

Betablokátory a chronická obštrukčná choroba pľúc v praxi

MUDr. Katarína Sekurisová^{1,3}, MUDr. Naďa Hučková², doc. MUDr. Martin Dúbrava, CSc.¹

¹I. klinika geriatrickej LF UK a UN Bratislava, Nemocnica akad. L. Déreza

²III. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica akad. L. Déreza

³Centrálne prijímacie oddelenie UN Bratislava, Nemocnica akad. L. Déreza

Betablokátory (BB) sa používajú vo viacerých dôležitých indikáciách. Ich účinnosť a vplyv na nižšiu morbiditu a mortalitu pri niektorých kardiologických ochoreniach boli overené mnohými štúdiami. Pacienti s chronickým srdcovým zlyháváním (SZ) alebo po infarkte myokardu (IM) jednoznačne z liečby BB profitujú. Táto lieková skupina má však aj svoje hranice použiteľnosti, a to u pacientov, ktorí majú absolútne alebo relatívne kontraindikácie liečby BB – napr. chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP), diabetes mellitus (DM) alebo periférne artériové ochorenie (PAO). Mnohé retrospektívne štúdie a metaanalýzy sa zaoberajú pravdivosťou týchto tvrdení. Niektoré sledovali užívanie BB na jednotlivé „kardiologické diagnózy“ u pacientov s CHOCHP. Viaceré poukazujú na skutočnosť, že vyššie uvedené obavy nie sú opodstatnené a paušálne vylučovať z liečby BB všetkých pacientov s CHOCHP nie je opodstatnené. Cieľom našej práce bolo overiť, či a aké BB sa v našich podmienkach u geriatrických pacientov s CHOCHP používajú.

Kľúčové slová: betablokátory, chronická obštrukčná choroba pľúc, indikácie, kontraindikácie.

Beta blockers and chronic obstructive pulmonary disease in clinical praxis

Beta blockers are being used in several important indications in medical praxis. Their effect to reduce morbidity and mortality in some cardiological diseases has been proved by many studies. Patients with chronic heart failure or myocardial infarction significantly profit from beta blockers therapy. However, usage of this medication group is limited in patients with absolute or relative contraindications – e.g. chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus or peripheral arterial disease. Many retrospective studies and meta-analyses re-evaluate these findings. Some of them observed beta blockers usage in every single of cardiological diagnoses in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Several of them concluded that doubts of risks mentioned above are not justified and universal exclusion of beta blockers in all patients with chronic obstructive pulmonary disease is not necessary. The aim of our study was to evaluate the frequency and types of beta blockers that are being used in our clinical praxis in geriatric patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: beta blockers, chronic obstructive pulmonary disease, indications, contraindications.

Via pract., 2015, 12(4): 175–177

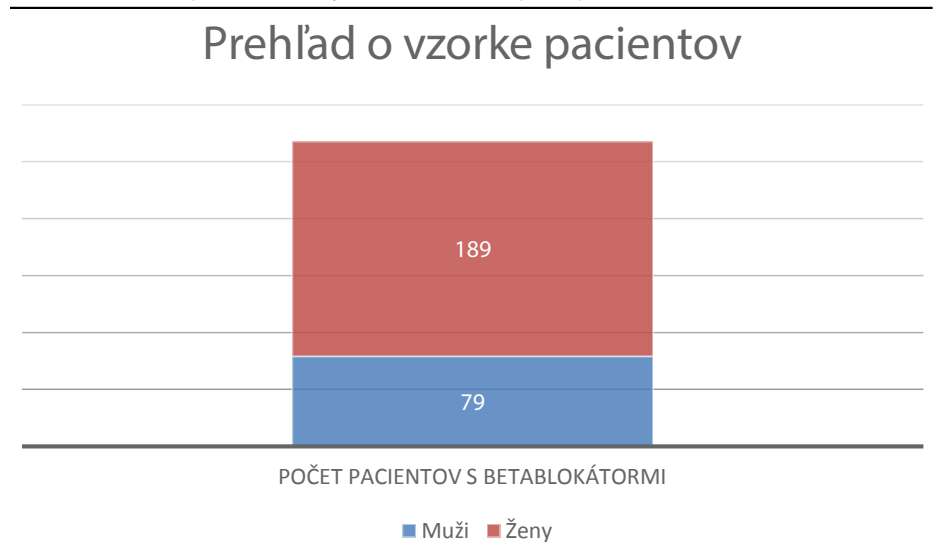
Úvod

Betablokátory (BB) sú široko používané lieky s dokázaným znížením morbiditu a mortality v manažmente pacientov s kardiologickým ochorením. Používajú sa ako štandardná terapia v liečbe artériovej hypertenzie (AH), ischemickej choroby srdca (IČS), po IM, pri tachyarytmii a SZ. Absolútne kontraindikácie v liečbe BB sú zriedkavé a sú to astma, AV blokáda (2. a 3. stupňa) a intolerancia BB. Iba 3 – 5 % pacientov netoleruje BB kvôli hypotenzii alebo bradykardii, reálne sú BB veľmi dobre tolerované (20, 21). Z obrovského množstva pacientov vhodných na liečbu BB pre SZ alebo po IM však až 30 – 50 % pacientov túto liečbu reálne nedostáva (1, 2, 3, 4). Cieľom nášho sledovania bolo zistiť, či sa v reálnej praxi liečba BB používa aj u pacientov s CHOCHP. Do sledovania sme zaradili pacientov prijatých na I. kliniku geriatrickej LF UK a UN Bratislava od 1. 1. 2013 do 30. 6. 2013.

Pacienti a metódy

Do sledovania sme zaradili pacientov liečených BB prijatých na I. kliniku geriatrickej LF

Graf 1. Rozdelenie pacientov užívajúcich betablokátory podľa pohlavia



UK a UN Bratislava od 1. 1. 2013 do 30. 6. 2013. Medzi sledované kardiologické diagnózy, pre ktoré boli pacienti liečení BB, sme zaradili SZ, IČS, IM, fibriláciu predsiení, AV blokádu a extrasystóliu. U pacientov sa ďalej sledoval súčasný

výskyt „relatívnych kontraindikácií“ ako sú DM, hyperlipoproteinémia, obezita, PAO a CHOCHP. Rovnako sme zaznamenávali frekvenciu použitia jednotlivých BB ako metoprolol, nebivolol, carvedilol, bisoprolol, betaxolol, atenolol.

Výsledky

Pacienti boli vo veku 65 – 103 rokov, vekový priemer bol 80 rokov. Z celkového množstva sledovaných pacientov 267 užívalo BB na niektorú z nami sledovaných diagnóz, rozdelenie podľa pohlavia uvádza graf 1. Počet pacientov s jednotlivými diagnózami uvádza graf 2. Niektorí pacienti mali samozrejme aj viac ako jednu z diagnóz, tento prehľad zobrazuje graf 3. Čo sa týka spektra použitých BB, tento prehľad udáva graf 4. Metoprolol užívalo 62 % pacientov, nebivolol 3 %, carvedilol 11 %, bisoprolol 21 %, betaxolol 2 % a atenolol 1 % pacientov.

Z celkového množstva pacientov liečených BB iba 6 % pacientov malo pridruženú CHOCHP. Čo sa počtu diagnóz týka v tejto malej skupine, išlo predovšetkým o pacientov, ktorí mali skôr niekoľko kardiologických indikácií súčasne (minimálne 2), prehľad udáva tabuľka 1 a tabuľka 2. Spektrum použitých BB u tejto vybranej skupiny pacientov udáva tabuľka 3. Iba dvaja pacienti z tejto skupiny neužívali kardioselektívne BB a to konkrétne carvedilol.

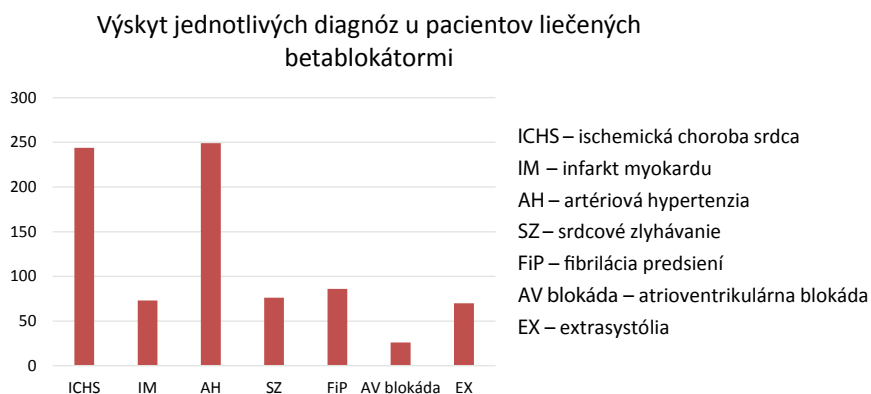
Diskusia

BB sú látky, ktoré pôsobia antagonisticky na sympatoadrenergický systém, a to konkrétne na betareceptory. Poznáme 4 podskupiny betareceptorov, β_1 – β_4 . Najdôležitejšie z nášho pohľadu sú β_1 situované v srdci a β_2 situované v bronchoch. Pôsobením na β_1 spôsobujú BB negatívne inotropný, chronotropný, batmotropný a dromotropný účinok žiaduci v liečbe SZ a po IM. Naopak, pôsobenie na β_2 receptory môže spôsobiť bronchokonstrikciu ako potenciálny nežiaduci účinok, kvôli ktorému sú vlastne BB relatívne kontraindikované pri použití u pacientov s CHOCHP (okrem betablokátorov s vazodilatačnými vlastnosťami) (10) a absolútne kontraindikované u pacientov s astmou bronchiale.

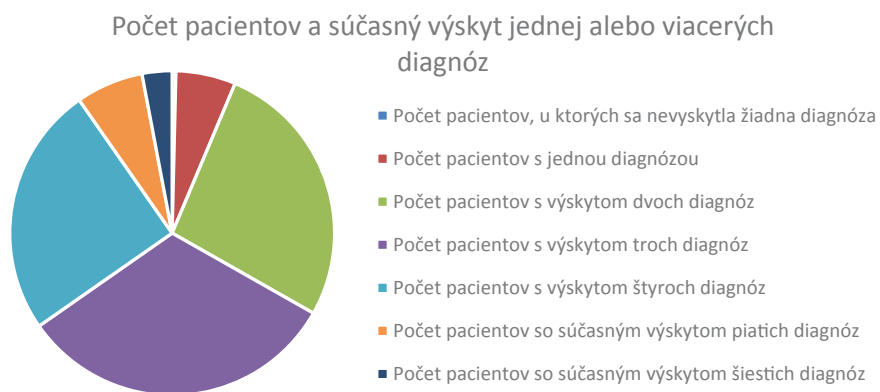
Podľa pôsobenia na jednotlivé receptory BB delíme na 1) neselektívne (propranolol, metipranolol, nadolol, sotalol, timolol), ktoré pôsobia na β_1 aj β_2 receptory, 2) kardioselektívne, ktoré pôsobia na β_1 a len minimálne na β_2 receptory (bisoprolol, metoprolol, atenolol, betaxolol), pričom bisoprolol vykazuje najvyššiu mieru kardioselektivity a 3) na BB, ktoré majú aj vazodilatačný účinok, sú to tzv. BB III. generácie (karvedilol, nebivolol, celiprolol). Zvláštne postavenie z týchto BB III. generácie má celiprolol, ktorý blokuje selektívne β_1 receptory a má agonistický účinok na β_2 receptoroch a nebivolol, ktorý je tiež kardioselektívny a navyše zvyšuje tvorbu oxidu dusnatého.

Úmrtie na CHOCHP je štvrtou najčastejšou príčinou úmrtia celosvetovo a odhaduje sa, že v roku 2020 to bude tretia najčastejšia príčina úmrtia (11). Mnoho pacientov s CHOCHP má súčasne niekto-

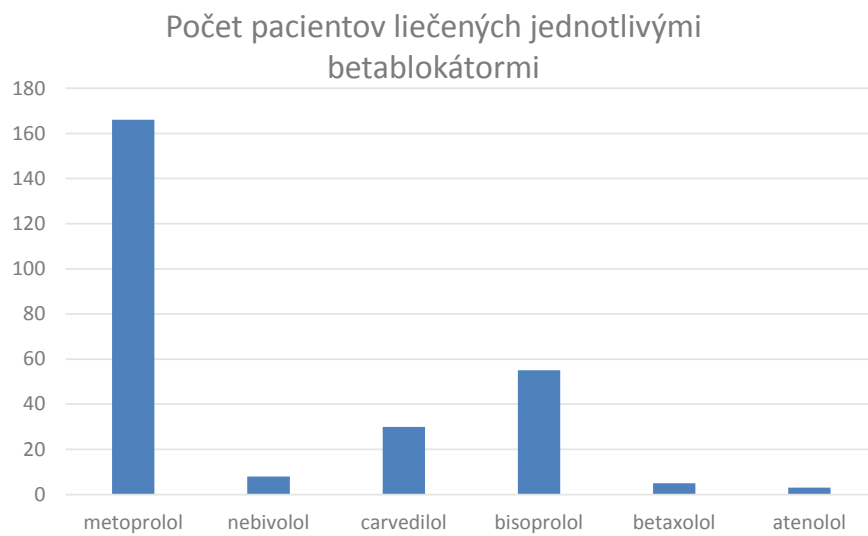
Graf 2. Výskyt jednotlivých diagnóz u pacientov liečených betablokátorami



Graf 3. Počet pacientov a súčasný výskyt jednej alebo viacerých diagnóz



Graf 4. Počet pacientov liečených jednotlivými betablokátorami



ré z kardiologických ochorení, ako napríklad ICHS, ktoré vyžadujú použitie BB. Pacienti s CHOCHP majú dokonca vyššiu incidenciu kardiologických udalostí vyžadujúcich preventívnu liečbu. Incidencia CHOCHP a ICHS narastá s vekom. Asi 37 % pacientov s CHOCHP umiera na kardiovaskulárne príhody, v porovnaní s 34 % pacientov s CHOCHP, ktorí umierajú na samotné komplikácie CHOCHP (12, 13). Navyše, mnoho pacientov s CHOCHP, až 62 %, ktorí majú toto ochorenie „zapísané“ medzi „svojimi“ diagnózami a sú liečení, nemajú v skutočnosti ob-

jektívne potvrdenie, že toto ochorenie naozaj majú, napríklad funkčným vyšetrením pľúc alebo potvrdením diagnózy špecialistom – pneumológom (14).

CHOCHP sa bežne považuje za kontraindikáciu liečby BB a napriek jasným dôkazom o účinnosti BB, mnoho lekárov má stále obavy z predpisovania BB u pacientov s CHOCHP, hlavne pre riziko bronchospazmu. BB sú však dobre tolerované u pacientov s kardiologickými ochoreniami a súčasnou CHOCHP bez dôkazov zhoršenia pľúcnych symptómov alebo FEV1 (5). Bezpečnosť použitia BB u pacientov

Tabuľka 1. Počet pacientov liečených betablokátormi s pridruženou chronickou obštrukčnou chorobou a výskyt jednotlivých sledovaných diagnóz

| Diagnózy | ICHS | IM | HT | SZ | FiP | AV blokáda | extrasystólia |
|-----------------|------|----|----|----|-----|------------|---------------|
| Počet pacientov | 17 | 3 | 16 | 7 | 9 | 2 | 4 |

Tabuľka 2. Počet pacientov liečených betablokátormi s pridruženou chronickou obštrukčnou chorobou a výskytom viacerých diagnóz súčasne

| Počet diagnóz vyskytujúcich sa súčasne | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | SPOLU |
|--|---|---|---|---|---|-------|
| Počet pacientov | 5 | 5 | 4 | 1 | 2 | 17 |

Tabuľka 3. Počet pacientov liečených jednotlivými betablokátormi s pridruženou chronickou obštrukčnou chorobou

| Lieky | metoprolol | nebivolol | carvedilol | bisoprolol | SPOLU |
|-----------------|------------|-----------|------------|------------|-------|
| Počet pacientov | 10 | 3 | 2 | 2 | 17 |

s CHOCHP bola demonštrovaná vo viacerých štúdiách, napriek tomu ich použitie zostáva nízke (6, 7, 8, 9). Kumulatívne dôkazy zo štúdií a metaanalýz naznačujú, že kardioselektívne BB (s vazodilatačnými vlastnosťami), by nemali byť vynechávané z liečby u pacientov s CHOCHP a reaktívnym ochorením dýchacích ciest (6, 7, 8, 9). Zdá sa, že úžitok beta-blokády v tejto skupine prevyšuje potenciálne riziko vzniku nežiaducich účinkov. BB sú dobre tolerované väčšinou pacientov so SZ, ako aj u pacientov s komorbídnymi ochoreniami ako diabetes mellitus, CHOCHP a periférne vaskulárne ochorenie (PAO) (18). Použitie a efektívnosť terapie BB po IM u starších pacientov s CHOCHP alebo astmou bola dokázaná (15). Randomizované štúdie potvrdzujú, že BB zachraňujú život pacientom so súčasnou diagnózou CHOCHP a ICHS a znižujú mortalitu o 15–43 % (16). Rovnako bolo potvrdené, že pacienti s CHOCHP a astmou liečení betaagonistami mali nižšiu ročnú mortalitu, ak boli súčasne liečení BB (17). Výsledkom ďalšej rozsiahlej metatázy bolo, že kardioselektívne BB nespôsobujú klinicky významné pľúcne nežiaduce účinky u pacientov s miernou a strednou ťažkou reaktívnou chorobou dýchacích ciest (6, 7, 8, 9). Táto metaanalýza rovnako demonštruje, že spomínané kardioselektívne BB nespôsobujú významné zmeny pri vyšetrení FEV1, zhoršenie respiračných príznakov, exacerbáciu CHOCHP v porovnaní s placebom a neovplyvňujú odpoveď na liečbu betaagonistami. V praktických odporúčaníach Heart Failure Society of America (HFSA) pre manažment SZ, sú BB odporúčané u väčšiny pacientov s ľavokomorovou systolickou dysfunkciou, aj keď majú súčasne diagnostikovanú CHOCHP (18). Tieto odporúčania uvádzajú, že terapiu BB treba začať v najnižšej dávke a postupne ju titrovať s odstupom dvoch týždňov (tzv. systém „start low go slow“). Pacienti, ktorí by mohli mať ťažkosti s uvedeným postupom terapie, by mali byť odoslaní k lekárovi špecialistovi na manažment skôr, ako im budú prospešné BB z liečby vynechané. Pokiaľ by sa pri takomto postupe vyskytli pochybnosti, je

možné opakovane overiť si pľúcne funkčné vyšetrenie u pacientov pred a počas liečby BB. Rovnako odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) podčiarkujú dôležitosť efektívnej liečby SZ u pacientov s CHOCHP, pretože koexistencia týchto dvoch diagnóz zhoršuje prognózu pacienta (19).

Záver

Z nášho pozorovania teda vyplýva, že bežne v praxi sa BB u pacientov s CHOCHP používajú iba výnimočne. Boli použité iba u minimálneho množstva pacientov (18) s pridruženou CHOCHP. Preferenčne boli použité kardioselektívne BB, iba dvaja pacienti boli liečení carvedilolom, ktorý nepatrí medzi kardioselektívne BB. V našom sledovaní pacienti s CHOCHP liečení BB mali vyšší súčasný výskyt viacerých kardiologických diagnóz, minimálne 2, možno práve z tohto dôvodu sa ich lekári „odhodlali“ zaradiť im do liečby aj liečbu BB. Ako bolo vyššie spomenuté, kardioselektívne BB by mali byť zaradené do liečby aj podľa odporúčaní a guidelineov Heart Failure Society of America (HFSA) u väčšiny pacientov s ľavokomorovou systolickou dysfunkciou, aj keď majú súčasne diagnostikovanú CHOCHP (18). Tieto guideliney odporúčajú začať terapiu BB v najnižšej dávke a postupne ju titrovať s odstupom dvoch týždňov, t.j. systémom „start low go slow“. Pri iniciácii terapie je možnosť urobiť týmto pacientom pred liečbou BB následne funkčné pľúcne vyšetrenie. Pacienti, ktorí by mohli mať ťažkosti s uvedeným postupom terapie, by mali byť najskôr odoslaní k lekárovi – špecialistovi na manažment liečby skôr, ako im budú prospešné BB z liečby vynechané. Lekári, predovšetkým praktickí, by sa mali cítiť istejší pri predpisovaní kardioselektívnych BB s vazodilatačnými vlastnosťami u pacientov s CHOCHP, a to hlavne u tých, ktorí majú súčasne ICHS či SZ. Ako sme opísali vyššie, u týchto pacientov bol pozorovaný výrazne vyšší benefit z liečby selektívnymi BB, pričom riziko výskytu nežiaducich účinkov bolo minimálne. Malo by sa zvýšiť povedomie najmä v radoch praktických lekárov o pozitívnych účinkoch BB u pacientov

s CHOCHP, a tým by sa zvýšila aj preskripcia týchto liekov v tejto skupine pacientov.

Literatúra

- Cleland JG, et al. Management of heart failure in primary care (the Improvement of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* 2002;360:1631–1639.
- Komajda M, et al. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J*. 2003;24:464–474.
- Bradford WD, et al. Under – utilisation of beta-blockers after acute myocardial infarction. Pharmacoeconomic implications. *Pharmacoeconomic*. 1999;15:257–268.
- Simpson E, et al. Drug prescriptions after acute myocardial infarction. Dosage, compliance, and persistence. *Am Heart J*. 2003;145:438–444.
- Formgren H. The effect of metoprolol and practolol on lung function and blood pressure in hypertensive asthmatics. *Br J Clin Pharmacol*. 1976;3(6):1007–14.
- Salpeter S, et al. Cardioselective beta-blocker use in patients with reversible airway disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (2): CD002992.
- Salpeter S, et al. Cardioselective beta-blocker use in patients with COPD (Cochrane Review) p. 2The Cochrane Library. Oxford: Update Software; 2002a.
- Salpeter SR, et al. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2002;5:137(9):715–25.
- Salpeter SR, et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respir Med*. 2003;97(10):1094–101.
- Mancia A, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013;31(7):1281–1357.
- Reilly JJ, et al. 2005 Chronic obstructive pulmonary disease In Harrison's principles of internal medicine textbook. 1547–99.
- Vilkman S, et al. Survival and cause of death among elderly chronic obstructive pulmonary disease patients after first admission to hospital. *Respiration* 1997;64:281–284.
- Kuller LH, et al. The epidemiology of pulmonary function and COPD mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:576–581.
- Egred M, et al. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *QJM*. 2005;98(7):493–7.
- Chen J, et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Am Coll Cardiol*. 2003;37(7):1950–6.
- Andrus MR, et al. Use of beta-blockers in patients with COPD. *Ann Pharmacother*. 2004;38:142–145.
- Marciniak TA, et al. Improving the quality of care for Medicare patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA*. 1998;279(17):1351–7.
- Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. Heart Failure Society Of America J Card Fail. 2006;12(1):10–38.
- Macchia A, et al. The prognostic influence of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalised for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:942–948.
- Erdmann E. Safety and tolerability of beta-blockers: prejudices and reality. *European Heart Journal Supplements*. 2009;11(Supplement A):A1–A25.
- Németh F, et al. Geriatria, obštrukčná choroba pľúc a betablokátory – hranica mytu vo svetle dát zo štúdie SAFIS. *Geriatrics*. 2014;2:10–15.

MUDr. Katarína Sekurisová

I. klinika geriatrickej LF UK a UN Bratislava
Limbová 5, 833 05 Bratislava
katarina.sekurisova@gmail.com