΣΚ: σχετικός κίνδυνος, ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΣΡΑ: σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης

του φαρμάκου κατά 14% (ΣΚ 0,86, 95% ΔΕ 0,82-0,91). Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο θεραπευτικών προσεγγίσεων όσον αφορά το ΕΜ, την καρδιακή ανεπάρκεια ή τη στηθάγχη. Η θνητότητα ήταν μειωμένη στην ομάδα της λοσαρτάνης ωστόσο το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Σε ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση και ΥΑΚ η έναρξη θεραπείας με λοσαρτάνη είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση της συχνότητας των ΑΕΕ κατά 40% (ΣΚ 0,60, 95% ΔΕ 0,38-0,92) και της θνητότητας κατά 46%<sup>48</sup> (ΣΚ 0,54, 95% ΔΕ 0,34-0,87). Από την άλλη πλευρά, η ίδια μελέτη<sup>49</sup> κατέδειξε ότι σε ασθενείς της μαύρης φυλής με υπέρταση και ΥΑΚ η θεραπεία με λοσαρτάνη σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα ΑΕΕ έναντι της ατενολόλης (ΣΚ 2,18, 95% ΔΕ 1,08-4,40).

Από τη σύγκριση ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου και β-αποκλειστών προέκυψε ότι οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου συνδέονται με μειωμένη κατά 23% συχνότητα ΑΕΕ (ΣΚ 0,77, 95% ΔΕ 0,67-0,88) και δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνητότητα ή στο ΕΜ (Πίνακας 6).

### Συζήτηση

Οι τρεις μετα-αναλύσεις συμφωνούν σε μία κοινή παράμετρο, οι β-αποκλειστές είναι κατώτεροι στη θεραπεία της υπέρτασης σε σύγκριση με τα υπόλοιπα αντιυπερτασικά διαθέσιμα φάρμακα πρώτης επιλογής και για το λόγο αυτό δεν θα πρέπει να επιλέγονται ως φάρμακα πρώτης γραμμής. Οι Lindholm και συν.<sup>1</sup> συγκρίνανε τους β-αποκλειστές με όλες τις άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών μαζί και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μειονεκτούν όσον αφορά τη συχνότητα των ΑΕΕ. Η προσέγγιση αυτή, όμως, θα μπορούσε να οδηγήσει σε λανθασμένα συμπεράσματα, καθώς οι β-αποκλειστές μπορεί να υπερτερούν ή να υστερούν για μια συγκεκριμένη έκβαση έναντι μιας κατηγορίας αντιυπερτασικών. Το κενό αυτό ήρθε να καλύψει η μετα-ανάλυση των Bradley και συν.<sup>2</sup> που έκανε σύγκριση κάθε κατηγορίας χωριστά με τους β-αποκλειστές. Η μετα-ανάλυση αυτή έκανε εμφανή την ανωτερότητα των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου και των αναστολέων του συστήματος ρενίνης για την ολική θνητότητα και το ΑΕΕ. Η Βρετανική Εταιρεία Υπέρτασης επισφραγίζει τα αποτελέσματα αυτά και συστήνει στις οδηγίες της έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας με ανταγωνιστή ασβεστίου ή θειαζιδικό διουρητικό για ασθενείς άνω των 55 ετών και έναρξη με αΜΕΑ για ασθενείς κάτω των 55 ετών.<sup>3</sup>

Μεγάλη σημασία έχει η ανάλυση των αποτελεσμάτων ως προς τη συμμετοχή της ατενολόλης στις μελέτες και τα αποτελέσματα που αυτή έχει να δείξει. Στη μετα-ανάλυση των Lindholm και συν.<sup>1</sup> αναλύθηκαν χωριστά οι μελέτες που αφορούν την ατενολόλη και η εντυπωσιακή αύξηση του ΣΚ σε 26% για τα ΑΕΕ επιβαρύνει σημαντικά τη θέση της. Σε μια άλλη μετα-ανάλυση, οι Καραγιάννης και συν.<sup>50</sup> ανέλυσαν τα δεδομένα από 10 τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες με ατενολόλη (4 μεταξύ ατενολόλης και εικονικού φαρμάκου, 5 μεταξύ ατενολόλης και άλλου αντιυπερτασικού φαρμάκου και μια μελέτη που συνέκρινε την ατενολόλη τόσο με εικονικό, όσο και με φάρμακο άλλης κατηγορίας). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ατενολόλης και του εικονικού φαρμάκου σε κανένα από τα καταληκτικά σημεία (ΑΕΕ, ΟΕΜ, καρδιαγγειακή ή ολική θνησιμότητα), ενώ αντίθετα η χορήγηση της ατενολόλης έναντι φαρμάκων άλλων κατηγοριών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ (ΣΚ 1,27, 95% δε 1,16-1,38), και καρδιαγγειακής και ολικής θνητότητας (ΣΚ 1,13, 95% ΔΕ 1,03-1,23 και ΣΚ 1,07, 95% ΔΕ 1,01-1,14, αντίστοιχα). Όσον αφορά το έμφραγμα του μυοκαρδίου δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα (ΣΚ 1,02, 0,95-1,11,  $p=0,55$ ). Θα πρέπει να επισημανθεί ωστόσο ότι στις μετα-αναλύσεις που αναλυτικά αναφέρθηκαν παραπάνω<sup>1,2,3</sup>, ο αριθμός μελετών που δεν περιελάμβαναν ατενολόλη ήταν πολύ μικρός, με λίγα κλινικά συμβάματα. Μόλις τρεις μελέτες<sup>24,42-43</sup> στη μετα-ανάλυση των Lindholm και συν.<sup>1</sup> (εκ των οποίων δύο<sup>24,43</sup> παρείχαν πληροφορίες για ΑΕΕ), πέντε<sup>23,24,42,45-47</sup> στην ανάλυση των Bradley και συν.<sup>2</sup> και μία<sup>24</sup> μόλις στην ανάλυση από την Βρετανική Εταιρεία Υπέρτασης<sup>3</sup>. Πρέπει να γίνει περαιτέρω διερεύνηση για την επίδραση των β-αποκλειστών πλην της ατενολόλης στην ΑΠ και τα καρδιαγγειακά συμβάματα με σχεδιασμό κατάλληλων για το σκοπό αυτό μελετών.

Σε όλες τις μετα-αναλύσεις, οι μελέτες που περιλήφθηκαν σε μεγάλο βαθμό χρησιμοποίησαν συνδυασμένη θεραπεία για την επίτευξη της ΑΠ-στόχου, και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την εξαγωγή συμπερασμάτων. Επίσης θα πρέπει να έχουμε στο νου το πάντα εύστοχο σχόλιο του Zanchetti,<sup>51</sup> ότι δηλαδή οι μελέτες για την υπέρταση στοχευμένες στο καρδιαγγειακό σύμβαμα περιορίζονται, γενικά, σε μεγάλες ηλικίες και δεν περιλαμβάνουν όλη την εικόνα.

Όπως χαρακτηριστικά αναφέρει στο πόρισμά

της η Βρετανική Εταιρεία Υπέρτασης,<sup>3</sup> οι ομάδα των ασθενών κάτω των 55 ετών αντιπροσωπεύεται σε πολύ μικρό βαθμό στις κλινικές μελέτες και τα στοιχεία που αφορούν την επίτευξη ΑΠ-στόχου σε νέους ασθενείς είναι περιορισμένα. Συνεχίζει δε, αναφέροντας ότι η αρχική θεραπεία με έναν β-αποκλειστή ή αναστολέα συστήματος ρενίνης μπορεί να παρέχει ιδανικότερη μείωση της ΑΠ σε σχέση με κάποιον αναστολέα διαύλων ασβεστίου ή θειαζιδικό διουρητικό, καταλήγοντας στην οδηγία ότι, σε νέους ασθενείς επί μη ανοχής ή αντένδειξης για την λήψη αΜΕΑ/ανταγωνιστή υποδοχέων αγγειοτασίνης II, οι β-αποκλειστές θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Γυναίκες με επιθυμία για κύηση καθώς και ασθενείς με αυξημένη συμπαθητικοτονία επίσης θα πρέπει να θεωρούνται υποψήφιοι για έναρξη με β-αποκλειστή. Τέλος σε ασθενείς με καλά ρυθμισμένη την ΑΠ και υπό αγωγή που περιλαμβάνει ήδη β-αποκλειστή, δεν υπάρχει ανάγκη αντικατάστασής του με εναλλακτικό παράγοντα.<sup>3</sup>

Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης στις πρόσφατες οδηγίες που συντάξε<sup>52</sup> αναφέρεται στο θέμα με περίσκεψη και χαρακτηριστικά λέει ότι τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τις μετα-αναλύσεις των Lindholm και συν.<sup>1</sup> και Bradley και συν.<sup>2</sup> καθώς και από τις οδηγίες της Βρετανικής Εταιρείας Υπέρτασης πρέπει να αντιμετωπίζονται με κριτική σκέψη και προσοχή. Επισημαίνει ότι οι β-αποκλειστές έχουν αποδειχθεί ευεργετικοί σε ασθενείς με στηθάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια και πρόσφατο ΕΜ, που είναι σημαντικές επιπλοκές σχετικές με την υπέρταση.<sup>53-55</sup> Αναφορικά με το κλίμα αμφισβήτησης της αποτελεσματικότητας των β-αποκλειστών που προέκυψε από τις παραπάνω μετα-αναλύσεις, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης σχολιάζει ότι οι δύο κύριες μελέτες στα αποτελέσματα των οποίων στηρίχθηκαν οι μετα-αναλύσεις, δηλαδή η μελέτη LIFE<sup>35</sup> και η μελέτη ASCOT,<sup>34</sup> έδειξαν ανωτερότητα ενός ανταγωνιστή υποδοχέων αγγειοτασίνης II και ενός ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου αντίστοιχα έναντι της ατενολόλης όσον αφορά τα ΑΕΕ (LIFE<sup>35</sup>) και τα ΑΕΕ και θνητότητα (ASCOT<sup>34</sup>). Ωστόσο, και οι δύο μελέτες σχεδιάστηκαν με τρόπο ώστε σε πρώιμο στάδιο να χρησιμοποιείται συνδυασμένη θεραπεία, και η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών υπό β-αποκλειστή να λαμβάνει τελικά συνδυασμό β-αποκλειστή με θειαζιδικό διουρητικό. Από την άλλη πλευρά, στη μελέτη INVEST,<sup>44</sup> όπου την αρχική χορήγηση β-αποκλειστή ακολούθησε στους περισσότερους ασθενείς η χορήγηση ενός θει-

αζιδικού διουρητικού, η συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν παρόμοια με το σκέλος εκείνο που η αρχική θεραπεία με βεραπαμίλη συνδυάστηκε στην πορεία με τον αΜΕΑ τραντολαπρίλη. Εξάλλου, οι β-αποκλειστές συγκρινόμενοι με εικονικό φάρμακο, κατάφεραν να μειώσουν σημαντικά τον κίνδυνο για ΑΕΕ.<sup>1,2</sup> Αυτό δείχνει ότι τουλάχιστον μέρος της μειονεκτικότητας που εμφάνισε ο συνδυασμός β-αποκλειστή με θειαζιδική στη μελέτη ASCOT<sup>34</sup> μπορεί να οφείλεται στο μικρότερο βαθμό μείωσης της ΑΠ και ειδικότερα της κεντρικής ΑΠ.<sup>56</sup>

Ένας μηχανισμός που πιθανά εξηγεί τη μειονεκτική θέση των β-αποκλειστών, είναι ο μικρότερος βαθμός υποστροφής της ΥΑΚ που προκαλούν.<sup>57</sup> Αρκετές μελέτες<sup>58-60</sup> έχουν δείξει μεγαλύτερη υποστροφή με διάφορους ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II (βαλσαρτάνη, ιρβεσαρτάνη, λοσαρτάνη αντίστοιχα) από ότι με την ατενολόλη. Το συμπέρασμα αυτό ενισχύθηκε σημαντικά από τα αποτελέσματα της ηχοκαρδιογραφικής υπομελέτης της LIFE<sup>61</sup> που αφορούσε 960 ασθενείς και επιβεβαίωσε μια σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της ΥΑΚ με τη λοσαρτάνη από ότι με την ατενολόλη. Η LIFE<sup>61</sup> έδειξε ότι η υποστροφή της ΥΑΚ διατηρείται στο χρόνο αλλά αγγίζει ένα μέγιστο όριο μετά από δύο ή τρία χρόνια θεραπείας, ενώ έκανε επίσης εμφανές ότι η με θεραπεία μείωση της ΥΑΚ είναι σημαντικός και ανεξάρτητος παράγοντας σχετιζόμενος με τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, τα ΑΕΕ, την καρδιαγγειακή και την ολική θνησιμότητα, ενισχύοντας ευρήματα από άλλες μακροχρόνιες προοπτικές μελέτες.<sup>62-64</sup>

Νεότερα δεδομένα από τη μελέτη LIFE έδειξαν ότι μετά από παρακολούθηση κατά μέσο όρο 4,5 ετών ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος<sup>65</sup> και η συχνότητα νεοεμφανιζόμενου ΣΔ<sup>66</sup> σχετίζονται με την υποστροφή της ΥΑΚ (με χρήση ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών) ανεξάρτητα από το είδος θεραπείας (λοσαρτάνη ή ατενολόλη), άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και τη μείωση της ΑΠ. Ωστόσο η λοσαρτάνη είχε καλύτερα αποτελέσματα στην υποστροφή των ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών της ΥΑΚ.<sup>67</sup> Σε μια μικρότερη μελέτη<sup>68</sup> ένας άλλος ανταγωνιστής υποδοχέων αγγειοτασίνης II, η ιρβεσαρτάνη, επίσης βρέθηκε πιο αποτελεσματική από την ατενολόλη στην υποστροφή των ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών της ΥΑΚ. Στη μελέτη REASON έγινε σύγκριση του σταθερού συνδυασμού αΜΕΑ-διουρητικού (περινδοπρίλη-ινδαπαμίδα) με την ατενολόλη αλλά η μεγαλύτερη μείωση της μάζας της



αριστερής κοιλίας με το συνδυασμό σχετίστηκε με τη μεγαλύτερη πτώση της ΑΠ και με την ικανή μείωση της κεντρικής ΑΠ.<sup>69</sup> Σε μια μικρή μελέτη όπου μελετήθηκε ηχοκαρδιογραφικά και με μαγνητική τομογραφία η επίδραση της τελμιασρατάνης συγκριτικά με την καρβεδιλόλη, αναφέρθηκε σημαντικά μεγαλύτερη υποστροφή της υπερτροφίας με την πρώτη για τον ίδιο βαθμό μείωσης της 24ωρης ΑΠ.<sup>70</sup>

Σε αντιδιαστολή με τις βρετανικές οδηγίες, οι πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης<sup>51</sup> συμπεριλαμβάνουν τους β-αποκλειστές στις επιλογές πρώτης γραμμής αντιυπερτασικής θεραπείας. Από την άλλη πλευρά, τονίζουν το γεγονός ότι οι β-αποκλειστές ευνοούν την αύξηση του βάρους,<sup>71</sup> επιδρούν αρνητικά στο μεταβολισμό των λιπών και αυξάνουν (συγκριτικά με άλλα φάρμακα) τη συχνότητα νεοεμφανιζόμενου ΣΔ.<sup>72,73</sup> Για τους λόγους αυτούς δεν θα πρέπει να προτιμώνται σε υπερτασικούς ασθενείς με επιβαρημένο μεταβολικό προφίλ και παράγοντες κινδύνου όπως το μεταβολικό σύνδρομο και τα επιμέρους στοιχεία του (κοιλιακή παχυσαρκία, υψηλή φυσιολογική ή παθολογική γλυκόζη νηστείας και διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη), συνθήκες δηλαδή που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ. Το ίδιο ισχύει και για τα θειαζιδικά διουρητικά, τα οποία όταν χρησιμοποιούνται σε μεγάλες δόσεις, επιδρούν αρνητικά στο λιπιδαιμικό προφίλ και στην εμφάνιση ΣΔ.<sup>74</sup> Στις μελέτες οι θειαζίδες χρησιμοποιούνται συχνά σε συνδυασμό με β-αποκλειστές, κάνοντας έτσι δύσκολη τη διάκριση μεταξύ των δύο παραγόντων για το βαθμό που κάθε ένας συνεισφέρει στην εμφάνιση νεοεμφανιζόμενου διαβήτη. Τα παραπάνω συμπεράσματα ωστόσο, πιθανά να μην ισχύουν για τους νεότερους αγγειοδιασταλτικούς β-αποκλειστές, καρβεδιλόλη και νεμπιβολόλη, οι οποίοι έχουν μικρότερη ή και καμία επιβάρυνση στο μεταβολικό προφίλ καθώς και ελαττωμένη συχνότητα νεοεμφανιζόμενου διαβήτη συγκριτικά με τους κλασσικούς β-αποκλειστές.<sup>75,76</sup>

Η θέση των νεότερων αγγειοδιασταλτικών β-αποκλειστών παραμένει ένα ερωτηματικό, καθώς δεν υπάρχουν μελέτες έκβασης αυτών των παραγόντων σε υπερτασικούς ασθενείς. Κατά τους Bradley και συν.<sup>2</sup> ο μηχανισμός αποτυχίας των β-αποκλειστών να μειώσουν τα ΑΕΕ ήταν διπλός: αφενός, ο μεγαλύτερος κίνδυνος με τον β-αποκλεισμό νεοεμφανιζόμενου ΣΔ<sup>72-76</sup> και αφετέρου, η αποτυχία ελάττωσης της κεντρικής αρτητικής πίεσης στον ίδιο βαθμό με την περιφερική βραχιόνια πίεση.<sup>56</sup> Καθόσον ο νεοεμφανιζόμενος διαβήτης απαιτεί χρόνια για εξέλιξη σε καρδιαγγειακές επιπλοκές, οι συγγραφείς

θεωρούν πιο πιθανό το δεύτερο μηχανισμό, δηλαδή την αποτυχία ελάττωσης των κεντρικών πιέσεων από τους β-αποκλειστές. Θεωρητικά επομένως οι αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες καρβεδιλόλη και νεμπιβολόλη είναι σε καλύτερη θέση να μειώσουν τις κεντρικές πιέσεις από τους συμβατικούς β-αποκλειστές. Η αγγειοδιαστολή, ενδεχομένως, επιδρά ευνοϊκά στο ανακλώμενο από την περιφέρεια σφυγμικό κύμα, μειώνοντας με τον τρόπο αυτό τις κεντρικές πιέσεις. Παρά ταύτα, η προκαλούμενη και από αυτούς τους παράγοντες βραδυκαρδία πιθανά σχετίζεται με την μειωμένη ικανότητα των β-αποκλειστών να ελαττώσουν τις κεντρικές πιέσεις όπως φάνηκε από τη σύγκριση ατενολόλης ± θειαζίδης και αμιλοδιπίνης ± περινδοπρίλης στην μελέτη CAFE.<sup>56</sup>

Το γόνιμο προβληματισμό που έχουν προκαλέσει οι αντικρουόμενες σε πολλά σημεία απόψεις που εκτέθηκαν παραπάνω, τροφοδότησαν νεότερα δεδομένα που έγιναν γνωστά και αφορούν τη δράση των β-αποκλειστών στις αθηρωματικές βλάβες των στεφανιαίων αγγείων. Πιο συγκεκριμένα, οι Sipahi και συν.<sup>77</sup> αναφέρουν ότι η θεραπεία με β-αποκλειστή μειώνει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τον ετήσιο ρυθμό εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Η μελέτη αφορούσε 1515 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και ελέγχθηκε ο βαθμός υποστροφής του όγκου της αθηρωματικής βλάβης σε ασθενείς με και χωρίς τη λήψη β-αποκλειστή με τη χρήση ενδοαρτηριακού υπερηχογραφήματος (IVUS) και επί της βάσης ότι οι ασθενείς ελάμβαναν υπολιπιδαιμική αγωγή.

### Συμπεράσματα

Οι β-αποκλειστές ως κατηγορία αντιυπερτασικών παραγόντων έχουν βρεθεί στο στόχαστρο σοβαρών επικρίσεων που αφορούν κατά κύριο λόγο την αδυναμία τους να προστατέψουν στον ίδιο βαθμό με άλλους παράγοντες από τον κίνδυνο ΑΕΕ. Οι περισσότερες όμως μελέτες έχουν γίνει με ατενολόλη και περιλαμβάνουν ασθενείς μεγάλης ηλικίας. Στο σημείο που επιτρέπει η αντικειμενική θεώρηση των υπάρχοντων δεδομένων, πρέπει να θεωρήσουμε ότι οι β-αποκλειστές συνιστούν μια κατηγορία φαρμάκων με διαφορετικό φαρμακολογικό προφίλ και ιδιότητες και η γενίκευση των συμπερασμάτων μπορεί να μην είναι ακριβής. Οι νεότεροι αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες και η επίδρασή τους στην ελάττωση των κεντρικών πιέσεων δεν έχει διερευνηθεί ακόμη. Η γνώση ότι η μείωση της ΑΠ αυτής καθαυτής, ανεξαρτήτως αντιυπερτασικού παράγοντα, είναι ευεργετική

για όλα τα καρδιαγγειακά συμβάματα, παραμένει η ουσία της θεραπευτικής προσέγγισης.<sup>78,79</sup> Έτσι λοιπόν, οι β-αποκλειστές μπορεί να θεωρούνται φάρμακα πρώτης επιλογής στη θεραπεία της υπέρτασης, όπως προτείνουν στις πρόσφατες οδηγίες η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης και η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία.<sup>52</sup> Όμως, η δυσμενής επίδραση των β-αποκλειστών στο μεταβολικό προφίλ ασθενών με επιβαρυντικούς παράγοντες (μεταβολικό σύνδρομο, κοιλιακή παχυσαρκία, διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, κληρονομικό ιστορικό ΣΔ) καθώς και η μικρότερη αποτελεσματικότητα αυτών στην υποστροφή της ΥΑΚ, είναι γεγονότα που πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη όταν ο θεράπων ιατρός καλείται να αντιμετωπίσει συνυπάρχουσα υπέρταση.

## Βιβλιογραφία

- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O: Should b blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-1553.
- Bradley HA, Wysong CS, Volmink JA, Mayosi BM and Opie LH: How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006, 24: 2131-2141.
- British Hypertension Society The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. HYPERTENSION Management of hypertension in adults in primary care: partial update.
- Ahlquist RP: A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948; 153: 586-599.
- Powell CE, Slater IH: Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol. *J Pharmacol Exp Ther* 1958; 122: 480-488.
- Black JW, Stephenson JS: Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor blocking compound (nethalide). *Lancet* 1962; 2: 311-314.
- Black JW, Crowther AF, Shanks RG: A new adrenergic beta receptor antagonist. *Lancet* 1964; 13: 1080-1081.
- Prichard BN: Hypotensive action of pronethalol. *BMJ* 1964; 1: 1227-1228.
- Alcock SJ, Bond PA: Observations of the toxicity of alderlin (pronethalol) in laboratory animals. *Proc Eur Soc Study Drug Toxicity* 1964; 4: 30-39.
- Prichard BN, Gillam PMS: Use of propranolol (Inderal) in the treatment of hypertension. *BMJ* 1964; 2: 725-727.
- Frishman WH, Sica DA. β-Adrenergic blockers. In: Izzo JL, Jr, Sica D, Black HR, eds. *Hypertension Primer*. 4th ed. Dallas, TX: American Heart Association. In press.
- Lands AM, Arnold A, McAuliff JP: Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967; 214: 597-598.
- Wright P: Untoward effect associated with practolol administration: oculomucocutaneous syndrome. *BMJ* 1975; 1: 595-598.
- Frishman WH: Carvedilol. *N Engl J Med* 1998; 339: 1759-1765.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al: for the COMET Investigators Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
- Dandona P, Ghanim H, Brooks DP: Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease. *J Hypertens* 2007, 25: 731-741.
- Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE: GEMINI Investigators for the Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227-2236.
- Brixius K, Bundkirchen A, Bolck R, Mehlhorn U, Schwinger RH: Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 1330-1338.
- John R, Cockcroft: Exploring Vascular Benefits of Endothelium-Derived Nitric Oxide. *Am J Hyper* 2005; 18: 177S-183S.
- Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM: Nebivolol Reverses Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study. *Circulation* 2001; 104: 511-514.
- McEniery CM, Schmitt M, Qasem A, Webb DJ, Avolio AP, Wilkinson IB, et al: Nebivolol Increases Arterial Distensibility In Vivo. *Hypertension* 2004; 44: 305-310.
- Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfeldt D, Berglund G: Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA* 1988; 259: 1976-1982.
- The IPPPSH Collaborative Group: Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: The International Prospective Primary Prevention study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 1985; 3: 379-392.
- Medical Research Council Working Party: MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ* 1985; 291: 97-104.
- Coope JR, Warrender TS: Randomised trial of treatment of Hypertension in Elderly Patients in primary care. *BMJ* 1986; 293: 1145-1151.
- Dahlof B, Lindholm L, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO: Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOPHypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-1285.
- MRC Working Party: Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405-412.
- Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *Stroke* 1993; 24: 543-548.
- Eriksson S, Olofsson BO, Webster PO: Atenolol in the secondary prevention after stroke. *Cerebrovasc Dis* 1995; 5: 21-25.
- 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.
- Opie LH: Evidence is needed that beta blockade alone reduces mortality in hypertension. *BMJ* 1997; 315: 1544.
- Messerli FH, Beevers DG, Franklin SS, Pickering TG: b-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.

33. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH: Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684-1689.
34. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, 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.
35. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, 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.
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: European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. 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. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al: Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-1756.
39. 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.
40. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al: CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289: 2073-2082.
41. Wilhelmens L, Berglund G, Elmfeldt D, et al: Beta-Blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987; 5: 561-572.
42. Berglund G, Andersin 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.
43. 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; 6 Pt 2: 182S-89S.
44. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al IN-VEST Investigators: 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.
45. Veterans Administration Cooperative Study Group on Anti-hypertensive Agents: Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. II. Results of long-term therapy. *JAMA* 1982; 248: 2004-2011.
46. Veterans Administration Cooperative Study Group on Anti-hypertensive Agents: Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. II. Results of short-term titration with emphasis on racial difference in response. *JAMA* 1982; 248: 1996-2003.
47. 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: 2421-2431.
48. Kjeldsen SE, Lyle PA, Kizer JR, et al: The effects of losartan compared to atenolol on stroke in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy. The LIFE study. *Journal of Clinical Hypertension* 2005; 7: 152-158.
49. Julius S, Alderman MH, Beevers G, et al: Cardiovascular risk reduction in hypertensive black patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43: 1047-1055.
50. Karagiannis A, Athyros V, Papageorgiou A, Tziomalos K, Elisaf M: Should Atenolol Still Be Recommended as First-Line Therapy for Primary Hypertension? *Hellenic J Cardiol* 2006; 47: 298-307.
51. Zanchetti A: Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? *J Hypertens* 2005; 23: 1113-1120.
52. 2007 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* 2007; 25: 1105-1187.
53. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J: Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med Journal* 1999; 318: 1730-1737.
54. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al: Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1529-1538.
55. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al: Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281: 1927-1936.
56. 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.
57. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE: A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41-46.
58. Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N: Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 98: 2037-2042.
59. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, et al: Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001; 19: 1167-1176.
60. Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, et al: For the REGAAL Study Investigators. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002; 20: 1855-1864.

61. Devereux RB, Dahlof B, Gerds E, et al: Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004; 110: 1456-1462.
62. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, et al: Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; 16: 895-899.
63. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti Rosei E: Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13: 1091-1095.
64. Koren MJ, Ulin RJ, Koren AT, Laragh JH, Devereux RB: Left ventricular mass change during treatment and outcome in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1021-1028.
65. Wachtell K, Okin PM, Olsen MH, et al: Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. *Circulation*. 2007 Aug 14; 116: 700-705.
66. Okin PM, Devereux RB, Harris KE, et al: LIFE Study Investigators. In-treatment resolution or absence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy is associated with decreased incidence of new-onset diabetes mellitus in hypertensive patients: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Hypertension* 2007; 50: 984-990.
67. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al: Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003; 108: 684-690.
68. Schneider MP, Klingbeil AU, Delles C, et al: Effect of irbesartan versus atenolol on left ventricular mass and voltage: results of the CardioVascular Irbesartan Project. *Hypertension* 2004; 44: 61-66.
69. De Luca N, Mallion JM, O'Rourke MF, et al: Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am J Hypertens* 2004; 17: 660-667.
70. Galzerano D, Tammaro P, del Visco L, et al: Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1563-1569.
71. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC: Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37: 250-254.
72. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A: New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24: 3-10.
73. Opie LH, Schall R: Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; 22: 1453-1458.
74. Mason JM, Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, Ford GA, Williams B: The diabetogenic potential of thiazide-type diuretic and beta-blocker combinations in patients with hypertension. *J Hypertens* 2005; 23: 1777-1781.
75. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, et al: A Scherhag for the COMET investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007; 93: 968-973.
76. Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT: Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006; 24: 1397-1403.
77. Sipahi I, Tuzcu EM, Wolski KE, et al: Beta-blockers and progression of coronary atherosclerosis: pooled analysis of 4 intravascular ultrasonography trials. *Ann Intern Med* 2007; 147: 10-18.
78. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertens* 2005; 46: 386-392.
79. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25: 951-958.