

β受体阻滞药治疗合并慢性阻塞性肺疾病的心血管疾病的安全性和有效性研究进展

罗敏*, 严郁, 徐珽*(四川大学华西医院药剂科, 成都 610041)

中图分类号 R972;969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)42-4007-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.42.27

摘要 目的:了解国内外β受体阻滞药治疗合并慢性阻塞性肺疾病的心血管疾病的安全性和有效性研究进展。方法:通过分析β受体阻滞药在合并慢性阻塞性肺疾病的心血管疾病中应用的障碍,检索、查阅并总结相关安全性和有效性的研究文献。结果:β受体阻滞药应用于合并慢性阻塞性肺疾病的心血管疾病具有一定的安全性与有效性,但研究多集中于国外。结论:需要进行国内合并慢性阻塞性肺疾病的心血管疾病的患者使用β受体阻滞药的安全性和有效性研究。

关键词 β受体阻滞药;慢性阻塞性肺疾病;心血管疾病;安全性;有效性

心血管疾病(Cardiovascular diseases, CVD)与慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是全球疾病负担最重、致死率最高的两种疾病,且二者之间关系密切,常互为合并症。研究表明约近1/3的COPD患者死于心血管合并症^[1],同时COPD也增加了CVD患者的死亡及再入院风险^[2]。根据我国北京地区疾病分析结果显示,51.7%的COPD患者合并CVD,居于前3位的是缺血性心脏病(Ischemic heart disease, IHD)、心力衰竭(Heart failure, HF)及心律失常(Arrhythmia),依次占28.9%、19.6%、12.6%,而其中近一半的患者合并至少两种CVD。同时研究结果显示,40.3%的COPD患者合并高血压(Hypertension)^[3]。故缺血性心脏病、心力衰竭、心率失常(主要是房颤)、高血压这4种心血管疾病是COPD主要心血管合并症。

1 β受体阻滞药在合并慢性阻塞性肺疾病的心血管疾病中应用的障碍

β肾上腺素能受体阻滞药(β受体阻滞药,β-blockers)是一类阻断交感神经系统兴奋的药物,在冠心病、心力衰竭、房颤、高血压等疾病中的都是指南推荐的一线治疗或预防药物^[4-11],其中包括合并COPD的情况。但研究表明β受体阻滞药在合并COPD的心血管疾病患者中使用率较未合并者低约3倍,仅18%^[12]。主要是临床医师担心β受体阻滞药支气管痉挛的副作用使气道受阻,加重COPD的症状及疾病进程。从病理生理学上讲,β受体阻滞药作用于β肾上腺素能受体(β-Adrenergic receptors, β-AR)。此受体不同类型的分布区域有一定的差异:在心脏,β₁-AR/β₂-AR均存在,其分布比例约为70%~80%/30%~20%(心力衰竭时约50%~60%/50%~40%),受阻滞时会使心率减慢、交感兴奋性下降^[13];在呼吸道,支气管平滑肌上主要分布的是β₂-AR,受阻滞时会使支气管平滑肌收缩。一般情况下,β-AR的密度及亲和力决定其作用强弱,但是具有一定的个体差异,不同的人对不同的β受体阻滞药的反应也不一致^[14]。临床常用的β受体阻滞药及分类见表1^[15]。无论是选择性还是非选择β受体阻滞药(尤其是大剂量时)对β₁-AR及β₂-AR均有不同程度的作用,既降低心率又对支气管有一定的收缩作用,有导致支气管痉挛等副作用的可能。所以虽然β受体阻滞药已经被大量证据证实其在心血管疾病治疗中的重要性,但出于安全性的考虑,在合并COPD的心血管患者中的使用强度一直不高,从而降低了患者的临床获益程度。

2 国外β受体阻滞药在合并COPD的CVD患者中的安全性和有效性研究进展

以往涉及β受体阻滞药的心血管研究常常排除可逆或不可逆的气道阻塞患者,故β受体阻滞药在合并COPD的CVD患者

表1 常用β受体阻滞药分类

非选择性β受体阻滞药	选择性β受体阻滞药(β ₁ 受体阻滞药)	α、β受体阻滞药(心脏选择性)
纳多洛尔(Nadolol)	醋丁洛尔(Acebutolol)	卡维地洛(Carvedilol)
喷布洛尔(Penbutolol)	阿替洛尔(Atenolol)	拉贝洛尔(Labetalol)
吲哚洛尔(Pindolol)	倍他洛尔(Betaxolol)	
普萘洛尔(Propranolol)	比索洛尔(Bisoprolol)	
索他洛尔(Sotalol)	艾司洛尔(Esmolol)	
噻吗洛尔(Timolol)	美托洛尔(Metoprolol)	
	奈必洛尔(Nebivolol)	

中的研究资料较少,但随着临床研究实践的深入,涉及β受体阻滞药在合并COPD的患者中安全性、有效性的文献逐渐增多。通过检索PubMed数据库,查阅并总结相关文献如下。

2.1 β受体阻滞药对合并COPD的CVD患者肺功能的影响

Salpeter SS等^[16]综合检索1966—2001年EMBASE、Medline及CINAHL数据库有关COPD使用心脏选择性β受体阻滞药对肺功能影响的随机、双盲、对照临床研究进行Meta分析,共纳入了11项心脏选择性β受体阻滞药单剂量治疗研究及8项持续治疗研究,评估患者第1秒用力呼气量(FEV1)基线值变化情况及COPD症状发生变化的患者人数。结果显示与安慰剂相比,选择性β受体阻滞药单药治疗或较长期应用对FEV1和呼吸系统症状无显著影响,FEV1对β₂受体激动药治疗也无不良反应;亚组分析结果显示对于严重COPD、可逆阻塞性COPD而言,心脏选择性β受体阻滞药也未对患者的FEV1及对β₂受体激动药的反应性产生显著影响。虽然此Meta分析大部分研究未描述随机方法,部分试验仅单盲,大部分试验样本量小,存在一定偏倚,但敏感分析结果提示,这些试验的一致性较好,提示其结果具同质特征。故对于合并COPD的CVD患者,研究者建议可以考虑选择有心脏选择性的β受体阻滞药进行治疗。

Cochrane B等^[17]对三级转诊医院的急性心脏病入院的患者进行了一项前瞻性队列研究,探讨心血管疾病患者与长期接受β受体阻滞药治疗相关的呼吸系统不良反应。研究共纳入64例受试者,联系观察6年,其中30人接受了β受体阻滞药治疗。结果显示β受体阻滞药对肺活量、呼吸道症状或生存期并无不良影响。但是与未服用β受体阻滞药者相比,服用者累积的每年风险有所增加[相对风险(RR)1.30、95%置信区间(CI)1.11~1.5、P=0.001和RR 1.37、95%CI 1.09~1.72、P=0.008],整体风险也有所增加(RR 3.67、95%CI 1.65~8.18、P=0.001和RR 4.03、95%CI 1.26~12.9、P=0.019)。

上述两项研究可以得出心脏选择性β受体阻滞药对合并COPD的CVD患者肺功能无显著影响,故对于有β受体阻滞药心血管适应证的患者可以考虑使用。

2.2 β受体阻滞药对合并COPD的CVD患者死亡率及COPD急性发作的影响

*药师。研究方向:临床药学。电话:028-85422965。E-mail: it200703@126.com

#通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。电话:028-85422965

Stefan MS等^[18]回顾性分析了2006年1月1日—2007年12月1日全美404个急诊医疗机构年龄≥40岁,合并冠心病、心力衰竭、高血压,因COPD急性发作而入院的患者。研究共纳入35 082例患者,入院后第2天29%的患者接受β受体阻滞药的治疗,其中22%的患者使用β₁选择性的β受体阻滞药,7%使用非选择性的β受体阻滞药。经倾向性匹配分析,结果显示β受体阻滞药的使用与入院后第2天住院死亡、机械通气使用及30 d全因再入院等无相关性,其OR值与95%CI分别为0.88、0.71~1.09,0.96、0.89~1.03,0.98、0.77~1.24。但是与β₁选择性的β受体阻滞药相比,非选择性的β受体阻滞药或增加30 d全因再入院风险。

2011年Short PM等^[19]发表的一项纳入苏格兰泰赛德的2001—2010年大于50岁的5 977例COPD患者回顾性队列研究,平均随访4.35年。结果显示β受体阻滞药使用者中88%使用的是具有心脏选择性的β受体阻滞药,降低了患者22%全因死亡率,各个阶段的COPD患者均能够获益。同时结果提示在联用长效β受体激动药或者是M胆碱能受体阻滞药的情况下,β受体阻滞药对各阶段COPD患者肺功能无害。

Dransfield MT等^[20]分析825例住院COPD急性加重期患者,结果指出使用β受体阻滞药能够减少患者的死亡率。究其原因推测为这些患者大多有心力衰竭、心脑血管疾病等多重住院死亡独立危险因素,提示β受体阻滞药在合并多重心血管疾病患者的获益大于风险。

当然,以上3项研究均为回顾性研究,其局限性为无法完全地校正所有可能的混杂因素,特别是无法校正未诊断的CVD以及其他引起恶化和住院治疗的原因(如充血性心力衰竭),但是均说明了独立于并发的CVD,β受体阻滞药对COPD患者有益。

2.3 β受体阻滞药对合并COPD的心脏外科手术患者的影响

COPD是血管重建手术早期死亡率增加的危险因素之一^[21]。Angeloni E等^[22]对共388例合并COPD的冠状动脉搭桥术后患者进行随访观察,倾向性配对使用或不使用β受体阻滞药组各104例,平均随访时间36个月。结果显示接受与未接受β受体阻滞药组患者死亡率分别为7.7%与18.3%($P=0.03$)。K-M生存分析显示两组生存率分别为(91.8±2.8)%、(80.6±4.0)%($\chi^2=29.4$, $P=0.003$,风险比0.38),同时使用β受体阻滞药不增加COPD急性发作的风险,提示使用β受体阻滞药可以显著增加患者生存率且安全。另一项由van Gestel YR等^[23]对行心脏血管外科手术病例的回顾性分析支持心脏选择性β受体阻滞药在合并COPD的患者中是安全且能降低死亡率的。

2.4 指南推荐

2011年慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)《COPD全球策略》增加“COPD和合并症”章节,提出心血管合并症为COPD患者最为常见及最为重要的合并症,同时表明若COPD患者合并心血管疾病,无特殊情况按心血管疾病相关指南及原则进行处理^[24]。

尽管已有一定的研究证实心脏选择性β受体阻滞药应用于COPD患者是安全有效的,但是临床使用合并COPD的CVD患者β受体阻滞药的情况不足。Andrikopoulos G等^[25]分析报道了280例合并COPD的冠心病患者的心率控制情况严重不佳,51%的患者心率>70次/min,分析其主要原因即是β受体阻滞药的使用不足,仅52.8%的患者接受β受体阻滞药治疗。故如何提高β受体阻滞药临床使用率是今后研究的重点。

3 展望

由上述文献可知,心脏选择性β受体阻滞药应用于合并COPD的CVD患者在一定程度上是安全且有效的,但是研究多集中在国外,缺乏针对中国人群的相关研究。尤其中国人群又是COPD与CVD高发人群,需要研究者通过设计和实施相关研究,了解国内合并COPD的CVD患者中应用β受体阻滞药

的安全性及有效性,为临床应用提供证据,增加患者的临床获益程度,促进合理用药,确保医疗安全。

参考文献

- [1] McGarvey LP, John M, Anderson JA, et al. Ascertainment of causespecific mortality in COPD: operations of the TORCH clinical endpoint committee[J]. *Thorax*, 2007, 62(5):411.
- [2] Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients[J]. *Ann Epidemiol*, 2006, 16(1):63.
- [3] Cui H, Miao DM, Wei ZM, et al. Prevalence of cardiovascular disease in subjects hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease in Beijing from 2000 to 2010[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2012, 9(1):5.
- [4] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European society of cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association of the ESC (HFA) and endorsed by the European society of intensive care medicine (ESICM) [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(19):2 388.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(8):675.
- [6] AHA/ACC, National Heart Lung and Blood Institute. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute[J]. *Circulation*, 2006, 113(19):2 363.
- [7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(12):1 076.
- [8] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC) [J]. *J Hypertens*, 2007, 25(6):1 105.
- [9] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010[J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(8):701.
- [10] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The task force for the management of atrial fibrillation of the European society of cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European heart rhythm association (EHRA) [J]. *Europace*, 2010, 14(10):1 360.
- [11] 杨进刚. 心房颤动的诊断与药物治疗: 中国专家共识[J]. *心脑血管病防治*, 2008, 8(4):215.
- [12] Hawkins NM, Jhund PS, Simpson CR, et al. Primary care burden and treatment of patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in Scotland[J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(1):17.
- [13] Brodde OE. β_1 - and β_2 -adrenoceptors in the human heart: properties, function and alterations in chronic heart failure [J]. *Pharmacol Rev*, 1991, 43(2):203.
- [14] Molenaar P, Chen L, Semmler ABT, et al. Human heart-adrenoceptors: β_1 -adrenoceptor diversification through affini-

慢性气道疾病患者正确使用吸入药物的调查分析

张震华*, 陈冰(上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科, 上海 200025)

中图分类号 R974;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)42-4009-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.42.28

摘要 目的:调查目前常见吸入药物的临床操作正确率。方法:从某院呼吸科慢性气道疾病门诊诊断层选取330例慢性气道疾病患者,以问卷调查的形式了解其对吸入治疗药物装置的使用操作,并进行分析。结果:最终收回326份有效问卷,各类装置的误操作率分别在17.9%~36.4%。而同时使用两种吸入装置的使用错误率仅为7.4%,可能原因是使用两个装置的患者通常病情较重,进而对疾病的控制也更加重视,因此依从性更好;此外,这类患者大都就医次数较多,同时也得到医师更详尽的指导,使得误操作率降低。结论:目前仍存在非常多的患者因不能正确掌握吸入药物装置的使用方法,而可能会导致药物无法发挥其重要疗效,延误了患者病情的治疗和控制。因此,临床医师和药师需格外重视吸入治疗药物的用药指导。

关键词 慢性气道疾病;吸入药物;用药正确性

Analysis of the Correct Use of Inhaled Medicines in Patient with Chronic Airway Diseases

ZHANG Zhen-hua, CHEN Bing (Dept. of Pharmacy, Ruijin Hospital, Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the rate of correct use of inhaled medicines in the clinic. **METHODS:** 330 patients with chronic airway diseases were selected from the outpatient chronic airway disease of respiratory department in a hospital. They conducted a questionnaire survey to understand the use of inhaled medicines. **RESULTS:** 326 valid questionnaires were collected. The rates of improper use of different devices were 17.9%-36.4%. However, the rate of incorrect use of patients by two different devices simultaneously was 7.4%. There were two reasons: firstly, patients used two devices usually suffered from severe illness; more attention was paid to control their disease, and they had better compliance. Secondly, severe patients may spend more time on communicating with physicians; meanwhile, doctors were willing to provide more guidance to patients. The frequent communications helped to reduce the error-use rate. **CONCLUSIONS:** There are still many patients who cannot correctly use inhalation devices. This may have a strong influence on drug effects and thus delay the treatment of the diseases. Therefore, clinicians and pharmacists should pay attention to the standard guidance on the correct use of inhaled medicines.

KEY WORDS Chronic airway diseases; Inhaled medicines; Correct use

ty states and polymorphism[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2007, 34(10):1 020.

[15] Navas EV, Taylor DO.Q: Can patients with COPD or asthma take a beta-blocker?[J]. *Cleve Clin J Med*, 2010, 77(8):498.

[16] Salpeter SS, Ormiston T, Salpeter E, et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(2):CD003566.

[17] Cochrane B, Quinn S, Walters H, et al. Investigating the adverse respiratory effects of beta-blocker treatment: six years of prospective longitudinal data in a cohort with cardiac disease[J]. *Intern Med J*, 2012, 42(7):786.

[18] Stefan MS, Rothberg MB, Priya A, et al. Association between β -blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension[J]. *Thorax*, 2012, 67(11):977.

[19] Short PM, Lipworth SI, Elder DH, et al. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study[J]. *BMJ*, 2011, 342(10):2 549.

[20] Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, et al. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD[J]. *Thorax*, 2008, 63(4):301.

[21] Saleh HZ, Mohan K, Shaw M, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease severity on surgical outcomes in patients undergoing non-emergent coronary artery bypass grafting[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 42(1):108.

[22] Angeloni E, Melina G, Roscitano A, et al. β -Blockers improve survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease after coronary artery bypass grafting[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95(2):525.

[23] van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, et al. Impact of cardioselective beta-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(7):695.

[24] 柳涛,蔡柏蔷.慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011年修订版)介绍[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2012, 11(1):1.

[25] Andrikopoulos G, Pastromas S, Kartalis A, et al. Inadequate heart rate control is associated with worse quality of life in patients with coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease. The RYTHMOS study[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2012, 53(2):118.

(收稿日期:2013-03-21 修回日期:2013-06-03)

* 主管药师。研究方向:超说明书用药的安全性评价。电话:021-64370045-600205。E-mail:zzh40248@rjh.com.cn