

Otazníky kolem beta-blokátorů: chronická obstrukční plicní nemoc a astma

MUDr. Michal Prokeš, PharmDr. Josef Suchopár

INFOPHARM a.s., Praha

Incidence a mortalita na chronickou obstrukční plicní nemoc (COPN) a na kardiovaskulární nemoci je ve vyspělých zemích vysoká. Ischemická choroba srdeční je obvykle důvodem pro indikaci beta-blokátorů (BB) v populaci pacientů, u nichž je blokáda beta-receptorů často považována za kontraindikaci. BB poskytují pacientům s CHOPN užitek při léčbě srdečního selhání a prodlužují život po akutním infarktu myokardu. Kardioselektivní BB mohou zachraňovat životy a zvyšovat kvalitu života také u vybraných pacientů s astma bronchiale s kardiovaskulárním onemocněním. Protože riziko bronchospazmu není ani u kardioselektivních BB zcela eliminováno, je třeba vynaložit značnou péči na správný výběr pacientů a na uplatnění přiměřených bezpečnostních opatření. Tento přehledový článek přináší dostupné důkazy o účinnosti a bezpečnosti, respektive rizikovitosti léčby BB u pacientů s astmatem a CHOPN a kardiovaskulárním onemocněním, což je důležité pro rozhodování lékařů v klinické praxi.

Klíčová slova: beta-blokátory, chronická obstrukční plicní nemoc, astma bronchiale, kardiovaskulární onemocnění.

Doubts about beta-blockers: Chronic obstructive lung disease and asthma

The incidence of and mortality from chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cardiovascular disease is high in developed countries. Coronary artery disease is a compelling indication for beta-blockers use in a patient population in whom beta-receptor antagonism is often considered as contraindication. Beta-blockers provide COPD patients with established benefits in the treatment of heart failure and they prolong life after acute myocardial infarction. Cardioselective beta-blockers could save lives and improve quality of life also in appropriately selected asthma bronchiale patients with cardiovascular disease. Because the risk of bronchospasm with cardioselective agents is not completely eliminated, care must be exercised in choosing the appropriate patient and in applying the appropriate safety measures. This review brings the available evidence of beta-blockers' effects, safety and risks, when treating asthma and CHOPN patients with cardiovascular disease, which is important for physician's decisions in therapeutic praxis.

Key words: beta-blockers, chronic obstructive pulmonary disease, asthma bronchiale, cardiovascular disease.

Med. praxi 2015; 12(3): 130–134

Úvod

Koncem minulého století mezi kontraindikace beta-blokátorů (BB) patřilo, a jako dogma bylo vnímáno, srdeční selhání, astma bronchiale (dále astma) i chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN). Prvé dogma bylo opuštěno díky impozantním výsledkům řady kontrolovaných klinických studií a nyní řada BB úspěšně léčí srdeční selhání. V současné době většina výrobců BB považuje za kontraindikaci pouze těžkou formu astmatu i CHOPN, proto je na místě otázka, zda bude možno podávat BB bez ohledu na plicní onemocnění. Existuje dobrý důvod klást si takovou otázku, protože pouze málokterý z léků má tak silné důkazy o účinnosti ve smyslu snížení mortality jako BB. CHOPN je čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí ve vyspělých zemích, mnoho pacientů s tímto onemocněním trpí komorbiditami, nejčastěji ICHS, u níž je doporučována léčba BB. Přesto, že existuje řada důkazů o prospěchu podávání BB, nejsou tyto léky předepisovány těm pacientům, kteří by z nich profitovali. Lékaři v běžné praxi považují BB za kontraindikané, přičemž obavy jsou způsobeny nekritickým přijímáním

neověřených zpráv a ojedinělých kazuistik, jak upozorňují Albouaini et al, 2007 (1). Chen et al, 2001 (2) upozornili, že řada pacientů je opatřena nálepkou CHOPN, aniž by toto onemocnění bylo potvrzeno specializovaným vyšetřením včetně vyšetření plicních funkcí. Z toho bychom mohli usuzovat, že nezdědka existují pacienti, jimž je odmítána potřebná zdravotní péče, která by mohla zásadním způsobem zlepšit jejich životní prognózu. V retrospektivní studii Egred et al, 2005 (3) zjistili, že pouze 54 % pacientům přijatých k hospitalizaci pro akutní koronární syndrom je při propuštění předepsán BB. Nejčastější příčinou nepředepsání těchto léků byla samotná diagnóza CHOPN, kde BB dostal pouze každý šestý pacient. Přitom 38 % pacientů s údajnou CHOPN vůbec nebylo v minulosti vyšetřeno plicním lékařem a ani u nich nebylo provedeno funkční vyšetření plic. Nižší frekvenci podávání BB u pacientů s CHOPN po AIM zjistili i Stephen et al, 2012 (4). V tomto článku předkládáme dostupné důkazy o prospěšnosti i rizicích terapie BB nejen u CHOPN, ale též u astma bronchiale a přikládáme též informace získané z doporučených postupů a od výrobců BB.

Jaké BB je možno v ČR předepisovat

Výčet BB i jejich základní charakteristiky byly uvedeny v minulém článku Prokeš et al, 2015 (5), nyní přikládáme aktualizovanou tabulku shrnující dané informace. Vzhledem ke značnému počtu názvů léčivých přípravků na trhu byly vybrány ty, které měly v roce 2013 nejvyšší spotřeby v rámci určité léčivé látky. Hodnota průměrného doplatku byla zjištěna z webové stránky Ministerstva zdravotnictví 16. února 2015.

Mohou BB pacientům s astmatem nebo CHOPN uškodit?

Od 60. let minulého století byla publikována řada kazuistik, v nichž autoři varovali před podáváním BB astmatikům. Williams et al, 1980 (6) popisuje případ 36leté ženy, která se od 15 let léčila pro astma bronchiale, v současné době denně užívala inhalační beklomethason 400 µg a salbutamol. Po vyzvednutí léků z lékárny si omylem místo svého antihistaminika vzala lék své kamarádky, kterým byl neselektivní BB oxprenolol. Asi hodinu po požití se objevila expirační dušnost, která rychle progredovala,

Tabulka 1. Přehled beta-blokátorů v ČR

	Vybrané léčivé přípravky	KS*	Vzorové balení	Úhrada	Průměrný doplatek	Obvyklá denní dávka (SPC)	Přípravek bez doplatku podle MZ
metoprolol tartarat	Vasokardin	++	50 × 50	28 Kč	69 Kč	100 až 200 mg	Metoprolol Tartrate Accord 50 × 100 mg by měl mít jen 9 Kč doplatku
metoprolol sukcinát	Betaloc ZOK	++	100 × 25	38 Kč	255 Kč	100 až 200 mg	Metoprolol Mylan 30 × 190 mg má doplatek jen 3 Kč
atenolol	Atenobene, Atenolol AL,	++	50 × 50	55 Kč	31-33 Kč	100 mg	Atenobene 20 × 50 má doplatek jen 8 Kč
acebutolol	Sectral	+	30 × 400	35 Kč	109 Kč	400 mg	-
betaxolol	Lokren	++	28 × 20	66 Kč	58 Kč	20	-
bisoprolol	Concor Cor	++	28 × 5 mg	33 Kč	115 Kč	5–10 mg	Rivocor 90x10 mg, Bisoprolol Mylan a Tyrez 100x10 mg, Biso, Bisoprolol PMCS a Bisoprolol Ratiopharm 30x a 100 × 10 mg**
celiprolol	Tenoloc	+	30 × 200	35 Kč	107 Kč	200 mg	-
nebivolol	Nebilet	+++	28 × 5	33 Kč	81 Kč	5 mg	-
karvedilol	Coryol	NE	30 × 25	35 Kč	26 Kč	25 mg	-

*KS – Kardioselektivita; ** – Síly 2,5 mg a 5 mg jsou plně hrazeny u přípravku Tyrez, u ostatních přípravků určité doplatky mají, ale nejvýše v řádu desítek korun za balení s 30 tabletami; lze očekávat, že i výrobce přípravku Concor Cor se bude snažit doplatek zmírnit; je třeba upozornit, že Rivocor a Bisoprolol-ratiopharm zatím nemají schválenou indikaci srdeční nedostatečnosti.

takže za další hodinu již nebyla schopna chůze. Následně se dostavily křeče, zástava dechu a komorová fibrilace. Resuscitace byla úspěšná, ale bronchospasmus se podařilo odstranit až po 11 hodinách podávání vysokých dávek salbutamolu, glukokortikoidů a aminofylinu během intermitentní podpory ventilace s přetlakem. Další podobnou kazuistiku popisuje Raine et al, 1981 (7), v jiném případě popsaném Harries, 1981 (8) ani intenzivní terapie nemohla odvrátit smrt 30 leté ženy. Pitva odhalila těžkou hyperinflaci plic a velké množství mukózního sekretu, který blokoval malé a střední průdušky. Je prokázáno, že timolol, neselektivní BB běžně užívaný k léčbě glaukomu, podaný ve formě očních kapek může způsobit těžký bronchospasmus, jak o tom vypovídají desítky hlášení adresované FDA (USA) publikovaných Nelson et al, 1986 (9) a nejméně v jednom případě, který popsali Odeh M et al, 1991 (10), způsobil smrt.

V 70. a 80. letech minulého století bylo publikováno několik malých studií, ve kterých se autoři snažili dokázat toleranci BB u pacientů s astmatem a hypertenzí. V tabulce 2 jsou prezentovány tři z nich, kde BB byly podávány déle než 14 dní. I když hypertenzi u astmatiků budeme jistě léčit jinak, je dobré vědět, že i mezi astmatiky existují značné rozdíly v toleranci léků.

Mohou být BB tolerovány a přitom být účinné? Někteří pacienti s astmatem nebo CHOPN evidentně BB netolerují, a to zejména BB neselektivní. Kotlyar et al, 2002 (14) popisují otevřenou studii provedenou na speciální kardiopulmonální a transplantační jednotce nemocnice v Sydney. Celkem u 43 pacientům

se srdečním selháním a s astmatem (n=12, průměr NYHA 2,75) nebo CHOPN (n=31, průměr NYHA 3,35) bylo zahájeno podávání neselektivního karvedilolu ve stoupajících dávkách od 3,125 mg dvakrát denně s cílovými dávkami 25 mg dvakrát denně. Nízká dávka karvedilolu nezpůsobila žádné zhoršení respiračních parametrů. U pacientů, kteří následně karvedilol tolerovali, bylo dosaženo významného zlepšení srdeční slabosti, a to po dobu několika let (průměrný čas sledování byl 2,4 roky). Karvedilol tolerovalo 84 % pacientů s CHOPN, avšak pouze 50 % pacientů s astmatem. V jiné studii na kardiologickém a transplantačním oddělení nemocnice v Manchesteru podávali Shaw et al, 2009 (15) astmatikům nebo pacientům s CHOPN beta-blokátory k léčbě srdečního selhání, které bylo převážně způsobeno ICHS. Z celkem 43 pacientů s obstrukční chorobou 15 z nich mělo astma bronchiale nebo CHOPN s významnou reverzibilitou obstrukce po podání salbutamolu. U ostatních se jednalo o CHOPN bez reverzibility obstrukce (n=18) nebo kde výsledky reverzibility obstrukce nebyly dostupné (n=10). Žádný z pacientů, jimž byly BB nasazeny, neměl FEV1 nižší než o 30 % predikovaných hodnot, nejednalo se tedy o závažnou obstrukci. Podávání BB bylo zprvu zahájeno v nejnižší doporučené dávce, u bisoprololu (51% pacientů) i nebivololu (37% pacientů) se jednalo o počáteční dávku 1,25 mg denně. Poté byly dávky BB zvyšovány a v čase provedené analýzy (průměrně 135 dní od nasazení BB) činily denní dávky bisoprololu 4,8 mg denně a nebivololu 3,7 mg denně. BB přinesly pacientům zřetelný užitek, stupeň srdečního

selhání poklesl průměrně z 2,58 na 2,08 NYHA (p=0,003), viz též graf 1. Kromě 6 pacientů nebylo dosaženo maximálních dávek BB, ale pouze ve dvou případech nebylo možno dále zvýšit dávku BB z důvodů expirační dušnosti. Pozoruhodné je, že tito dva pacienti neměli astma, ale CHOPN bez reverzibility obstrukce dýchacích cest.

Mortalitní data u pacientů s CHOPN a současně s kardiovaskulární chorobou

Mortalitní data u pacientů po AIM: Ve studii nad databází patientských účtů programu Medicare v USA Gottlieb et al, 1998 (16) bylo u 201 752 pacientů propuštěných z nemocnice po AIM po dva roky sledována frekvence úmrtí. Celkem 34 % z pacientů dostalo při propuštění BB, což vedlo k významnému snížení mortality. Samotná diagnóza CHOPN byla sama o sobě spojena s poněkud vyšší mortalitou, užívání BB také u této skupiny snížilo riziko úmrtí na 0,6 (0,57–0,63 na 95% hladině spolehlivosti), tedy o 40 %. Ve studii nad databází záznamů o hospitalizaci Anglie a Walesu a databází GPRD, která obsahuje data o 5 milionech pacientů, v období 2003–2008 Quint et al, 2013 (17) identifikovali 1063 pacientů s CHOPN, kteří byli hospitalizováni pro akutní infarkt myokardu. Pacienti, kterým byl BB podáván již před hospitalizací (n=244) nebo kterým byl BB nasazen během hospitalizace (n=233), měli o 50 % nižší riziko úmrtí než pacienti, kteří nikdy BB neužívali (n=586), relativní riziko bylo 0,50 (0,36–0,69 na 95% hladině spolehlivosti). Nižší bylo i riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Pacienti

Tabulka 2. Studie zkoumající toleranci BB u pacientů s astmatem a hypertenzí

Studie	Pacienti		Beta-blokátor	Trvání	Vliv na astma
	počet	charakter			
Formgren, 1976, Švédsko (11)	17	trvale β -mimetika, většina též kortikoidy	metoprolol tartrát 100–200 mg nebo praktolol 200 a 400 mg	17 dní	snížení FEV1 u všech, vyšší dávky bylo dosaženo pouze u 12 pacientů, u 4 z nich exacerbace astmatu
Kraus, 1984, Israel (12)	14	"mírné astma"	atenolol 50–125 mg	8 měsíců	1 pac. předčasně ukončil pro zhoršení astmatu, u ostatních nebylo zaznamenáno zhoršení příznaků ani zhoršení PEF, ale FEV1 nebylo měřeno; bronchodilatační účinek salbutamolu inh. byl zachován
van Zyl, 1989, Jižní Afrika (13)	10	u 6 trvale β -mimetika, u 4 též theofylin	atenolol 100 mg nebo celiprolol 400 mg	1 měsíc	atenolol snížil FEV1, celiprolol nikoliv, odpověď na β -mimetika zachována u obou; PEF snížena u atenololu i celiprololu; kontrola astmatu zůstala u všech zachována

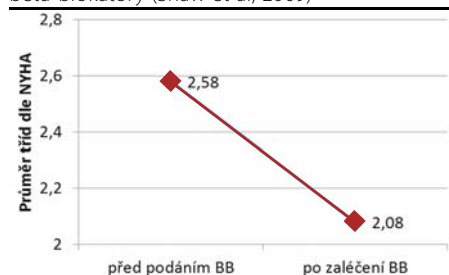
přítom prokazatelně BB užívali dlouhodobě, medián do vysazení byl 3,5 let.

Mortalitní data pro BB u pacientů s hypertenzí: Ve skupině veteránů v USA byl v rámci Ambulatory Care Improvement Quality Project (ACQUIP) Au et al, 2004 (18), zjišťován vliv různých léků na mortalitu pacientů s hypertenzí. V letech 1996–1999 bylo identifikováno 1966 pacientů s CHOPN (97,5 % muži), kteří současně užívali určité antihypertenzivum v monoterapii. Během dvouletého sledování 12,1 % z těchto pacientů zemřelo. Oproti inhibitorům kalciového kanálu bylo podávání BB spojeno s nižším rizikem úmrtí z jakýchkoli příčin, a to 0,47 (0,27–0,78 na 95% hladině spolehlivosti), pro pacienty s hypertenzí a ještě dalším kardiovaskulárním onemocněním BB snížily riziko ještě více. Riziko úmrtí bylo díky BB sníženo i vůči pacientům léčených ostatními skupinami antihypertenziv, a to na 0,67 (0,39–1,14 na 95% hladině spolehlivosti), tedy o 33 %. Z BB pacienti nejčastěji užívali selektivní metoprolol nebo atenolol (nejčastěji 50 mg denně), pouze 9 % užívalo neselektivní propranolol. Přehled výsledků studií s mortalitními daty je uveden v grafu 2. Je třeba upozornit, že se nejednalo o klinické, randomizované, dvojité zaslepené studie, ale o studie z reálné klinické praxe.

Tolerabilita BB u vybraných pacientů s CHOPN a astmatem

Ve studii u 50 pacientů s ICHS a s CHOPN průměrného věku 57 let, z nichž 90 % byli muži, Camsari et al, 2003 (19) po dobu 3 měsíců podá-

Graf 1. Změna stupně srdečního selhání u pacientů s obstrukční nemocí dýchacích cest docílená beta-blokátory (Shaw et al, 2009)



vali metoprolol v lékové formě s prodlouženým uvolňováním (n = 27) nebo **metoprolol** v klasické, neretardované tabletové formě (n = 23). CHOPN byla lehkého stupně (16 %), středního stupně (42 %) nebo závažného stupně (42 %). ICHS se projevovала anginou pectoris stabilní (50 %) nebo nestabilní (20 %), po AIM bylo 40 % pacientů. Žádný z pacientů nehlásil zhoršení příznaků CHOPN a hodnota FEV1 nebyla metoprololem změněna.

Ve studii u 27 pacientů s chronickým srdečním selháním a CHOPN Hawkins et al, 2009 (20) podávali placebo nebo **bisoprolol**, jehož dávka byla během 4 měsíců vytitrována do maximální tolerované dávky. Bylo zjištěno určité snížení FEV1 oproti placebo, ale reverzibilita obstrukce působením inhalačního β_2 -agonisty zůstala zachována, počet exacerbací CHOPN se mezi oběma skupinami nelišil a bisoprolol negativně neovlivnil žádné příznaky CHOPN ani kvalitu života pacientů.

Ve studii u 51 pacientů se srdečním selháním, z nichž 35 mělo současně CHOPN, Jabbour et al, 2010 (21) postupně podávali vždy po dobu 6 týdnů **metoprolol sukcinát**, **bisoprolol** a **karvedilol**. Změna typu BB byla dobře tolerována, FEV1 bylo poněkud nižší u karvedilolu, rozdíl byl statisticky významný oproti bisoprololu, avšak nikoli oproti metoprololu. Expirační dušnost byla hlášena jediným pacientem, a to při přechodu z metoprololu na karvedilol.

Ve studii u 63 pacientů průměrného věku 73 let s chronickým srdečním selháním (EF pod 40 %, NYHA bylo nejčastěji II nebo III) a CHOPN (nejčastěji středního, méně často těžkého stupně) Lainscak et al, 2011 (22) nasadili kardiaselektivní **bisoprolol** (n = 32) nebo neselektivní **karvedilol** (n = 31). Dávka BB byla každé 2 až 4 týdny zdvojnásobena, pokud to pacient toleroval. Po dosažení cílové dávky následovala 4–6 týdnů dlouhá udržovací fáze studie. Průměrná dosažená dávka činila u bisoprololu 6,4 mg denně a karvedilolu 47 mg denně. Cílová dávka byla dosažena u 56 % pacientů s bisoprololem a pouze u 42 % s karvedilolem. Nežádoucí účinky byly zpravidla

malé intenzity a přechodného charakteru, hlásilo je 19 % pacientů s bisoprololem a 42 % s karvedilolem (p = 0,045). Testovaný lék musel být během studie vysazen 3 pacientů s bisoprololem a u 5 s karvedilolem, kde u 2 pacientů byl vysazen pro respirační nežádoucí účinky. Během podávání BB u bisoprololu došlo ke zvýšení FEV1, u karvedilolu FEV1 nebyla změněna.

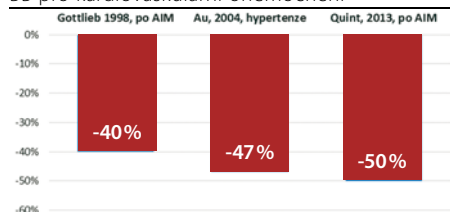
Critchley et al, 2013 (23) provedli observační studii zkoumající toleranci **nebivololu** s 36 pacienty se srdečním selháním a zároveň astmatem (n = 13) a s CHOPN (n = 23). Léčba byla zpravidla dobře tolerována, cílovou dávku 10 mg nebivololu denně tolerovalo 72 % pacientů. Statisticky významné snížení FEV1 bylo zjištěno pouze u pacientů s CHOPN se středně velkou reverzibilitou obstrukce (n = 4) a u pacientů s vysokou variabilitou PEF (alespoň 2 x týdně zhoršení PEF o 15 % a více).

Studie prokazují dobrou subjektivní tolerabilitu BB u pacientů s CHOPN, na rozdíl od kardiaselektivních BB je karvedilol poněkud hůře snášen a snižuje FEV1. Nebivolol tolerovali i vybraní pacienti s astmatem.

Co o léčbě BB u CHOPN říkají tuzemské doporučené postupy?

Kardiologická společnost, respektive autorský kolektiv pod vedením prof. Špinara, prof. Vítovce a prof. Hradce (24) u srdečního selhání doporučuje respektovat absolutní kontraindikace BB, jako jsou astma bronchiale a těžké formy CHOPN. U relativních kontraindikací, jako jsou např. lehčí formy CHOPN, se doporučuje vždy zvážit riziko a prospěch podání BB, a před zahájením léčby provést spirometrické vyšetření s následným otestováním BB. Podobně u ICHS Želízko et al, 2014 (25) uvádějí jako kontraindikaci astma a doporučují opatrnost u CHOPN: Pacientům s ICHS mohou být podávány kardiaselektivní BB, ale pouze v tom případě, když pacient vystačí s léčbou inhalačními steroidy a dlouhodobě působícími beta-agonisty. Z toho lze usoudit, že pacientům, kteří si musí pomá-

Graf 2. Nižší mortalita pacientů s CHOPN léčenými BB pro kardiovaskulární onemocnění



hat krátkodobými beta-mimetiky, kardiologická společnost nedoporučuje podávat ani kardio-selektivní BB. Bohužel není jasné, jak časté podávání krátkodobých beta-agonistů by mělo být považováno za významné natolik, aby BB nesměly být podány. Při stabilní angině pectoris Hradec J et al, 2010 (26) uvádějí, že u kombinaci s CHOPN je možno podávat vysoce kardioselektivní bisoprolol či betaxolol, nebo celiprolol s β_2 -mimetickým účinkem. Dnes by zřejmě byl do tohoto výčtu zařazen i nebivolol. V doporučeném postupu **Společnosti pro hypertenzi** autorů Filipovský et al, 2012 (27) je lakonicky uvedeno, že u hypertenze astma bronchiale představuje absolutní kontraindikaci a CHOPN kontraindikaci relativní.

Česká pneumologická a ftizeologická společnost (ČPFS), respektive autoři Koblížek V et al, 2013 (28) jsou při doporučování BB u CHOPN důslednější. Uvádějí, že kromě terapie samotné **CHOPN** je třeba u VŠECH pacientů myslet na efektivní léčebnou intervenci komorbidit. Ischemická choroba srdeční, síňová fibrilace, srdeční selhávání a arteriální hypertenze mohou být BB léčeny, a to s výhodou beta-1 selektivními. Léčbu BB autoři považují za přínosnou nejen pro osoby s ischemickou chorobou srdeční či se srdečním selháváním, ale i pro ostatní nemocné s CHOPN. Naopak u astmatu ČPFS (29) uvádí, že u chronické ICHS by měl být místo BB podáván ivabradin a varuje před podáváním i vysoce selektivních BB u hypertenze včetně BB ve formě očních kapek. **U astmatiků** s kardiomyopatií nebo u stavů po AIM zdůrazňuje ČPFS snahu o minimalizaci dávek BB a upřednostňování vysoce kardioselektivních BB. Při neuspokojivé kompenzaci astmatu je nezbytné pátrat po příčinách, mezi něž patří i podávání BB. Přehled doporučení českých společností podává tabulka 3.

Zahraniční doporučené postupy s celosvětovou platností

Astma bronchiale, doporučený postup GINA (30)

GINA je zkratka pro organizaci Globální iniciativa pro astma. Byla založena v roce 1993 jako

nezávislá organizace ve spolupráci s Národním institutem pro zdraví v USA a WHO. Jedním z cílů této organizace je zlepšit léčbu astmatu a snížit morbiditu i mortalitu na astma. Za tímto účelem GINA vydává řadu důležitých dokumentů, z nichž nejznámější jsou celosvětově uznávané doporučené postupy, které jsou sestavovány předními odborníky a které jsou pravidelně aktualizovány. V posledním vydání z května 2014 jsou BB zmíněny v těchto souvislostech:

Stupňovitý přístup k úpravě léčby astmatu: Pokud u pacienta i po 2 – 3 měsících léčby přetrvávají symptomy a/nebo se vyskytují exacerbace, je třeba vyhodnotit vliv jiných současně užívaných léků, jako jsou např. BB nebo NSA, a upravit či ukončit jejich podávání.

Nefarmakologické intervence: Pokud možno se vyhýbat lékům, které by mohly astma zhoršovat. Individuálně je třeba rozhodovat o léčbě BB jak v perorální formě, tak i ve formě očních kapek. Podávání BB je možno zahájit pouze pod dohledem příslušného specialisty. Kardioselektivní BB nejsou kontraindikovány, jsou-li podávány z důvodů stavu po akutní koronární příhodě, avšak vždy by mělo být provedeno individuální vyhodnocení přínosů a rizik.

CHOPN, doporučený postup GOLD (31)

GOLD je zkratka pro organizaci Globální iniciativa pro chronickou obstrukční chorobu plic. Byla založena v roce 1997 jako nezávislá organizace ve spolupráci s Národním institutem pro zdraví v USA a WHO. Podobně jako GINA usiluje kromě jiného o zlepšení léčby a snížení morbidit a mortality pacientů s CHOPN a vydává celosvětově uznávané doporučené postupy. Následující informace jsou převzaty z posledního vydání z roku 2015, kde je pacientům léčeným zároveň pro CHOPN a pro další přidružená onemocnění věnována celá kapitola 6. Nejvíce prostoru bylo věnováno pacientům léčeným zároveň pro CHOPN a pro kardiovaskulární onemocnění.

ICHS: Autoři upozorňují, že ICHS se u pacientů s CHOPN vyskytuje velmi často a že její příznaky bývají přehlíženy nebo přičítány plicnímu onemocnění. ICHS se má léčit i u pacientů s CHOPN podle doporučených postupů pro příslušný typ postižení, a to včetně podávání BB, jejichž indikace jsou stejné jako u pacientů bez CHOPN, ať z důvodů léčby anginy pectoris nebo z důvodů stavu po akutním infarktu myokardu. Užitek z podání BB je vyšší než jejich potenciální riziko, a to i u pacientů se závažným stupněm CHOPN.

Srdeční selhání a CHOPN: Zhruba 30 % pacientů se stabilní CHOPN trpí i určitým stupněm srdečního selhání, příznaky obou chorob jsou podobné a jedna nemoc může maskovat příznaky nemoci druhé. Snížení FEV1 je silným prediktorem zvýšené mortality u srdečního selhání. Srdeční selhání u pacientů s CHOPN má být léčeno stejně jako u pacientů bez CHOPN podle platných doporučení. Podávání selektivních BB má výrazný pozitivní vliv na přežívání pacientů a je u pacientů s CHOPN a srdečním selháním považováno za bezpečné. Bisoprolol i karvedilol jsou dobře tolerovány, ale karvedilol má vyšší negativní vliv na hodnoty plicních funkcí než bisoprolol. Užitek BB zcela zřetelně převažuje nad jejich potenciálními riziky.

Hypertenze by u pacientů s CHOPN měla být též léčena podle platných doporučených postupů jako u jiných pacientů, ale je třeba zdůraznit, že postavení BB v léčebném algoritmu bylo z předních pozic přesunuto na méně významné místo. Toto samozřejmě platí i pro pacienty s CHOPN.

Pro praxi je důležité i to, že u pacientů s CHOPN se léčba kardiovaskulárních onemocnění v zásadě též neliší od postupů u jiných pacientů. Při nestabilní angině pectoris je moudré vyhýbat se obzvláště vysokým dávkám inalačních beta-mimetik, i když důkazy pro takové tvrzení neexistují. U pacientů se srdečním selháním léčených současně beta-mimetiky byla pozorována vyšší mortalita, což vyžaduje pečlivé sledování takových nemocných. U fibrilace síní by mohla beta-mimetika poněkud ztížit kontrolu srdečního rytmu.

Pohled výrobců léčiv na předepisování BB astmatikům a pacientům s CHOPN

Pro předepisující lékaře jsou závazné informace, které výrobci zveřejňují v Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Tyto texty jsou volně dostupné na webových stránkách SÚKL (32), v databázi léčiv lékař vyhledá příslušný léčivý přípravek a SPC zobrazí. Jedna z klíčových částí SPC je bod 4.3 kontraindikace. Někteří výrobci selektivních BB jako **kontraindikaci** uvádí astma bronchiale jakéhokoli stupně, a to i v anamnéze, např. u přípravku Tenoloc (celiprolol), kdežto o CHOPN se dotýčný výrobce celiprololu vůbec nezmiňuje ani v části 4. 4. zvláštní upozornění. Většina výrobců však považuje za kontraindikaci BB pouze astma těžkého stupně nebo astma dekompenzované. CHOPN bývá považována za kontraindikaci u konkrétního BB pouze v případě,

Tabulka 3. Přehled doporučení českých odborných společností týkajících se BB u pacientů s astmatem a CHOPN

Odkaz	Odborná společnost	Doporučený postup	Astma	CHOPN
Špinar et al. (25)	Česká kardiologická společnost	srdeční selhání, 2011	respektovat absolutní kontraindikace	u těžkých forem kontraindikovány
Želízko et al. (26)	Česká kardiologická společnost	stabilní ICHS, 2013	kontraindikace	u určitých pacientů lze podávat kardioselektivní BB
Hradec et al. (27)	Česká kardiologická společnost	stabilní angina pectoris, 2010	kontraindikace	není absolutní kontraindikace, je možno užít vysoce kardioselektivní BB
Filipovský et al. (28)	Česká společnost pro hypertenzi	arteriální hypertenze 2012	absolutní kontraindikace	relativní kontraindikace
Koblížek et al. (29)	Česká pneumologická a ftizeologická společnost	stabilní CHOPN	-	u ICHS, síňová fibrilace, srdeční selhávání a arteriální hypertenze se mohou léčit BB, nejlépe selektivními
ČPFS (30)	Česká pneumologická a ftizeologická společnost	astma bronchiale	u kardiomyopatií a stavů po AIM minimalizovat dávky, užívat vysoce selektivní BB, u hypertenze kontraindikace všech BB	-

že jde o těžký stupeň nebo o dekompenzaci CHOPN. **Zvláštní upozornění** je další důležitou součástí SPC (bod 4.4). Také tyto texty se připravují od přípravku různí, zpravidla výrobci doporučují provést funkční vyšetření plic před a po zahájení léčby BB a začínat s co možná nejnížší dávkou BB. Během astmatického záchvatu mají být užity bronchodilatační látky typu beta2-agonistů. Zvláštní pozornost má být věnována pacientům s CHOPN, kteří mají tendenci k bronchospazmu. Škoda jen, že takové přínosné informace nejsou sjednoceny ani pro léčivé přípravky obsahující tutéž léčivou látku.

Závěr

U pacientů s CHOPN je zřejmé, že kardioselektivní BB by měly být indikovány pacientům podávány častěji, než bylo dosud obvyklé. Podobně jako ve výše uvedených studiích je třeba znát funkční vyšetření plic, začínat malými dávkami BB a tyto postupně zvyšovat podle tolerance pacienta i podle výsledků FEV1 a PEF. U astmatu je situace rozdílná, u řady pacientů BB nebudou vhodné vůbec a u ostatních je třeba značné opatrnosti. V každém případě je záhodno plnit pokyny příslušného výrobce a nepředepisovat přípravek kontraindikovaný. Self et al, 2003 (33) a také 2012 (34) v přehledovém článku radí, že léčba BB by měla být zahájena pouze u stabilizovaných pacientů za pečlivého monitorování stavu a při řádné spolupráci poučeného pacienta. Vždy by měl být podepsán informovaný souhlas a pacientovi by měl být vydán tištěný letáček s krizovým plánem, co dělat při exacerbaci, pacient musí mít k dispozici krátkodobé inhalační beta-mimetikum. Nikdy by se neměl lékař pokoušet o takovou léčbu u pacientů se závažným perzistujícím astmatem. Nízké dávky BB by mohly být zkusmo podány u mírného intermitentního nebo dobře kontrolovaného mírného perzistentního astmatu, způsob zahájení podávání

BB a jejich následné titrace je možno převzít z výše zmíněné práce Critchley et al, 2013 (24), kterou lze za symbolický poplatek objednat v Národní lékařské knihovně v plném znění. Jak v případě CHOPN, tak i astmatu je spolupráce praktických lékařů se specialisty a specialistů navzájem základem úspěšnosti co možná nejvíce účinné a bezpečné péče o pacienta.

Literatura

1. 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: 335–340.
2. Chen J, Radford MJ, Wang Y, et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Am Cardiol* 2001; 37: 1950–1956.
3. Egred M, Shaw S, Mohammad B, et al. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Q J Med* 2005; 98: 493–497.
4. Stephan MS, Bannuru RR, Lessard D, et al. The impact of COPD on management and outcomes of patients hospitalized with acute myocardial infarction. A 10-year retrospective observational study. *CHEST* 2012; 141: 1441–1448.
5. Prokeš M, Suchopár J. Otazníky kolem beta-blokátorů: diabetes mellitus, hypoglykémie a dyslipidémie. *Medicina po promoci* 2015; v tisku.
6. Williams IP, Millard FJC. Severe asthma after inadvertent ingestion of oxprenolol. *Thorax* 1980; 35: 160.
7. Raine JM, Palazzo MG, Kerr JH, Sleight P. Near-fatal bronchospasm after oral nandrolol in a young asthmatic and response to ventilation with halothane. *Br Med J* 1981; 282: 548–549.
8. Harries AD. Beta-blockade in asthma. *Br Med J* 1981; 282: 1321.
9. Nelson WL, Fraunfelder FT, Sills JM, et al. Adverse respiratory and cardiovascular events attributed to timolol ophthalmic solution, 1978–1985. *Am J Ophthalmol* 1986; 102: 606–611.
10. Odeh M, Oliven A, Bassan H. *J Fam Pract* 1991; 32: 97–98.
11. Formgren H. The effect of metoprolol and practolol on lung function and blood pressure in hypertensive asthmatics. *Br J Clin Pharmacol* 1976; 3: 1007–1014.
12. Krauss S, Spitz E, Krauss A, et al. Treatment of hypertension in mild asthmatic patients with atenolol. *Angiology* 1984; 35: 773–778.
13. Van Zyl, Jennings AA, Bateman ED, Opie LH. Comparison of respiratory effects of two cardioselective beta-blockers, celiprolol and atenolol, in asthmatics with mild to moderate hypertension. *Chest*, 1989; 95: 209–213.

14. 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: 1290–1295.

15. Shaw SM, Hasleton J, Williams SG. β -blocker use in heart failure patients with airways disease. *Clin Cardiol* 2009; 32: 393–396.

16. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 489–497.

17. Quint JK, Herrett E, Bhaskaran K, et al. Effect of β -blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic healthcare records. *Br Med J* 2013; 347: f6650. doi: 10.1136/bmj.f6650, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3898388/pdf/bmj.f6650.pdf>.

18. Au DH, Bryson SL, Fan VS, et al. Beta-blockers as single-agent therapy for hypertension and the risk of mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2004; 117: 925–931.

19. Camsari A, Arikan S, Avan C, et al. Metoprolol, a beta-1 selective blocker, can be used safely in coronary artery disease patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Vessels* 2003; 18: 188–192.

20. 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: 684–690.

21. Jabbour A, MacDonald PS, Keogh AM, et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomised crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1780–1787.

22. Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, et al. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Respir Med* 2011; 105(Suppl 1): S44–49.

23. Critchley WR, Al-Shehly B, Sekar B, et al. Specialist initiation and monitoring of beta blockers in patients with chronic heart failure and concomitant obstructive airways disease. *Int J Cardiol* 2013; 167(5): 2361–2363.

24. Špinar J, Vitovec J, Hradec J, et al. Doporučený postup České kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání, 2011. *Cor Vasa* 2011. DOI: 10.1016/j.crvasa.2012.03.002, http://www.kardio-cz.cz/resources/upload/data/475_161-182.pdf.

25. Želízko M, Toušek F, Skalická H. Souhrn doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu stabilní ischemické choroby srdeční – 2013. Připraven Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2014. DOI: 10.1016/j.crvasa.2014.02.006 http://www.kardio-cz.cz/resources/upload/data/663_313-328.pdf.

26. Hradec J, Bultas J, Želízko M. Stabilní angina pectoris. Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti. *Cor Vasa* 2010; 52(9): 543–561.

27. Filipovský J, Widimský jr. J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. <http://www.prolekare.cz/pdf?id=39033>.

28. Koblížek V, Chlumský J, Zindr V, et al. Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN:

29. <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>, vstup únor 2015.

30. Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP: Doporučený postup diagnostiky a léčby astmatu České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP. <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>, vstup únor 2015.

31. Doporučený postup Global Initiative for Asthma Management and Prevention, 2014: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf.

32. GOLD Report 2015: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf.

33. Databáze léků SÚKL, <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.

34. Self T, Soberman JE, Bubla JM, et al. Cardioselective beta-blockers in patients with asthma and concomitant heart failure or history of myocardial infarction: When do benefits outweigh risk? *Journal of Asthma* 2003; 40: 839–845.

35. Self TH, Wallace JL, Soberman J. Cardioselective beta-blocker treatment of hypertension in patients with asthma: When do benefits outweigh risks? *Journal of Asthma*, 2012; 49: 947–951.

Článek přijat redakcí: 4. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 13. 3. 2015

MUDr. Michal Prokeš

Infopharm a. s.

Hvoždanská 2053/3, 148 01 Praha 4

prokes@drugagency.cz
