

Má rozdílná dialyzovatelnost beta-blokátorů klinický význam?

Weir MA, Dixon SN, Fleet JL. β -blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:987–996.

Beta-blokátory jsou velmi důležitou lékovou skupinou, často užívanou i u hemodialyzovaných pacientů. Jejich vlastnosti však podmiňují, že jsou během dialýzy nestejně eliminovány. Při volbě konkrétního beta-blokátoru však k tomuto aspektu v praxi běžně nepřihlížíme. Autoři testovali hypotézu, že dialyzovatelné beta-blokátory mají vyšší mortalitní a kardiovaskulární riziko než beta-blokátory, které dialýzou eliminovány nejsou. Jde vůbec o první publikovanou studii, která cíleně sledovala klinické důsledky rozdílné dialyzovatelnosti látek se stejnou klinickou indikací.

V této velké retrospektivní analýze, opírající se o data velké databáze, byly sledovány dvě skupiny nefrologických pacientů: hemo-

dialyzovaní (HD) a dosud nedialyzovaní s chronickým onemocněním ledvin (stadia CKD3b). Obě podskupiny (HD i CKD3b) byly dále rozděleny podle toho, zda byl v léčbě použit beta-blokátor, který je eliminován dialýzou, či beta-blokátor, který během dialýzy naopak odstraňován není.

Zařazení byli pouze pacienti ve věku nad 66 let, aby byl vyloučen vliv případného akcentovaného kardiovaskulárního onemocnění, kdy by beta-blokátor byl ordinován již u mladších lidí. Počty pacientů ve studii byly velké: v každé podskupině podle typu beta-blokátoru bylo 3 294 hemodialyzovaných a 13 586 pacientů s CKD3b.

Mezi dialyzovatelné beta-blokátory patřily atenolol, acebutol a metoprolol (přitom atenolol + metoprolol představovaly více než 95 % a samotný metoprolol více než 70 %), mezi nedialyzovatelnými byly bisoprolol a propranolol (přitom samotný bisoprolol představoval více než 80 %).

Doba sledování byla určena na 180 dní od doby první preskripce, byla tedy poměrně krátká. Krátká observační doba byla zvolena proto, aby se minimalizovaly zkreslující vlivy, mimo jiné například převedení pacienta z nejrůznějších důvodů na léčbu jiným typem beta-blokátoru, resp. na jiný typ farmakoterapie.

Během sledování byli někteří pacienti transplantováni (ačkoli jim bylo více než 66 let), jejich zastoupení v obou skupinách beta-blokátorů bylo přibližně stejné (0,5 %, resp. 0,7 % pacientů).

Dávka beta-blokátorů byla v průběhu sledování překvapivě stabilní. Přibližně u 70 % pacientů nebyla vůbec měněna. Zvýšena byla přibližně jen u 10 % pacientů (shodně pro dialyzovatelné i nedialyzovatelné beta-blokátory).

Hlavním výsledkem studie je zjištění rozdílu v mortalitě hemodialyzovaných pacientů podle toho, zda užívali dialyzovatelný či nedialyzovatelný beta-blokátor. Celková mortalita HD pacientů byla o 40 % vyšší, pokud byli léčeni beta-blokátorem, který je dialyzovatelný (RR 1,4; 95% interval spolehlivosti 1,1–1,8; $p < 0,01$). Coxova analýza ukázala 8,5 úmrtí/100 pacientů-roků u osob léčených nedialyzovatelnými beta-blokátory a 11,5 úmrtí/100 pacientů-roků léčených dialyzovatelnými beta-blokátory (RR 1,3; $p = 0,02$).

Rozdíl v mortalitě se týkal pouze hemodialyzovaných pacientů. U pacientů ze skupiny CKD3b žádný rozdíl mezi oběma typy beta-blokátorů zaznamenán nebyl (RR = 1; $p = 0,71$).

Kompozitní parametr (úmrtí, infarkt myokardu, srdeční selhání) byl u HD pacientů častější, pokud byli léčeni dialyzovatelným beta-blokátorem ($p = 0,03$). Samotné přidání komplikace tohoto kompozitního parametru, tj. akutní infarkt myokardu či srdeční selhání, však samy o sobě měly v obou podskupinách riziko shodné.

Dále byly sledovány i komorové arytmie. U HD pacientů léčených dialyzovatelnými beta-blokátory byly zjištěny numericky mírně častěji, avšak rozdíl nebyl statisticky významný (52 vs. 40 příhod; n.s.), u nedialyzovaných byl výskyt prakticky shodný (62 vs. 65 příhod).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Beta-blokátory jsou velmi významnou skupinou léčiv s účinkem na kardiovaskulární systém. Často se používají i u hemodialyzovaných pacientů. Farmakokinetické charakteristiky jednotlivých beta-blokátorů jsou odlišné. Důležitým, avšak dosud v praxi málo respektovaným aspektem je rozdíl v eliminaci během dialýzy. Teoreticky, eliminace beta-blokátoru během hemodialýzy může ovlivnit nejen jeho aktuální, ale i dlouhodobý účinek.

Autoři potvrdili svou hypotézu: dialyzovatelné beta-blokátory byly spojeny s horšími výsledky, resp. se zvýšenou mortalitou. Autoři však sami v diskusi připomínají, že zjištěný rozdíl v riziku mortality není nutně spojen jen s tímto jediným rozdílem. Je třeba zvažovat další okolnosti, jako například rozdílnou lipofilitu, rozdílnou kardioselektivitu, resp. rozdíl v účincích na jednotlivé komponenty adrenergního systému a omezený výčet používaných beta-blokátorů (vůbec nebyl zvažován carvedilol).

I když v obou skupinách bylo více přípravků (tři dialyzovatelné a dva nedialyzovatelné beta-blokátory), metoprolol a bisoprolol naprosto převládaly. Teoreticky existuje možnost, že lipofilní beta-blokátory významně více ovlivní centrální úroveň tonu vegetativního nervového systému. Bisoprolol ani metoprolol lipofilní nejsou, tj. rozdílná lipofilita beta-blokátorů není příčinou pozorovaného výsledku studie.

Hlavním nedialyzovatelným beta-blokátorem byl bisoprolol. Bisoprolol má vysokou β_1 -adrenergní selektivitu. Autoři v diskusi zvažují, že k pozorovaným výsledkům mohl přispět tento aspekt.

Dále je nutno upozornit, že žádný z pacientů neužíval carvedilol. To je dáno preskripčním limitem pro carvedilol v dané geografické oblasti v době studie. Přitom carvedilol je pro hemodialyzované pacienty důležitým lékem. Je totiž jediným beta-blokátorem, u něhož byl v kontrolované studii doložen jeho příznivý vliv nejen na krevní tlak a funkci myokardu, ale i na mortalitu dialyzovaných pacientů s dilatační kardiomyopatií a symptomatickým srdečním selháním (Cice, 2003). Carvedilol je neselektivní beta-blokátor s vazodilatačními účinky působící i na α_1 -receptory (Bakris, 2006). U pacientů s intradialyzační hypertenzí carvedilol podávaný ve velkých dávkách zlepšil endoteliální funkci a kontrolu krevního tlaku. Literatura uvádí, že v přípravě je kontrolovaná randomizovaná studie sledující účinky beta-blokátorů včetně carvedilolu, která by roli carvedilolu u dialyzovaných pacientů ověřila (Shroff, 2015).

Kromě výše uvedených okolností, které je při interpretaci nálezů potřeba zvažovat, je k diskusi i samotné zařazení přípravků mezi dialyzovatelné a nedialyzovatelné. Pro většinu látek máme informace konzistentní, avšak u některých látek nejsou data jednoznačná, a dokonce ani literární zdroje nemusejí být jednotné, záleží totiž i na technických parametrech, při kterých byla data získána (Bailie, 2013). Molekulová hmotnost beta-blokátorů je kolem 300 daltonů (s rozdíly několik desítek daltonů mezi jednotlivými přípravky). Zatímco vazba propranololu na bílkoviny je až 90%, metoprolol se váže pouze z 10 %. Distribuční objem je několik litrů/kg (nejnižší je pro acebutol). Při selhání ledvin je poločas bisoprololu prodloužen na 2,5násobek (přibližně na 25 hodin), poločas propranololu ani metoprololu prodloužen není, poločas atenololu je až více než desetinásobný ve srovnání s normální funkcí ledvin. Údaje o dialyzovatelnosti mohou být v různých zdrojových podkladech nejednotné – záleží samozřejmě i na typu membrány a dalších okolnostech, za kterých byla data získána. Bisoprolol ani propranolol nejsou dialyzovatelné (shoda mezi jednotlivými literárními zdroji). Acebutol je podle některých zdrojů dialyzovatelný (včetně svých hlavních metabolitů), podle jiných zdrojů dialyzovatelný není, v komentované studii byl zařazen mezi dialyzovatelné (jeho užití však bylo velmi málo časté). Atenolol je dialyzovatelný (uvádí se i doporučení suplementovat), přitom však tento lék má nejvíce prodloužený poločas (až na více než 70 hodin). Metoprolol je podle většiny literárních zdrojů dialyzovatelný. Z uvedeného například vyplývá, že propranolol není dialyzovatelný, avšak jeho poločas není prodloužen. Dále z charakteristik vyplývá, že nejvíce labilní jsou koncentrace metoprololu, neboť má malou vazbu na bílkoviny, jeho poločas není prodloužen a je dialyzovatelný.

Studie je inovativní ve své myšlence. Její protokol je observační, nikoliv intervenční. Její závěry proto nemohou být považovány za průkazné. Otázka, kterou si autoři položili, tj. možný klinický význam rozdílné dialyzovatelnosti léků, určitě zaslouží další pozornost. Je možné, že eliminace (některých) léčiv během hemodialýzy je v klinické praxi podceněnou oblastí. Obzvláště nyní, kdy se stále více rozšiřují vysokoobjemové konvektivní eliminační metody, bychom o tomto aspektu měli mít větší znalosti.

Literatura

Bailie GR, Mason NA. Dialysis of drugs. Saline, Michigan: Renal Pharmacy Consultants, LLC 2013.

Bakris GL, Hart P, Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;70:1905–1913.

Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al: Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1438–1444.

Shroff GR, Herzog AH. β -blockers in dialysis patients: a nephrocardiology perspective. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:774–776.