



Autor(id):

Kuupäev:

Küsimus: Kas täiskasvanutel, kellel on diagnoositud kõrgvererõhktõbi ning kaasuva haigusena astma, tuleb esmase ravina eelistada ARB-i, tiasiidi / tiasiidisarnast diureetikumi, kaltsiumikanalite blokaatorit, beeta-blokaatorit või AKEI-d?

Kontekst:

Bibliograafia:

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
Sümptomid, FEV1 langus >=20%, FEV1 keskmine muutus ja FEV1 vastus beeta-2-agonistile									
32 ¹	randomiseeritud uuringud ^a	suur ^b	suur ^c	väga suur ^d	suur ^e	annuse ravivastuse gradient ^f	Lisaotsinguga leiti üks meta-analüüs beetablokaatorite kasutamise kohta astmaga patsientidel. Kõrgvererõhktõve kaasnemise kohta polnud teavet. Leiti, et selektiivsete beetablokaatorite kasutamise korral ilmes FEV1 langus -6.9% (95% CI: -8,5 kuni -5,2; p < 0,001), FEV1 langus ≥ 20% oli igal kaheksandal patsiendil (0,13 (95% CI: 0,01 kuni 0,24; p = 0,03)). Sümptomid tekkisid igal 33ndal patsiendil (0,03 (95% CI: -0,01 kuni 0,06; p = 0,18)), mis polnud statistiliselt oluline. Mitteselektiivsete beetablokaatoritega ravimisel tekkis keskmine FEV1 langus -10,2% (95% CI: -14,7 kuni -5,6; p < 0,001), FEV1 languse riskide erinevus ≥ 20% oli 0,11 (95% CI: -0,04 kuni 0,26; p = 0,14) ja NNT = 9, mis ei ole statistiliselt oluline. Sümptomid tekkisid igal 13ndal patsiendil (0,08 (95% CI, 0,01-0,15; p = 0,02)).		KRIITILINE
Hommikune ja öhtune PEF, öise kõha, öise vilina, päevase vilina, päevase düspnoe ja nina sümptomite sagedus skaalal 0-3									
1 ²	jälgimisuuritud	väga suur ^g	väike ^h	väga suur ⁱ	väga suur ^j	kõik usutavad segavad jääktegurid näitavad väärtoimet, aga toimet ei tuvastatud ^k	Uuring ei mahtunud ühessegi uuringukavandisse. Uuringusse võeti 8 hüpertensiooniga juhtu, kellest kuuel oli AKE-I põhjustanud kõha ja kahel oli AKE-I halvendanud bronhiaalastmat, ja 9 kontrolli, kes kasutasid AKE-I ja kellel polnud kõha. Patsiendid tarvitasid kas enalapriili või kaptopriili individualiseeritud annustes juba kuid/aastaid enne uuringut. 8 juhul lõpetati ravi AKE-inhibiitoriga ja alustati 4-28 nädala pärast uuesti (<i>rechallenge test</i>). <i>Rechallenge</i> testi AKE-inhibiitoritega tehti -2 nädalat ja siis mõõdeti kopsude funktsiooni ja bronhiaalset reaktiivsust. Enne <i>rechallenge</i> testi ei olnud 6 juhu patsiendil vilinaid, pöörduvat õhuvoolu obstruktsiooni ega ööpäevane ekspiratoorne tippvoolu muutus (PEFvar). Kahenädalane <i>rechallenge</i> test põhjustas olulist histamiini langust, mille tagajärele <i>airway conductance</i> langes 35% (p<002) ja kõha indeks tõusis oluliselt. Patsientidel, kellel oli kõha, esines bronhiaalne hüperreaktiivsus peale <i>rechallenge</i> testi võrreldes kontrollidega.		KRIITILINE

CI: usaldusintervall; NNT: ravipäremuse arv; FEV1: forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht; PEF test ehk väljahingatava õhuvoolu tippkiiruse mõõtmine.

Selgitused

a. Tegu oli süstemaatilise ülevaate ja meta-analüüsiga. Süstemaatilise ülevaate abil otsiti sobilikud artiklid ja meta-analüüsi abil analüüsiti andmeid.

b. Nihet hinnati iga uuringu kohta eraldi Cochrane töövahendiga. Lisas on välja toodud tabel, kus enamikes uuringutes on nihe teadmata (unclear risk of bias).

c. *Although meta-regression explores statistical heterogeneity with different study characteristics, it can suffer from confounding, lack of power, and aggregation bias. In many instances reporting of steroid exposure was limited, and we cannot be certain steroid exposure does not attenuate β-blocker response. Studies often failed to describe aspects of study design, and it is possible that some heterogeneity may be due to bias. However, only randomized blinded placebo-controlled trials were included, which are considered the gold standard for clinical research.* Hii-ruut testi kasutati heterogeensuse hindamiseks, lisas on välja toodud.

d. Paraku see metaanalüüs ei hinda AKEI, ARB, tiasiidi ega tiasiidisarnase diureetikumi, CCB beetablokaatoriga, vaid beetablokaatorit platseeboga. Tulemusnäitajad pole samad, mida töörühm pidas (väga) oluliseks.

e. Tulemustes olid osade tulemite usaldusvahemikud laiad (nt celiprolol ja labetalool).

f. *Metoprolol, atenolol, and bisoprololil näidati dose-response gradienti. Mean change in FEV1 following acute exposure to 50 mg, 100 mg, and 200 mg of metoprolol was -6.0%, -8.9%, and -13.0%, respectively. Mean change in FEV1 following acute exposure to 50 mg, 100 mg, and 200 mg of atenolol was -5.4%, -11.4%, and -10.9%, respectively. Mean change in FEV1 following acute exposure to 10 mg and 20 mg of bisoprolol was -5.8% and -7.5%, respectively.*

g. Juhud ja kontrollid olid väidetavalt sarnaste omadustega, kuid pole öeldud, kas juhud ja kontrollid võeti samast populatsioonis (valikunihe). Uuringuperiood oli väga lühike (2 näd) võrreldes ravimi manustamisega enne uuringut. Uuringus ei öeldud, kuidas selgitati välja, et kõha on just nimelt tingitud AKE-I kasutamisest (vaatleja nihe). Võis esineda ka valikunihe, sest teati, et AKE-I kõrvaltoime on kõha, ning uuringusse kaasati kõhaga inimesed.

h. Üksikuuring, ei saa hinnata

i. Uuringus oli ainult kaks asmaatikut. AKE-i ei võrreldud teiste ravimitega, ei räägitud mono/polüteraapiast, vaid ainult AKE-inhibiitorite ebasoodsatest mõjudest.

j. Uuringus osales 8 juhtu ja 9 kontrolli (väike osalejate arv). Andmeanalüüse pole korrektselt välja toodud (on ainult tulemused ja teatud tulemuste p-väärtus).

k. Kuna ainult kõhaga patsientidel tehti *recurrence* test (tehti paus, manustati 2 nädalat AKE-I ja mõõdeti uuesti tulemusi), siis võib kahtlustada viga/kallutatust tulemustes.

Viited

1. Morales DR, Jackson C, Brian J, et al. Adverse Respiratory Effect of Acute β-Blocker Exposure in Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest*. 2014 Apr;145(4):779-786.

2. Bucknall CE, Neilly JB, Carter R, et al. Bronchial hyperreactivity in patients who cough after receiving angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988 Jan 9;296(6615):86-8.