

Problematika léčby chronické obstrukční plicní nemoci a srdečního selhání s ohledem na anticholinergika

Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC | I. interní kardiologická klinika Masarykovy univerzity a FN u sv. Anny, Brno

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) a chronické srdeční selhání (CHSS) jsou dva běžné stavy, se kterými se setkáváme v klinické praxi: udává se přibližně 5% výskyt nemocných s CHOPN a kolem 3% výskytu CHSS v běžné populaci,^{1,2} nehledě na používání tabáku jako známého rizikového faktoru. U absolutní většiny pacientů s CHOPN a CHSS je kouření hlavní příčinou souběžného rozvoje těchto chorob. V léčbě CHOPN se jako základní léky užívají bronchodilatancia a kortikosteroidy.³ U CHSS jsou to léky blokující systém renin-angiotenzin-aldosteron, β -blokátory, diuretika a digoxin.⁴ Oba léčebné postupy mají u těchto nemocných značné limitace. Především musíme pečlivě zvážit podávání β -mimetik u nemocných s CHSS, kteří mají zároveň CHOPN, protože je známo, že tato vysoce efektivní symptomatická bronchodilatační léčba poněkud zhoršuje prognózu nemocných s CHSS; jednak zvyšuje nebezpečí maligních arytmií, jednak snižuje denzitu β_2 -receptorů v srdečním svalu.⁵⁻⁷ Proto při jejich podávání musí lékař co nejpečlivěji zvážit poměr rizika vůči prospěchu. Naopak β -blokátory u nemocných s CHSS sice výrazně zlepšují jejich prognózu, ale na druhé straně mohou zhoršit bronchiální obstrukci. Pouze v případě lehčích forem CHOPN je možno jejich podávání v nízkých dávkách tolerovat, za nutné kontroly spirometrických parametrů.⁸

Jako velmi vhodná bronchodilatancia pro nemocné s CHOPN, kteří mají zároveň CHSS, se jeví anticholinergika. Působí blokádu muskarinových receptorů s následnou bronchodilatací. Jedním z výhodných anticholinergik na trhu je tiotropium bromid v inhalační formě, který působí jako selektivní, kompetitivní, reverzibilní antagonist cholinergních receptorů M_1 a M_3 s dlouhodobým působením po dobu 24 hodin. Mnoha studiemi bylo prokázáno, že zlepšuje funkci plic, dušnost, kvalitu života, snižuje počet exacerbací a snižuje plicní hyperinflaci. Následně zlepší ponáhovou dušnost a zvýší toleranci tělesné zátěže. Bližší farmakologické údaje jsou uvedeny v přehledných článcích

Kašáka, Pauka a Vondry.⁹⁻¹¹ Účinnost a bezpečnost tiotropia byla prokázána souborem klinických studií, jichž se zúčastnilo více než 10 000 pacientů.¹⁷ Navíc v současné době končí 4letá studie UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium), která zkoumá vliv dlouhodobé terapie tiotropia na pokles plicních funkcí, kvalitu života, exacerbace a s nimi související hospitalizace a mortalitu.

Nejsou zatím cílená data o použití tiotropia u nemocných se srdečním selháním. Pouze Kato a spol.¹² publikovali případ staršího nemocného s CHOPN komplikovanou chronickým srdečním selháním, které bylo dlouhodobě stabilizováno léčbou inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu a kličkovým diuretikem. Jak bývá zvykem (bohužel ne vždy opodstatněným), nedostával β -blokátor z obavy možného zhoršení bronchiální obstrukce, i když tato obava není při opatrném dávkování a sledování nemocného na místě.¹² Nemocný byl přijat k hospitalizaci pro námahovou dušnost. Při kompletním vyšetření byl zjištěn stabilizovaný stav srdečního selhání s poruchou jak diastolické, tak systolické funkce, s vyššími hodnotami natriuretického peptidu (BNP), které však byly dlouhodobě neměnné. Při spirometrickém vyšetření byla výrazně snížena FEV₁ na 42 %. Byla zahájena léčba inhalačním tiotropiem v dávce 18 μ g/denně. Po měsíci léčby došlo ke zlepšení jak subjektivního stavu, tak i některých ukazatelů srdeční funkce. Autoři to vysvětlují tím, že aplikace tiotropia potlačuje aktivaci sympatického autonomního nervového systému, což je prokázáno snížením plazmatické hladiny noradrenalinu a BNP, zlepšením negativního intrathorakálního tlaku a dále i pravděpodobnou eliminací nebo redukcí chronické únavy dýchacích svalů, která může výrazně zhoršovat i stav srdečního selhání.¹⁴ Zvýšená sympatická aktivita doložená zvýšenou plazmatickou hladinou noradrenalinu byla detekována u pacientů s CHOPN a má vliv na symptomy srdečního selhání, protože sympatická aktivace je pro její patofyziologii

škodlivá, neboť použití agonistického bronchodilatátoru může být nepříznivé pro vývoj ICHS, i když dojde ke zlepšení CHOPN, a na druhé straně, jak již bylo uvedeno, je zde důvod k opatrnému podávání β -blokátorů.¹⁵ CHOPN vede k poruchám výměny krevních plynů s následnou aktivací sympatiku stimulací chemosenzitivních tělísek v karotidách. Léčba mírné a středně těžké CHOPN podáním bronchodilatačních léků zlepšuje respirační funkce a toleranci zátěže, ale nezlepšuje poruchy ve výměně plynů při absenci kyslíkové terapie.^{16,17} V těchto případech inhalace tiotropia snižuje obstrukci dýchacích cest a potlačí aktivaci sympatiku jak zlepšením negativního intrathorakálního tlaku, tak trvalé únavy respiračních svalů. Léčba CHOPN inhalací tiotropia, inhibitoru muskarinových receptorů, měla za následek zlepšení jednak CHOPN, jednak CHSS, což se odrazilo v poklesu BNP i poklesu plazmatické koncentrace sérového noradrenalinu. Protože zvýšené plazmatické koncentrace BNP nebo NT pro BNP jsou spojeny se zhoršenou prognózou pacientů se srdečním selháním,¹⁸ tiotropium by mohlo modifikovat nemocnost i úmrtnost pacientů s těmito dvěma onemocněními. Z těchto důvodů by bylo třeba v dalších klinických studiích se zaměřit na tuto skupinu nemocných a srovnat jednotlivá bronchodilatační s jejich vlivem na kardiovaskulární systém.

Z několika publikovaných studií je zřejmé, že expirační objem u CHOPN zvyšuje intrathorakální tlak a snižuje gradient pro venózní návrat, čímž snižuje velikost předtížení (preload) s následným poklesem srdečního výdeje. Navíc výrazná hyperinflace spojená s CHOPN může redukovat rychlost a objem plnění levé komory z důvodů kompetice o intrathorakální prostor. Možný primární mechanismus zlepšení srdeční funkce po bronchodilatační léčbě tedy sestává z redukované obstrukce, zlepšení gradientu pro venózní návrat a mírné deflace způsobující zlepšení srdečního plněního tlaku. Navíc výrazná hyperinflace spojená s CHOPN může redukovat rychlost a objem plnění levé komory kvůli kompetici o intrathorakální prostor.^{19,20} Tyto dva mechanismy samy o sobě mohou být zodpovědné za tendenci k výraznější odpovědi tepové frekvence u pacientů s těžšími formami CHOPN za účelem udržení minutového srdečního výdeje během tělesné zátěže, což může také přispívat ke

zvýšené neurohormonální aktivaci. Navíc neefektivní inspirační tlak generovaný bránicí může snižovat přínos pumpy dýchacích svalů na venózní návrat. Plicní hypertenze, která se u těchto nemocných objevuje, je jak postkapilární – pasivní (u CHSS), tak prekapilární – hypoxemická (z důvodů CHOPN). Vyznačuje se zvýšením plicních tlaků způsobených zpětným přenosem tlaku ze selhávajícího levého srdce a dále také reaktivní komponentou způsobenou lehkou arteriální a podstatnější venózní hypoxií. Olson a spol. předpokládají, že primárním mechanismem zlepšení hemodynamického stavu u těchto pacientů je farmakologické snížení obstrukce vyvolané tiotropiem. Následný zlepšený gradient pro žilní návrat a mírná deflace zlepšují srdeční plnění tlaky. Toto zlepšení srdeční funkce by mělo mít za následek menší kongesci a redukovanou neurohormonální stimulaci. Je také možné, že zablokování M_3 -receptorů v srdci může mít za následek mírné zvýšení kontraktility srdce a v závislosti na stavu endotelální funkce relaxaci hladkého svalstva plicních cév.^{20–23}

Důsledky dechové obstrukce na činnost srdce budou také mnohem významnější během aktivit, kdy narůstá expirační objem a objevuje se dynamická hyperinflace.²³

Alterace skeletálního svalstva u pacientů s CHOPN zahrnuje pokles svalové síly s redukovanou plochou na příčném řezu, změnu vláken s atrofií oxidačních vláken typu I a relativní nárůst glykolytických vláken typu II a IIb, spojený se zvýšenou glykolytickou a sníženou oxidační enzymatickou aktivitou.¹⁵ Svalová atrofie přispívá k únavě respiračních svalů, která způsobuje, že pacienti s chronickým srdečním selháním přestanou cvičit, i když nevyužili celou srdeční rezervu.²² Kromě zlepšení dechové obstrukce inhalací tiotropia a redukce trvalé únavy respiračních svalů může hrát roli v supresi neurohormonální aktivace za podmínek CHOPN a CHSS, zvláště u starších pacientů. Zdali tato skutečnost bude mít i dopad na snížení kardiovaskulární mortality, bude muset být prokázáno prospektivními, dvojité slepými studiemi u nemocných, kteří mají zároveň chronickou obstrukční plicní nemoc a chronické srdeční selhání.

Práce vznikla v rámci Výzkumného záměru MŠMT – MSM 0021622402.

Literatura

- Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:269–80.
- Jessup M, Brozena S. Medical progress: heart failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007–18.
- Světová iniciativa o CHOPN. Praha: Vltavín, 2007, str.160.
- Špinar J, Hradec J, Meluzin J a spol. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. *ČKS* 2006; *Cor Vasa* 2007;49: K5–34.
- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004;125:2309–21.
- Martin RM, Dunn NR, Freemantle SN, et al. Risk of nonfatal cardiac failure and ischaemic heart disease with long acting beta 2 agonists. *Thorax* 1998;53:558–62.
- Au DH, Udris EM, Fan VS, et al. Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists among patients with known left ventricular systolic dysfunction. *Chest* 2003;123:1964–9.
- Shelton RJ, Rigby AS, Cleland JG, et al. Effect of a community heart failure clinic on uptake of beta blockers by patients with obstructive airways disease and heart failure. *Heart* 2006; 92:331–6.
- Kašák V. Tiotropium a jeho místo v léčbě stabilizované chronické obstrukční plicní nemoci. *Farmakoterapie* 2005;1:7–10.
- Pauk N. Strategie moderní léčby chronické obstrukční plicní nemoci. *Farmakoterapie* 2005;1:67–75.
- Vondra V. Bronchodilatační v terapii chronické obstrukční plicní nemoci a bronchiálního astmatu – I. část: Anticholinergika. *Remedia* 1998;8:279–87.
- Kato M, Komamura K, Kitakaze M. Tiotropium, a novel muscarinic M_3 receptor antagonist, improved symptoms of chronic obstructive pulmonary disease complicated by chronic heart failure. *Circ J* 2006;70:1658–60.
- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002;137:715–25.
- Gosker HR, Wouters EF, van der Vusse GJ, et al. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1033–47.
- Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:171–80.
- Sin DD, McAlister FA, Man SF, et al. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA* 2003;290:2301–12.
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, et al. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 2006;61:854–62.
- Špinarová L, Vítovec J. Neurohumoral changes in chronic heart failure. *Biomed Pap* 2007;151:201–7.
- Katragadda S, Xie A, Puleo D, et al. Neural mechanism of the pressor response to obstructive and nonobstructive apnea. *J Appl Physiol* 1997;83:2048–54.
- Olson TP, Beck KC, Johnson JB, et al. Competition for intrathoracic space reduces lung capacity in patients with chronic heart failure: a radiographic study. *Chest* 2006;130:64–71.
- Olson TP, Johnson BD. Letter to the editor. *Circ J* 2007; 71:802–3.
- Gosker HR, Wouters EF, van der Vusse GJ, et al. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1033–47.
- Norel X, Walch L, Costantino M, et al. M_1 and M_3 muscarinic receptors in human pulmonary arteries. *Br J Pharmacol* 1996;119:149–57.