

ZKUŠENOSTI S PODÁNÍM ULTRAKRÁTCE PŮSOBÍCÍHO BETA-BLOKÁTORU ESMOLOLU U NEMOCNÝCH S KONTRAINDIKACÍ BETA-BLOKÁTORŮ

Tomáš Janota, Jan Malík, Jan Šimek, Jaromír Hradec

III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Beta-blokátory mají řadu příznivých účinků, jako je snížení metabolických nároků srdce, zlepšené plnění levé komory, zvýšení subendokardiálního prokrvení, snížení arteriálního tlaku, antiarytmické vlastnosti či zvýšení ejekční frakce při dlouhodobém užívání u nemocných se srdečním selháním. Beta-blokátory mají ale i své nežádoucí účinky omezující jejich použitelnost. Za absolutní kontraindikaci jejich podání jsou považovány bradyarytmie a šokové stavy. Podávání při bronchospastických stavech a při těžkém srdečním selhání se nedoporučuje. Podle našich zkušeností ale mohou být beta-blokátory ve všech těchto situacích nejen tolerované, ale i zásadně přínosné. Naši zkušenost dokumentujeme vybranými kazuistikami.

Klíčová slova: beta-blokátory, kontraindikace podání, esmolol.

EXPERIENCE WITH ADMINISTRATION OF ULTRASHORT-ACTING BETA-BLOCKER ESMOLOL TO PATIENTS WITH CONTRAINDICATION FOR BETA-BLOCKER USE

Beta-blockers have several favourable effects like decreased metabolic demands of the heart, improved left ventricular filling, increased subendocardial perfusion, blood pressure lowering, antiarrhythmic effect, and increased ejection fraction in patients with heart failure during long-term administration. On the other side, beta-blockers have also some adverse effects limiting their applicability. Bradyarrhythmias and shock are supposed to be absolute contraindications for their administration. Use of beta-blockers is not recommended in patients with bronchospasm as well as in patients with severe heart failure. According to our experience beta-blockers could be not only well tolerated but even beneficial in all the above listed situations. Our experience is documented by selected case reports.

Key words: beta-blockers, contraindications for their use, esmolol.

Interv Akut Kardiol 2004;3:89–91

Úvod

Beta-blokátory byly objeveny v roce 1960. Od roku 1965 bylo postupně uvedeno na trh velké množství beta-blokátorů s různými specifickými vlastnostmi a účinky. Stále se také rozšiřuje indikační spektrum jejich použití. Beta-blokátory jsou využívány v léčbě arteriální hypertenze, srdečního selhání, arytmií, tyreotoxikózy, mitrální stenózy, hypertrofické obstrukční kardiomyopatie, funkčních cirkulačních poruch, ale i poruch vegetativní neuroregulace, portální hypertenze, esenciálního tremoru, parkinsonizmu, migrény, psychosomatických poruch, úzkosti, psychického stresu či glaukomu. Mezi nejběžnější indikace nadále patří především různé projevy ischemické choroby srdeční včetně nestabilních stavů, jako je akutní infarkt myokardu. Podání beta-blokátorů v prvních šesti hodinách akutního infarktu myokardu snižuje mortalitu o 13–19 %. Zpomalení srdeční frekvence je jistě nejdůležitějším mechanismem příznivého působení beta-blokátorů. Snížení srdeční frekvence o 15 tepů/min. vede k redukci velikosti infarktu až 30 %⁽²⁾. Přesto nejsou podány vždy, kdy jsou indikovány. Častým důvodem

nepodání beta-blokátorů u akutních koronárních syndromů i jiných nestabilních stavů spojených s tachykardií je obava z hypotenze či bradykardie. Bradyarytmie a šokové stavy jsou považovány za absolutní kontraindikaci podání beta-blokátorů. Nedoporučuje se podávání při těžkém srdečním selhání a při bronchospastických stavech. Obava z bronchokonstrikce v důsledku blokady β_2 receptorů je nejčastějším důvodem jejich nepodání. Z podávání beta-blokátorů ale profitují nejvíce při i po akutním infarktu myokardu nejrizikovější nemocní s horší funkcí levé komory, vyšším věkem, diabetem mellitem či chronickou bronchopulmonální nemocí. U těchto nemocných může k překonání obav z nežádoucích účinků přispět použití esmololu, ultrakrátce působícího β_1 selektivního blokátoru. Eliminační poločas esmololu je pouhých devět minut a jakýkoliv účinek odeznívá do 20–30 minut. Distribuční poločas je přitom jen dvě minuty a při kontinuální infuzi se účinek projevuje do 6–10 minut. Esmolol je tak předurčen k použití v situacích s potřebou rychlého nástupu a přesné titrovatelnosti účinku. Dávkování je samozřejmě přísně indi-

viduální. Běžně je léčba zahajována bolusem 25–100 mg i. v. (500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ během jedné minuty) následovaným infuzí s rychlostí podání 50–500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Dávka je titrována po 4 až 6 minutách. Přesto, že je esmolol na našem trhu od roku 1994, je nejen jeho využívání, ale i povědomí o jeho existenci mezi českými lékaři velmi malé. Naše zkušenosti s jeho podáním v situacích s řadou kontraindikací či relativních kontraindikací podání dokumentujeme v následujících kazuistikách.

Kazuistika 1

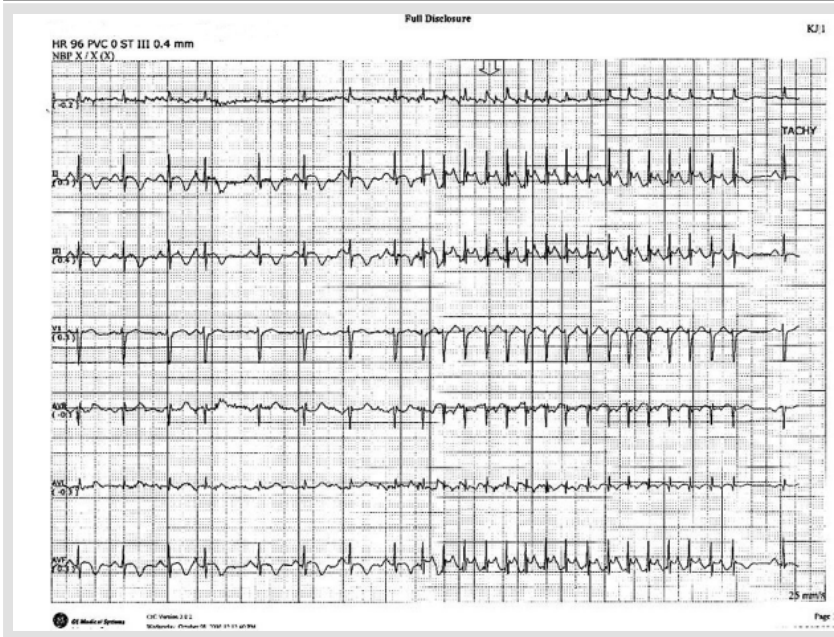
Sedmdesátiletá žena s anamnézou chronické choroby bronchopulmonální, ischemické choroby dolních končetin a s nejistým údajem o chronické fibrilaci síní byla přijata na koronární jednotku pro dušnost zhoršující se deset dnů, s klinickým obrazem asthma mixtum. Při přijetí byl na plicích zjištěn difúzní poslechový nálezh chrápků a pískotů. Na elektrokardiogramu byla potvrzena fibrilace síní s frekvencí komor 140–188/min. Na rentgenovém snímku plic byl popsán obraz počínajícího intersticiálního edému. Výsledek vyšetření krevních plynů a acidobazické rovnováhy

(pH 7,15, pO_2 6,7 kPa, pCO_2 8,36 kPa, saturace O_2 83 %, přebytek bázi -8,6 mmol/l) svědčil pro globální respirační insuficienci. Echokardiograficky byla zjištěna difuzní hypokineza levé komory s ejekční frakcí 45 %. Byla zahájena parenterální léčba furosemidem, digoxinem, nitrátem, aminophyllinem, hydrocortisonem a mukolytikem. Intermitentně byla využívána neinvazivní ventilace. Vzhledem k trvající tachykardii bylo zkoušeno bez velkého efektu podání verapamil i. v. a posléze kontinuální podávání amiodaronu v dávce 1 200 mg/24 hod. Stav nemocné se zlepšil jen velmi pozvolna. Třetí den se při negativní bilanci tekutin 3,5 litru podařilo docílit výrazného ústupu respirační insuficience a acidózy (při ventilaci 6 litrů O_2 nosními brýlemi pH 7,43, pO_2 10,4 kPa, pCO_2 6,1 kPa, saturace O_2 95 %). Krevní tlak ale klesal až k hodnotám 90/50 mmHg a trvala fibrilace síní s frekvencí komor 140–160/min, kterou se nedařilo zpomalit. K lepšímu hodnocení oběhového stavu a optimalizaci léčebného postupu byla provedena pravostranná katetrizace s nálezem poměrně těžké kombinované plicní hypertenze a sníženého srdečního výdeje (centrální žilní tlak 22 mmHg, střední tlak v plicnici 55 mmHg, tlak v zaklínění 25 mmHg, srdeční index 2,0 l/min/m²). Byla vyloučena tyreopatie jako příčina rezistentní tachykardie. Za pravděpodobnou příčinu nepříznivého stavu byla považována tachyarytmie. Byl proto proveden pokus o elektrokardioverzi. Sinusový rytmus byl ale nastolen jen na 20 sekund. Navíc se začal zhoršovat do té doby až překvapivě dobrý psychický stav. Objevila se zmatenost a neklid reagující až na parenterální podávání largactilu. V této obtížně řešitelné situaci byl nakonec vyzkoušen efekt beta-blokátoru esmololu. Nejdříve byl v intervalu 3 minut podán testovací bolus 33 a 66 mg esmololu i. v. Po těchto dávkách nedošlo k žádné příznivé ani nepříznivé změně. Bylo proto zahájeno kontinuální podávání esmololu. Dávka byla titrována na 50 μ g/kg/min. Během 20 minut komorová frekvence při trvající fibrilaci síní klesla na 70–110/min. Centrální žilní tlak se snížil na 20 mmHg, střední tlak v plicnici na 43 mmHg a tlak v zaklínění na 19 mmHg. Po následujícím dalším pokusu o elektrokardioverzi se již podařilo udržet sinusový rytmus s frekvencí 95–100/min. Pokračovali jsme v perorální léčbě amiodaronem, diuretiky, inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu a aminophyllinem. Hodnoty centrálního žilního tlaku (Swanův-Ganzův katétr k hodnocení tlaků v plicnici již nebyl zavedený) se stabilizovaly kolem 12 mmHg, ale trval sklon k hypotenzii. Pro trvající tendenci k tachykardii byla přesto zavedena perorální léčba beta-blokátorem (metoprolol 2x25 mg). Spirometrie provedená až ve fázi relativně uspokojivé oběhové kompenzace ukázala středně těžkou obstrukci (FEV_1 55 %). Léčba proto byla před dimisí s dobrým subjektivním efektem obohacena ještě o inhalační bronchodilatans (Atrovent 3x2 vdechy).

Kazuistika 2

Dalším příkladem úspěšného odvážného využití esmololu bylo onemocnění 75leté ženy s anamnézou chronické bronchopulmonální nemoci s astmatem s cor pulmonale, kachektizací a recentně zjištěnou tyreotoxikózou (volný tyroxin 77 pmol/l). Nemocná byla hospitalizována pro náhlé zhoršení chronické dušnosti při exacerbaci chronické bronchitidy. Při přijetí byla zjištěna sinusová tachykardie 110/min, otoky dolních končetin, hypoproteinémie (albumin 27 g/l), rentgenový obraz lehkého městnání s oboustranným výpotkem a laboratorní obraz globální respirační insuficience (pO_2 6,7 kPa, pCO_2 6,47 kPa, saturace O_2 86 %). Echokardiograficky byla potvrzena diagnóza cor pulmonale se známkami plicní hypertenze. Ejekční frakce levé komory byla 50 %. Nemocná byla léčena antibiotikem (cefotaxim), bronchodilatancii (aminophyllin, Atrovent), mukolytikem a diuretiky (furosemid, spironolakton). Hypoproteinémie byla zmírněna albuminem. Tyreotoxikóza byla léčena propycilem a Lugolovým roztokem. Kortikoterapie (Dexona) byla součástí léčby tyreotoxikózy i astma-

Obrázek 1. Supraventrikulární tachykardie zaznamenaná tři minuty po podání 100 mg esmololu



tu. Pěs tuto terapii progredovala respirační insuficience do stavu vyžadujícího umělou plicní ventilaci ($p\text{CO}_2$ 7,91 kPa, $p\text{O}_2$ 8,1 kPa, saturace O_2 89 %). Koncový inspirační tlak 38 mbar při řízené ventilaci tlumené, relaxované nemocné svědčil pro závažnou bronchiální obstrukci. Pěs umělou ventilaci trvala hyperkapnie. Vysoký srdeční výdej (srdeční index 4,7 l/min/m²) hodnocený termodiluční metodou klesl třetí den hospitalizace na 2,2 l/min/m². Tlak v zaklínění dosáhl hodnoty 25 torrů, centrální žilní tlak 16 torrů. Progredovala sinusová tachykardie (140/min). Za příčinu nepříznivého oběhového stavu byla považována především tyreotoxikóza. V této situaci obvyklé podání beta-blokátorů budilo při těžké bronchokonstrikce obavy. Byla proto stejně jako v první kazuistice nejdříve otestována bezpečnost podání beta-blokátoru. Byl podán intravenózní bolus esmololu 33 a posléze 66 mg. Poté byl esmolol podáván kontinuálně zvyšující se rychlostí až do dávky 53 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Bezprostředně nedošlo k žádné změně ventilačních parametrů. Poklesla ale srdeční frekvence (90/min) a tlak v zaklínění na 12 mmHg. Srdeční index naopak stoupl na 4,0 l/min/m². Terapie beta-blokátorem potom úspěšně pokračovala s využitím metoprololu podávaného do nasogastrální sondy. Nemocnou se podařilo později extubovat a převést kompletně na perorální léčbu. Z nemocnice byla propuštěna až po dvou mě-

sících, především z důvodu pomalého ústupu tyreotoxikózy.

Kazuistika 3

Třiasedmdesátiletý muž byl hospitalizován pro subakutní infarkt myokardu komplikovaný srdečním selháním. Při přijetí se stěžoval sinusový rytmus, fibrilace síní s frekvencí komor až 178/min a junkční rytmem s frekvencí 46/min. Nemocný byl proto nejdřív zajištěn dočasnou kardiostimulací a poté byla vedle obvyklé léčby srdečního selhání zahájena kontinuální intravenózní léčba amiodaronem v dávce až 1 200 mg/24 hodin. Srdeční rytmus se ale stabilizovat nepodařilo. Naopak přetrvávala fibrilace síní s rychlou akcí a srdeční selhání progredovalo do stavu hrozícího potřebou umělé plicní ventilace. Echokardiograficky stanovená ejekční frakce klesla ze 46 na 36 %. Krevní tlak se snížil k hodnotám kolem 95/50 mmHg. Pěs progredující srdeční selhání, za jehož příčinu jsme ale považovali tachyrytmii, jsme se rozhodli zkusit zpomalit srdeční frekvenci beta-blokátorem. Podali jsme nejdřív bolus

100 mg esmololu i. v. a poté jsme titrovali dávku esmololu z 25–50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Již tato malá dávka stačila při trvající fibrilaci síní ke zpomalení komorové frekvence na 90/min. Odezněl sklon k hypotenzii a při pokračující perorální léčbě metoprololem došlo třetí den dokonce k obnově a stabilizaci sinusového rytmu s frekvencí kolem 70/min. Zároveň byla dosažena úprava oběhové kompenzace. Nemocný byl propuštěn z nemocnice 18. den hospitalizace.

Diskuze a závěr

Všem kazuistikám byla společná obtížně ovlivnitelná tachykardie vedoucí k poklesu srdečního výdeje a současná přítomnost kontraindikací či relativních kontraindikací podání beta-blokátorů (hypotenze, intermitentní bradykardie, zhoršující se srdeční selhání i obtížně zvladatelný bronchospastický stav). Díky možnosti použít ultrakrátko působící esmolol jsme se opakovaně odvážili použít beta-blokátor a opakovaně s velmi dobrým efektem. Předkládané případy byly vybrány z víceleté zkušenosti. Podobné vyhrčené situace nejsou běžné ani v naší praxi, ale dokumentují možnosti podávání beta-blokátorů v kritických situacích. Cílem našich kazuistik nebylo vzbudit dojem, že beta-blokátory nemají nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky (hypotenze, bradykardie, bronchospastický stav) a někdy velice překvapivé nežádoucí účinky, jako bylo objevení supraventrikulární tachykardie (obrázek 1) ihned po podání 100 mg esmololu, jsme pozorovali zhruba u dvou nemocných z deseti. Díky krátkému poločasů esmololu ale tyto nežádoucí účinky vždy během několika minut odezněly. Na základě zkušeností s esmololem dnes podáváme i beta-blokátory s delším poločasem účinku, ale nižší cenou, mnohem odvážněji. Nadále ale využíváme poměrně často možnosti otestovat snášenlivost beta-blokátorů bolusem 25–100 mg esmololu. Také otázka ceny je relativní, pokud nám pomůže podání zdánlivě drahého léku zkrátit nákladnou léčbu na oddělení intenzivní péče nebo dokonce vyřešit jinak nezvladatelný stav.

Literatura

1. Borchard U. Klinische Pharmakologie der β -Rezeptorenblocker. Basel. Aesopus-Verlag, 1996: 41.
2. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. Am J Cardiol 1986; 57: 43F–49F.
3. Špinar J, Hradec J, Málek I, Toman J. Doporučení pro léčbu a diagnostiku chronického srdečního selhání. Cor Vas 2001; 43: K123–137.
4. Chen J, Radford MJ, Wang Y, Marciniak TA, Krumholz HM. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. J Am Coll Cardiol. 2001; 37: 1950–1956.