

Autor(id):

Kuupäev:

**Küsimus:** Kas täiskasvanutel, kellel on diagnoositud kõrgvererõhktõbi ning kaasuva haigusena südame isheemiatõbi, tuleb esmase ravina eelistada beeta-blokaatorit üksi või beeta-blokaatorit koos ACEI-i, ARB-i, tiasiidi/tiasiididarnase diureetikumi või kaltsiumikanalite blokaatoriga või ACEI-d, ARB-i, tiasiidi/tiasiididarnast diureetikumi või kaltsiumikanalite blokaatorit üksi või kombineeritult?

**Kontekst:**

**Bibliograafia:**

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			

**CAD (recurrent coronary heart disease (CHD))**

147 <sup>1</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	147 RCT metaanalüüs, 37 RCTs olnud patient eelneva CADiga, b-blokaator vähendas CAD juhte 29% (95% CI: 22%, 34%), 27 RCT kasutati beeta-blokaatorit ägeda MI järgeselt, vähendas CAD sündmusi 31% (95% CI: 24%–38%), 11 RCT uuringus kasutati beeta-blokaatorit pikaajalise CAD järgeselt, beeta-blokaatorid vähendasid märkimisväärselt CADi 13%. 7 uuringus beeta-blokaatorid vähendasid insulti 17% (95% CI: 1%–30%). CAD vähenes 14% tiasiiddiureetikumidega (95% CI: 2%–25%) 11 uuringus ja 17% AKEdede kasutamise puhul, 21 uuringut (95% CI: 11%–22%). CAD sündmused vähenesti 14% mittemärkimisväärselt neljas uuringus ARBidega ja Ca kanali inhibiitoritega 15% (95% CI: 8%–22%) 22 uuringus. Jälgimisperioon CADga inimestel 1–2 aastat.	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

**Suremus**

82 <sup>2</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	82 RCT metaanalüüs, millest 51-s hinnati lühiajalist ravi beeta-blokaatoritega (kuni 6 nädalat peale infakti) ja 31-s uuringus pikaajalist ravi. Pikaajalise ravi suremus langes 23% (95% CI 15% - 31%), lühiajalistes uuringutes langes suremus vaid 4% (-8% kuni -15%). NNT oli 42 /2 aastat.	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

**Kardiovaskulaarsed sündmused**

55 <sup>3</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	55 uuringu metaanalüüs. 12 uuringut võrdses diureetikumi vs platseebo, kõikide sünduste vähenemine, k.a suremus. Viis uuringut beeta-blokaatorite kohta näitas, et beeta-blokaatorid vähendasid märkimisväärselt insulte, südamepuudulikkust ja peamisi kardiovaskulaarseid sündmusi. Ca antagonistid vähendasid insulti, peamisi kardiovaskulaarseid sündmusi, nii kardiaalset kui ka üldsuremust. AKED vähendasid insulti, südame isheemiatõbe, südamepuudulikkust ja kardiovaskulaarseid sündmusi. ARBid vähendasid insulti, südamepuudulikkust ja peamisi kardiovaskulaarseid sündmusi.	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	OLULINE
-----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	---------------	---------

**Kardiovaskulaarsed sündmused, insult**

42 <sup>4</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	42 uuringu metaanalüüs, kus võrreldi nelja ravigrupi (diureetikumid, beeta-blokaatorid, ACE või ARB ja Ca kanali blokaatorid) erinevalt: ravim üksi, ravim vs platseebo, ravim vs teise grupi ravim ja kahe ravimi kombinatsioon. Vererõhu langus oli ühe ravimi doosi kahekordistamisel vaid 1/5 sellest, mis kahe ravimi kombineerimisel saavutati (0,22 [95% CI: 0,19–0,25]). Uuringus ei ole eraldi välja toodud isheemiatõve patsiente.	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	OLULINE
-----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	---------------	---------

**Mittefataalne MI, insult, kardiovaskulaarne surm**

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
1 <sup>5</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	CHARISMA uuringu (prospektiivne randomiseeritud uuring) <i>post hoc</i> analüüs. Patsiendid jaotati kolme gruppi: eelnevalt infarkti läbi teinud, diagnoositud südame isheemiatõbi, kuid mitte infarkti põdenud patsiendid ja kolmas grupp oli isheemiatõve riskifaktoritega patsiendid. Eelnevalt infarkti põdenutel vähendas beetablokaator primaarse tulemusnäitajat 31% võrreldes beetablokaatorit mitte saanutega (70 [7,1%] vs 100 [10,2%]; HR = 0,69; 95% CI: 0,50–0,94; p = 0,021), peamiselt tuli see korduva MI riski vähenemise arvelt (33 [3,4%] vs 48 [4,9%]; HR = 0,62; 95% CI: 0,39–1,00; p = 0,049). Ei olnud vahet suremuses (52 [5,3%] vs 66 [6,7%]; p = 0,20), kardiovaskulaarses suremuses (31 [3,2%] vs 39 [4,0%]; p = 0,53), insuldis (23 [2,3%] vs 28 [2,9%]; p = 0,47), või hospitaliseerimises (138 [14,1%] vs 126 [12,8%]; p = 0,29). Südame isheemiatõve grupis ei leitud erinevusi primaarsetes tulemusnäitajates beetablokaatori saajate versus mittesaajate vahel (126 [6,7%] vs 117 [6,2%]; p = 0,64; üldsuresmuses (74 [3,9%] vs 76 [4,0%]; p = 0,67), kardiovaskulaarses suremuses (42 [2,2%] vs 48 [2,6%]; p = 0,39), MI (31 [1,6%] vs 30 [1,6%]; p = 0,69), insuldis (70 [3,7%] vs 60 [3,2%]; p = 0,52), või hospitaliseerimises (244 [13%] vs 217 [11,5%]; p = 0,58). Ainult riskifaktorite grupis ei olnud vahet primaarsetes tulemusnäitajates (31 [6,0%] vs 27 [5,2%]; p = 0,59; üldsuresmuses (21 [4,1%] vs 20 [3,9%]; p = 0,87), kardiovaskulaarses suremuses (15 [2,9%] vs 15 [2,9%]; p = 0,84), MI (6 [1,2%] vs 5 [1,0%]; p = 0,53), või hospitaliseerimises (39 [7,5%] vs 29 [5,6%]; p = 0,19). Insuldiriski oli kõrgem beetablokaatorite kasutajatel (18 [3,5%] vs 8 [1,5%]; p = 0,07).	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE


#### Kardiovaskulaarne surm, mittefataalne infarkt, mittefataalne insult

1 <sup>6</sup>	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	REACH registri põhjal tehtud jälgimisuuring. Patsiendid olid jagatud kolme gruppi: eelnevalt MI põdenud, südameisheemiatõbi diagnoositud, kuid mitte MI patsiendid ja kolmas grupp oli riskifaktoritega patsiendid. MI grupis ei olnud vahet primaarse tulemusnäitaja vahel (489 [16,93%] vs mitte beetablokaatori pt (532 [18,60%]) (HR = 0,90 [95% CI: 0,79–1,03]. Südame isheemiatõve primaarsete tulemusnäitajate vahel ei olnud vahet (391 [12,94%] vs mitte beetablokaatori pt (405 [13,55%]) (HR = 0,92 [95% CI: 0,79–1,08], kardiovaskulaarses suremuses (5,90% vs 6,97%; p = 0,32), insuldis (4,84% vs 4,79%; p = 0,39) ja MI osas (3,79% vs 2,98%; OR = 1,24 [95% CI: 0,91–1,69]. Riskifaktoritega patsientide grupis olid primaarsete tulemusnäitajate osas sündmuste arv kõrgem beetablokaatorite kasutajate hulgas (467 [14,22%] vs mitte beetablokaatori pt (403 [12,11%]) (HR = 1,18 [95% CI: 1,02–1,36]; p = 0,02, kuid mitte MI osas (89 [2,82%] vs 68 [2,00%]; HR = 1,36 [95% CI: 0,97–1,90]; p = 0,08 ja insuldi osas (210 [6,55%] vs 168 [5,12%]; HR = 1,22 [95% CI: 0,99–1,52]; p = 0,06.	⊕⊕○○ MADAL	OLULINE
----------------	------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	---------------	---------

#### Suremus

1 <sup>7</sup>	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	16 jälgimisuuringu metaanalüüs, jälgiti patsiente MI järgselt. Beetablokaator vähendas esialgse tulemuse kohaselt üldsuresmusest 26% võrreldes mittekasutajatega (RR = 0,74, 95% CI: 0,64–0,85) mõõduka heterogeensusega (I <sup>2</sup> = 67,4%). Patsientide keskmine eluiga mõjutas seda 31,5% ja kui analüüsiti <i>trim and fill</i> meetodil tulemusi, siis vahet üldsuresmuses enam ei leitud, kohandatud RR = 0,90, 95% CI: 0,77–1,04.	⊕⊕○○ MADAL	OLULINE
----------------	------------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	---------------	---------

#### Kardiovaskulaarne surm

1 <sup>8</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	tugev seos	<p>Randomiseeritud topeltpimedas uuringus uuriti patsiente, kellel oli eelnevalt juba kõrge kardiovaskulaarne risk (eelnev MI, revaskulariseerimine, insult, neerukahjustus, diabeet).</p> <p>Patsiendid said kombineeritud kas AKE + KKB (benasepril + amlodipiin) või AKE + tiasiiddiureetikum (benasepril + hüpotiasiid). Patsiente jälgiti 36 kuud. Kokku võeti uuringusse 11 506 patsienti. 97,2 % patsientidest said juba eelnevalt hüpertensiooni ravi. Ei olnud statistiliselt olulist erinevust kahe uuringugrupi ravijärgsetes vererõhkudes: AKE + KKB oli see 131,6/73,3 mmHg, AKE + diureetikum oli see 132,5/74,4 mmHg. Vererõhukontroll (&lt; 140/90) saavutati AKE + KKB grupis 75,4% ja AKE + diureetikumi grupis 72,4% patsientidest. 30 kuu möödumisel katkestati uuring, kuna kahe uuringugrupi tulemustes oli oluline erinevus. AKE + KKB grupis oli 552 patsienti, kes jõudsid primaarse lõpp-punktilini (liitsurm kardiovaskulaarsetel põhjustel ja kardiovaskulaarsete sündmuste tagajärjel) (9,6%), AKE + diureetikumi grupis oli neid patsiente 679 (11,8%). AKE + KKB grupis oli absoluutse riski langus 2,2% ja suhtelise riski langus 19,6% (hazard ratio, 0,80; p &lt; 0,001). Sekundaarne uuringu lõpp-punkt oli kardiovaskulaarne surm + mittefataalne infarkt või mittefataalne insult AKE + KKB grupis 288 sündmust (5,0%) võrrelduna AKE + diureetikumi grupiga 364 (6,3%), absoluutse riski langus oli of 1,3 relatiivse riski langus 21,2% (hazard ratio, 0,79; p = 0,002). AKE+ KKB grupis oli ka vähem nii fataalseid kui ka mittefataalseid südameinfarkte (absoluutse riski langus, 0,6 % suhtelise riski alngus 21,5%; p = 0,04) ja vähem koronaarse revaskularisatsiooni protseduure (absoluutse riski langus, 0,9 %, suhtelise riski langus, 13,9%; p = 0,04). Selle uuringu tulemus näitas, et AKE + KKB oli parem võrreldes AKE + diureetiumiga ennetamaks kardiovaskulaarseid surma kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsientidel ja ka alandas kardiovaskulaarselt riski efektiivsemalt.</p>	 <b>KÕRGE</b>	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	------------	--	---	------------

CI: usaldusintervall HR: riskitiheduste suhe, RR: riskide suhe

## Viited

1. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338:b1665
2. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al.  $\beta$  Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318(7200):1730-7.
3. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: Effects of various classes of antihypertensive drugs – Overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33(2):195-211
4. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290–300.
5. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, et al.  $\beta$ -Blockers and Cardiovascular Events in Patients With and Without Myocardial Infarction Post Hoc Analysis From the CHARISMA Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014 Nov;7(6):872-81.
6. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al.  $\beta$ -Blocker Use and Clinical Outcomes in Stable Outpatients With and Without Coronary Artery Disease. *JAMA* 2012;308(13):1340-9.
7. Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, et al. Effect of oral  $\beta$ -blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;5(1):12-20.
8. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *The New England Journal of Medicine*; 2008.