

Nedialyzovatelné vs. dialyzovatelné betablokátory u pacientů na hemodialýze: observační studie napodobující randomizovanou klinickou studii

Etemadi A, Liu S, Winkelmayer CW, et al. Nondialyzable versus dialyzable β -blockers in hemodialysis: a target trial emulation study.

J Am Soc Nephrol 2026. DOI: 10.1681/ASN.0000001147. Online ahead of print.

Betablokátory patří k nejčastěji užívaným antihypertenziivům u hemodialyzovaných (HD) pacientů. Dialyzovatelnost jednotlivých betablokátorů se liší, není však jasné, jaký má tato vlastnost vliv na výskyt kardiovaskulárních (KV) příhod u dialyzované populace, neboť výsledky předchozích observačních studií byly často protichůdné.^{1–7} Studie navíc často zahrnovaly pacienty již delší dobu léčené dialýzou, zatímco pacienti nově zařazení do dialyzačního programu, kteří jsou vystaveni nejvyššímu KV riziku, byli zastoupeni nedostatečně.⁴

Komentovaná studie využila data z amerického registru pacientů vyžadujících náhradu funkce ledvin United States Renal Data System (USRDS) a metodu target trial emulation se statistickým zohledněním rozdílů mezi skupinami pacientů užívajících dialyzovatelné a nedialyzovatelné betablokátory. Do studie bylo zařazeno 40 313 pacientů ve věku ≥ 67 let ze 41 států USA, kteří zahajovali dialyzační léčbu v letech 2008–2021, trpěli hypertenzí a při zahájení dialýzy užívali betablokátor. Mezi dialyzovatelné betablokátory byly zařazeny metoprolol, atenolol, acebutolol a bisoprolol, do skupiny nedialyzovatelných betablokátorů pak karvedilol, propranolol a betaxolol. Naprostá většina pacientů však užívala buď metoprolol (20 164), nebo karvedilol (15 951). Sledován byl vliv terapie na výskyt závažných KV příhod (MACE), zahrnujících infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu a úmrtí z jakékoli příčiny, po šesti měsících, jednom roce a třech letech.

Ve snaze co nejvíce napodobit randomizovanou studii byla použita poměrně složitá metoda instrumentálních proměnných, která využívala jako instrumentální proměnnou geografickou oblast. Ta sloužila jako faktor, který ovlivňuje preskripci betablokátoru, aniž by ovlivňoval primární výsledek (MACE). Autoři vycházeli z předpokladu, že při absenci jasných doporučení pro výběr betablokátoru u pacientů léčených HD předepisují lékaři tyto příprav-

ky podle místních zvyklostí. Protože geografický faktor by neměl ovlivňovat výskyt MACE, bude případný rozdíl ve výskytu MACE mezi regiony dán místní preferencí betablokátoru, který lékaři předepisují. Autoři vyřadili pacienty z regionů, kde nezaznamenali silnou preferenci pro předepisování jedné z těchto skupin. Aby byla co nejvíce napodobena randomizovaná studie, porovnali mezi sebou výskyt MACE pouze u pacientů z regionů, kde byla nejvyšší pravděpodobnost preskripce dialyzovatelného betablokátoru, s pacienty z regionů, kde byla naopak nejvyšší tendence k preskripci nedialyzovatelných betablokátorů.

Během tříletého sledování (medián sledování 1,4 roku) bylo zaznamenáno 25 720 příhod typu MACE, z nichž téměř polovina (42 %) se vyskytla během prvních šesti měsíců od zahájení hemodialýzy. Nedialyzovatelné betablokátory byly spojeny s významně nižším rizikem MACE ve všech třech sledovaných časových obdobích (poměr rizik [95% interval spolehlivosti] 0,82 [0,74–0,90], 0,85 [0,79–0,92] a 0,90 [0,85–0,96]). Nižší riziko u nedialyzovatelných betablokátorů bylo zaznamenáno i pro výskyt infarktu myokardu. V případě cévní mozkové příhody a úmrtí ztratil výsledek po třech letech statistickou významnost, nicméně byl stále numericky ve prospěch nedialyzovatelných betablokátorů.

Autoři shrnují, že užívání nedialyzovatelných betablokátorů je v porovnání s dialyzovatelnými betablokátory spojeno s nižším rizikem výskytu závažných KV příhod. Jejich studie je sice v rozporu s některými předchozími observačními studiemi, ty ale zahrnovaly pacienty již léčené dialýzou – nesledovaly pacienty ode dne zahájení dialyzační léčby. Protichůdné výsledky těchto starších studií jsou tak zatíženy tzv. survivor bias a nereprezentují dostatečně pacienty, kteří nepřežili kritické období prvních šesti měsíců na dialýze. Autoři také uvažují, že na začátku dialyzační léčby jsou pacienti méně zatíže-

ni rizikem intradialyzační hypotenze a nedialyzovatelné betablokátory potom mohou představovat lepší volbu. Oproti tomu po delší době na dialýze, kdy pacienti trpí

intradialyzační hypotenzí častěji, by mohlo být vhodnější použití dialyzovatelných betablokátorů, jak ukázaly jiné velké observační studie.⁴⁻⁷

KOMENTÁŘ

PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, Ph.D.; doc. MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.

Podle observačních dat u japonských pacientů víme, že relativní mortalita u HD pacientů významně stoupá při vzestupu tepové frekvence > 90 tepů/min.⁸ Další japonská observační studie potom popsala mortalitní benefit betablokátorů u dialyzovaných pacientů⁹ a k dispozici jsou rovněž dvě malé randomizované studie, které prokazují mortalitní benefit betablokátorů u pacientů léčených dialýzou. Jedná se o studii, která porovnávala karvedilol s placebem u pacientů s dilatační kardiomyopatií,¹⁰ a studii porovnávající atenolol s lisinopilem u pacientů s hypertenzí a hypertrofií levé komory. Druhá zmíněná studie musela být dokonce předčasně ukončena pro významně vyšší výskyt závažných KV příhod ve větvi s lisinopilem.¹¹ To jen podtrhuje význam betablokátorů pro dialyzované pacienty a otázka, který betablokátor je pro ně nejvhodnější, je tedy zcela relevantní a klíčová pro jejich prognózu. V obou výše zmíněných randomizovaných studiích však bylo zařazeno dohromady pouze 314 pacientů, a je tedy nutno se obrátit na výsledky observačních studií.

Jednou z takových studií je i komentovaná studie autorů Etemadi et al., která, stejně jako většina podobných studií, rozděluje betablokátory na dialyzovatelné a nedialyzovatelné a porovnává vliv této vlastnosti na výskyt MACE u dialyzovaných pacientů. Naprostá většina pacientů však užívala karvedilol nebo metoprolol, a tak se podobně jako u starších prací vlastně jedná spíše o srovnání těchto dvou nejčastěji předepisovaných léčiv. Ty se však liší v daleko více aspektech než jen v dialyzovatelnosti. Karvedilol je neselektivní betablokátor s alfa-blokující aktivitou, která může přispívat k intradialyzační hypotenzii nehlédě na jeho omezenou dialyzovatelnost. Naproti tomu metoprolol je relativně vysoce kardioselektivní. Je až s podivem, že skutečnost rozdílné selektivity porovnávaných látek autoři v celém textu důsledně přehlížejí. Autoři prokazují, že pacienti s nedialyzovatelným/neselektivním betablokátorem karvedilem mají lepší prognózu než v případě dialyzovatelných/selektivních betablokátorů, čímž se jejich výsledky liší od většiny starších prací. Jedinou další velkou studií s podobným závěrem je studie Weira et al.,³ která však řadila mezi nedialyzovatelné betablokátory rovněž bisoprolol, což bylo následně zpochybňováno.

Jelikož metoprolol a karvedilol dohromady tvořily v komentované studii celkem 90 % preskripce, nelze automaticky předpokládat, že jsou zjištění z této studie generalizovatelná i na další zkoumané látky, jak implicitně uvádějí autoři. Třetím nejčastějším betablokátorem byl atenolol, jehož zastoupení činilo 8,2 %. Propranolol (neselektivní betablokátor, řazen do nedialyzovatelné skupiny) a bisoprolol (selektivní betablokátor, řazen mezi dialyzovatelné) byly zastoupeny zcela minoritně, kolem jednoho procenta. Betaxolol byl sice řazen mezi nedia-

lyzovatelné, nicméně byl zastoupen velice málo, podobně jako jediný lék s vnitřní sympatomimetickou aktivitou acebutolol. V Česku dostupný vysoce selektivní a nedialyzovatelný nebivolol nebyl zkoumán vůbec.

Pro uvedení výsledků zmíněné studie do celkového kontextu je třeba uvést také čtyři velké observační studie s opačnými závěry, které preferují podávání dialyzovatelných, resp. selektivních betablokátorů. Studie Assimonové et al. popisuje vyšší mortalitu při podávání karvedilolu oproti metoprololu,⁴ stejně jako studie Shiremanové et al., která však považuje za klíčovou vlastnost selektivitu, nikoli dialyzovatelnost, a řadí do skupiny neselektivních karvedilol a labetalol (oba nedialyzovatelné), které porovnává s metoprolelem a atenolelem (oba dialyzovatelné).⁵ Wu et al. řadí ve své studii mezi dialyzovatelné především bisoprolol a atenolol a stavějí je proti karvedilolu a propranololu. Ostatní betablokátory jsou opět zastoupeny pouze minoritně, a tak i zde je patrný téměř stoprocentní překryv mezi selektivitou a dialyzovatelností. Nelze tedy rozlišit, která vlastnost je pro výsledek zásadnější.⁶ Poslední studií je práce autorů Toye et al., která poněkud překvapivě popisuje signifikantně nižší mortalitu při použití atenololu oproti metoprololu, bisoprololu a karvedilolu.⁷ Tato studie tedy v podstatě nabourává koncept vlivu dialyzovatelnosti, neboť popisuje rozdíl mezi atenolelem a dalšími dialyzovatelnými betablokátory, ale podobně nabourává také koncept selektivity, protože nenalezla rozdíl mezi karvedilem a některými selektivními léky. Jedinou preferenční látkou zde zůstává atenolol – vysoce hydrofilní betablokátor s významně alterovanou farmakokinetikou a mezidialyzačním poločasem až 73 hodin u pacientů s terminální fází chronického onemocnění ledvin.¹²

Závěrem lze říci, že v současné době máme relativně spolehlivá data o pozitivním vlivu betablokátorů na mortalitu pacientů léčených dialýzou. Data z malých randomizovaných studií popisují pozitivní vliv jak nedialyzovatelného neselektivního karvedilolu, tak hydrofilního a selektivního atenololu. Přímé srovnání různých betablokátorů v randomizované studii však dostupné není, a nemáme tak stále jistotu, který přípravek zvolit, neboť výsledky observačních studií zkoumajících tuto problematiku jsou protichůdné. Komentovaná studie přináší především nová data u pacientů s recentně zahájenou dialýzou. U těchto pacientů popisuje lepší přežití při použití nedialyzovatelného a neselektivního betablokátoru karvedilolu. Sami autoři dále diskutují zajímavou možnost, že po delší době s dialýzou může nabývat na významu intradialyzační hypotenze, která u dialyzovatelných léčiv nemusí být tolik vyjádřena, a tento fakt může vysvětlovat zásadní rozdíl mezi komentovanou studií a dalšími observačními studiemi.

Autoři tedy především otvírají zajímavou otázku, zda je po celou dobu dialyzačního léčení vhodné používat stejný be-

tablokátor, nebo zda se má výběr látky přizpůsobit s přihlédnutím k délce HD a případnému výskytu intradialyzační hypotenze.

LITERATURA

1. Tella A, Wang W, Ikeri E, et al. β -Blocker use and cardiovascular outcomes in hemodialysis: a systematic review. *Kidney Med* 2022;4:100460.
2. Yeh TH, Tu KC, Hung KC, et al. Impact of type of dialyzable beta-blockers on subsequent risk of mortality in patients receiving dialysis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2022;17:e0279680.
3. Weir MA, Dixon SN, Fleet JL, et al. β -Blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:987–996.
4. Assimon MM, Brookhart MA, Fine JP, et al. A comparative study of carvedilol versus metoprolol initiation and 1-year mortality among individuals receiving maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2018;72:337–348.
5. Shireman TI, Mahnken JD, Phadnis MA, et al. Effectiveness comparison of cardio-selective to non-selective β -blockers and their association with mortality and morbidity in end-stage renal disease: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:60.
6. Wu PH, Lin YT, Kuo MC, et al. β -Blocker dialyzability and the risk of mortality and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1959–1965.
7. Toye C, Sood MM, Mallick R, et al. Comparison of β -blocker agents and mortality in maintenance hemodialysis patients: an international cohort study. *Clin Kidney J* 2024;17:sfae087.
8. Iseki K, Nakai S, Yamagata K, et al. Tachycardia as a predictor of poor survival in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:963–969.
9. Nakao K, Makino H, Morita S, et al. β -Blocker prescription and outcomes in hemodialysis patients from the Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephron Clin Pract* 2009;113:c132–c139.
10. 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.
11. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, et al. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:672–681.
12. Flouvat B, Decourt S, Aubert P, et al. Pharmacokinetics of atenolol in patients with terminal renal failure and influence of haemodialysis. *Br J Clin Pharmacol* 1980;9:379–385.