

Betablokátory a chronická obstrukční plicní nemoc

Milan Sova¹, Monika Kamasová², Jan Václavík², Eliška Sovová^{2,3}, Lenka Hajdová¹, Vítězslav Kolek¹

¹ Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

² I. interní klinika – kardiologická LF UP a FN Olomouc

³ Klinika tělovýchovného lékařství a kardiiovaskulární rehabilitace LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Tento přehledný článek se zabývá problematikou používání betablokátorů u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN). Jeho cílem je vyvrátit přehnané obavy lékařů z možných nežádoucích účinků betablokátorů na respirační funkce pacientů a předvést nová data o účincích betablokátorů na míru exacerbací CHOPN, reaktivitu průdušek a mortalitu pacientů.

Klíčová slova: betablokátory – chronická obstrukční plicní nemoc – nežádoucí účinky betablokátorů

Beta-blockers and chronic obstructive pulmonary disease

Summary

This general article discusses the problems of beta-blockers use in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Its aim is to refute exaggerated concerns of physicians over possible undesirable effects of beta-blockers on the patient respiratory functions and present new data on the effects of beta-blockers on the extent of COPD exacerbations, bronchial reactivity and mortality of patients.

Key words: beta-blockers – chronic obstructive pulmonary disease – undesirable effects of beta-blockers

Úvod

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je chronické onemocnění charakterizované ireverzibilní obstrukční ventilační poruchou a většinou i postupným zhoršováním plicních funkcí. Většina pacientů s CHOPN také trpí kardiiovaskulárními komorbiditami a přibližně 37 % pacientů s CHOPN umírá na ischemickou chorobu srdeční nebo na srdeční selhání, zatímco 34 % pacientů umírá na CHOPN samotnou [1]. Tento vzájemný vztah je nejčastěji vysvětlován společnými rizikovými faktory, jako je kouření cigaret a zvýšená míra systémového zánětu [2]. To usnadňuje rozvoj aterosklerózy a její následnou progresi ze stadia endoteliální dysfunkce, tvorbu aterosklerotického plátu a jeho následnou rupturu.

β -adrenergní systém obsahuje β_1 a β_2 receptory, které se v jednotlivých tkáních vyskytují v různé koncentraci a v různém vzájemném poměru [3]. β_2 receptory se vyskytují zejména ve tkáni bronchů, hladké svalovině cév a adrenergním nervstvu. β_1 receptory se vyskytují zejména v srdeční svalovině. V léčbě používáme jak stimulaci, tak blokádu těchto receptorů. V rámci léčby plicních onemocnění používáme betamimetika jako bronchodilatancia, protože je žádoucí maximální ovlivnění β_2 receptorů, naproti tomu v rámci terapie ischemické choroby srdeční, arytmií, hypertenze a v dalších indikacích používáme betablokátory, a to ve snaze o maximální

možné ovlivnění β_1 receptoru. Bohužel, každá z používaných látek do jisté míry ovlivňuje i druhý typ receptoru, než na který primárně cílí. V klinické praxi se tak velmi často lékaři bojí podávat betablokátory pacientům s těžšími stadii CHOPN (stadia III–IV dle Global Initiative for Obstructive Lung Disease – GOLD 2011) [3,4], tab. Tento jev je podložen zejména očekávanými účinky betablokátorů na β_2 receptory. Dle doporučených postupů European Society of Cardiology (ESC) pro léčbu akutního a chronického srdečního selhání CHOPN není kontraindikací terapie betablokátory. Také je zde uvedeno, že mírné snížení plicních funkcí by nemělo být důvodem k ukončení terapie betablokátory. Doporučeno je zahájení terapie nízkými dávkami a postupná titrace léčby [5].

Cílem tohoto článku je shrnout nové poznatky o použití betablokátorů u pacientů s CHOPN.

Betablokátory a plicní funkce

Hlavním spirometrickým parametrem hodnoceným u pacientů s CHOPN je FEV_1 (forced expiratory volume in 1 second – usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu).

V roce 2002 Salpeter et al publikovali metaanalýzu 22 studií, v níž nebyla prokázána změna FEV_1 u pacientů léčených betablokátory [6]. Největší populační studie, která byla k dnešnímu dni publikována, je tzv. Rotterdam Study. V této analýze bylo hodnoceno celkem

4 324 pacientů, z nichž betablokátory užívalo 739 pacientů. Hodnocené období bylo průměrně 6 let. Autoři zaznamenali pokles FEV_1 jak ve skupině pacientů, kteří byli léčeni kardioselektivními betablokátory, tak i ve skupině pacientů léčených non-kardioselektivními léky (zde byl pokles o něco vyšší). Došlo však také k poklesu FVC (forced vital capacity – usilovná vitální kapacita), a to v obou skupinách. Poměr FEV_1/FVC (který hodnotí samotnou přítomnost obstrukční ventilační poruchy) zůstal zachován ve skupině kardioselektivních léků, což by mohlo svědčit pro příznivější profil. Nicméně nutno podotknout, že hlavní limitací této studie je absence bodypletyzografie, která by zpřesnila hodnocení obstrukční ventilační poruchy tím, že by posoudila i míru hyperinflace plicního parenchymu a odpor dýchacích cest. Další limitací je signifikantně vyšší přítomnost pacientů s CHOPN II. stadia užívajících betablokátory.

V observační skotské studii Short et al [7] analyzovali data od 5 977 pacientů s CHOPN. V této studii bylo prokázáno 22% snížení mortality pacientů, kteří zároveň užívali betablokátor. Užívání betablokátorů také nevedlo k signifikantnímu poklesu plicních funkcí.

Zajímavostí je, že dle některých prací [8,9] dochází u pacientů při podávání betablokátorů paradoxně ke zvýšení odpovědi průdušek na bronchodilatační léčbu ve smyslu zvýšení FEV_1 . Tento efekt byl také experimentálně prokázán u myšího modelu [10].

Které betablokátory u pacientů s CHOPN použít?

Základní otázkou, kterou se celá řada autorů zabývala, je použití kardioselektivních vs non-kardioselektivních betablokátorů. V metaanalýze Ni et al [11] byly hodnoceny studie, které se zaměřily na používání jednotlivých

betablokátorů u pacientů s CHOPN. Výsledky analyzovaných studií jsou poměrně inkonzistentní. Dle celkových výsledků došlo k mírnému snížení FEV_1 , které bylo více vyjádřeno ve skupině non-kardioselektivních betablokátorů. Další velkou studií, která se použitím betablokátorů u CHOPN zabývala, byla subanalýza studie OPTIMIZE-HF [12]. V této studii však nebyl prokázán rozdíl mezi kardioselektivní a non-kardioselektivní skupinou betablokátorů v jednotlivých cílech této studie.

Podobnou otázkou, totiž porovnáním kardioselektivního betablokátoru (bisoprolol) a non-kardioselektivního betablokátoru (karvedilol), se zabývali Kubota et al [13]. Zařazení byli pacienti s CHOPN a chronickým srdečním selháním. Ve skupině užívající bisoprolol došlo ke snížení celkové mortality na chronické srdeční selhání i ke snížení počtu exacerbací CHOPN ve srovnání se skupinou užívající karvedilol. FEV_1 nebylo v této studii hodnoceno. Situaci kolem karvedilolu poněkud komplikují jeho farmakokinetické vlastnosti, a to zejména jeho účinek na α_1 receptory. Tímto působením může dojít k mírné bronchodilataci, která může převýšit účinky neselektivní inhibice β_2 receptorů [14,15]. Obě studie se však shodují, že tento efekt je možný pouze u pacientů, u nichž není přítomna bronchiální hyperreaktivita, jakou můžeme pozorovat v případě tzv. překryvného syndromu – ACOS (Asthma COPD Overlap Syndrome).

Dalším hodnoceným preparátem byl metoprolol. Ve studii Camsari et al [16] bylo prokázáno, že podávání metoprololu je u pacientů s CHOPN bezpečné. Proto je dle některých autorů tento preparát doporučován jako iniciační terapie [17]. Taktéž nebivolol se ukázal být vhodným kandidátem na betablokátor volby u pacientů s CHOPN, a to zejména svou schopností modulovat endogenní produkci oxidu dusného a ovlivnění oxidativní kaskády [18].

Tab. Přehled beta blokátorů, dle Malerba et al [3]

	třídy beta blokátorů a jednotlivé látky	
	klinické použití	vlastnosti
neselektivní betablokátory		
karvedilol	AH, CHSS	α_1 blokáda
labetalol	AH, angina pectoris	ISA; α_1 blokáda
propranolol	AH, angina pectoris, arytmie, IM	MSA
sotalol	Arytmie	inhibuje draslíkové kanály myokardu, prodlužuje QT interval
β_1 selektivní blokátor		
acebutolol	AH, angina pectoris, arytmie	ISA
atenolol	AH, angina pectoris, IM	bez ISA nebo MSA
bisoprolol	AH, angina pectoris, arytmie	sníží uvolňování reninu, bez ISA, MSA
esmolol	AH, arytmie	ultrakrátké působící, intra- nebo postoperativní AH
metoprolol	AH, angina pectoris, arytmie, IM, CHSS	MSA
nebivolol	AH, CHSS	relativně selektivní u většiny pacientů, vazodilatační efekt (uvolnění NO)

AH – arteriální hypertenze CHSS – chronické srdeční selhání ISA – vnitřní sympatomimetická aktivita IM – infarkt myokardu MSA – membrány stabilizující účinek NO – oxid dusnatý

Betablokátory a exacerpace CHOPN

Obávanou komplikací CHOPN je její exacerpace, která je definována jako akutní událost charakterizovaná zhoršením obtíží nemocného, které přesahuje denní kolísání a které vede ke změně léčby. Recentně byla v časopise Thorax publikována studie Bhatt et al [19], kteří na souboru 3 464 pacientů prokázali, že terapie betablokátory snižuje riziko akutních exacerbací CHOPN i závažných exacerbací CHOPN. Největší účinek byl zaznamenán u pacientů ve stadiu B dle GOLD 2013 (stadium I, II s exacerbacemi dle GOLD 2011). Tento efekt byl pozorován i u pacientů užívajících dlouhodobou domácí oxynoterapii. Stejně výsledky uvádí i metaanalýza Du et al [20] a studie Rutten et al [21]. V poslední jmenované studii také došlo ke snížení celkové mortality. Možným patofyziologickým vysvětlením je zlepšení clearance bakterií z oběhu, nicméně přesný mechanismus dosud není dobře znám [22].

Hlavní benefity spatřují autoři v tzv. duální kardioprotekci, což je vliv betablokátorů na srdeční tkáň spolu se snížením rizika exacerbací CHOPN, a tím snížení rizika hypoxemie a jejích následků.

Souhrn

Situace kolem terapie betablokátory u pacientů s CHOPN je stále poněkud nepřehledná a chybí nám kvalitní randomizované studie.

Pokud je terapie betablokátory indikována, CHOPN rozhodně není její kontraindikací. Naopak potenciální přínosy významně převyšují možná rizika, a to ve smyslu kardiovaskulárním. Také byl popsán potenciální přínos ve snížení počtu exacerbací. Dle současných poznatků by měla být terapie zahájena spíše kardioselektivními betablokátory, a to od nejnižší možné dávky s postupnou titrací a sledováním plicních funkcí.

Práce byla podpořena grantem IGA_LF_2015_036

Literatura

- Kuller LH, Ockene JK, Townsend M et al. The epidemiology of pulmonary function and COPD mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140(3 Pt 2): S76-S81.
- Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107(11): 1514-1519.
- Malerba M, Montuschi P, Radaeli A et al. Role of beta-blockers in patients with COPD: current perspective. *Drug Discov Today* 2015; 20(11): 129-135.
- Minor DS, Meyer AM, Long RC et al. β -Blockers and chronic obstructive pulmonary disease: inappropriate avoidance? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15(12): 925-930.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33(14): 1787-1847. Erratum in *Eur Heart J* 2013; 34(2): 158.
- Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2(2): CD003566.
- Short PM, Lipworth SI, Elder DH et al. Effect of β blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011; 342: d2549. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d2549>>.
- van der Woude HJ, Zaagsma J, Postma DS et al. Detrimental effects of β -blockers in COPD: a concern for nonselective β -blockers. *Chest* 2005; 127(3): 818-824.
- Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11(7): 684-690.
- Lin R, Peng H, Nguyen LP et al. Changes in beta 2-adrenoceptor and other signaling proteins produced by chronic administration of 'beta-blockers' in a murine asthma model. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21(1): 115-124.
- Ni Y, Shi G, Wan H. Use of cardioselective β -blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, blinded trials. *J Int Med Res* 2012; 40(6): 2051-2065.
- Mentz RJ, Wojdyla D, Fiuzat M et al. Association of beta-blocker use and selectivity with outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease (from OPTIMIZE-HF). *Am J Cardiol* 2013; 111(4): 582-587.
- Kubota Y, Asai K, Furuse E et al. Impact of β -blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10(1): 515-523. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S79942>>.
- Kotlyar E, Keogh AM, Macdonald PS et al. Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21(12): 1290-1295.
- Sirak TE, Jelic S, Le Jemtel TH. Therapeutic update: non-selective beta- and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(3): 497-502.
- Camsari A, Arikian S, Candan A et al. Metoprolol, a β -1 selective blocker, can be used safely in coronary artery disease patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Vessels* 2003; 18(4): 188-192.
- Albouaini K, Andron M, Alahmar A et al. Beta-blockers use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant cardiovascular conditions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2(4): 535-540.
- Maffei A, Lembo G. Nitric oxide mechanisms of nebivolol. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3(4): 317-327.
- Bhatt SP, Wells JM, Kinney GL et al. β -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax* 2016; 71(1): 8-14; 207251. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207251>>.
- Du Q, Sun Y, Ding N et al. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014; 9(1): e113048. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0113048>>.
- Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E et al. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010; 170(10): 880-887.
- Farland MZ, Peters CJ, Williams JD et al. β -Blocker use and incidence of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Ann Pharmacother* 2013; 47(5): 651-656.

MUDr. Milan Sova

✉ milan.sova@email.cz

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc
www.fnol.cz

Doručeno do redakce 23. 10. 2015

Přijato po recenzi 3. 12. 2015