

Kvalita života pacientov s angínou pectoris liečených betaxololom

VIERA KOSMÁLOVÁ, JÁN LIETAVA, PAVOL BORECKÝ, ANDREJ DUKÁT
Bratislava, Slovenská republika

KOSMÁLOVÁ V, LIETAVA J, BORECKÝ P, DUKÁT A. **Kvalita života pacientov s angínou pectoris liečených betaxololom.** *Cardiol* 2006;15(1):13–20

Použitie betablokátorov pri liečbe pacientov so stabilnou ischemickou chorobou srdca, nestabilnou angínou pectoris a akútnym infarktom myokardu je jednoznačne prospešné. Pozitívny efekt betablokátorov v uvedených skupinách pacientov je zdokumentovaný tak v krátkodobej, ako aj dlhodobej terapii s potvrdeným znížením mortality. Použitie betablokátorov sa v nedávnej minulosti rozšírilo aj na pacientov s diabetes mellitus, u ktorých boli kontraindikované pre negatívne ovplyvnenie glycidového metabolizmu a maskovanie hypoglykemických epizód (tachykardia).

Vplyv užívania betablokátorov na hodnotenie kvality života pacientov s angínou pectoris však doteraz nie je dostatočne zdokumentovaný.

Cieľ: Overiť efekt trojmesačnej terapie betablokátorom – betaxololom na výskyt a redukciu anginózných záchvatov u pacientov s dokumentovanou ischemickou chorobou srdca so stabilnou angínou pectoris v závislosti od prítomnosti alebo absencie diabetes mellitus.

Metodika: Porovnali sme krátkodobý účinok betaxololu (β_1 selektívny betablokátor s dlhodobým účinkom) na kvalitu života pacientov – percepciu angíny pectoris u pacientov s ischemickou chorobou srdca definovanej ako počet anginózných záchvatov s nevyhnutnosťou použitia krátkodobo účinkujúceho nitroglycerínu. Súbor predstavoval 26 pacientov s diabetes mellitus (DM (+)) a 153 kontrol (DM (-)) s artériovou hypertenziou a angínou pectoris s porovnateľnými vstupnými hodnotami.

Výsledky: Po troch mesiacoch liečby sme zistili významný pokles záchvatov angíny pectoris z 27,4 epizód na 13,0 v DM (+) ($p < 0,05$), respektíve pokles z 289,1 na 80,0 epizód v DM (-) ($p < 0,05$) a zníženie spotreby krátkodobo účinkujúceho nitroglycerínu z 26 aplikácií na 7 ($p < 0,001$) v skupine DM (+) a zo 110 aplikácií na 13 ($p < 0,001$) v skupine DM (-).

Záver: Krátkodobá terapia betaxololom znižuje výskyt a trvanie angíny pectoris, ako aj spotrebu nitroglycerínu rovnako u pacientov s prítomnosťou i bez prítomnosti diabetes mellitus.

Kľúčové slová: kvalita života – angína pectoris – betaxolol – nitroglycerín – diabetes mellitus

KOSMALOVA V, LIETAVA J, BORECKY P, DUKAT A. **Quality of life in patients with angina pectoris with betaxolol therapy.** *Cardiol* 2006;15(1):13–20

Betablocker treatment is established in patients with stable ischaemic heart disease, unstable angina and acute myocardial infarction. The favourable effect of betablockers in the above-mentioned patients is well documented, both, in short and long term therapy, with a subsequent decline in the mortality rate. Recently the use of betablocker therapy was also recommended for patients with diabetes mellitus, in whom it was previously contraindicated because of its negative effect on the metabolism of glucose and lipid disorders and masking hypoglycemic episodes (e.g. tachycardia).

The effect of betablocker therapy on the quality of life in patients with angina has until now not been satisfactorily studied.

Goal: To verify the effect of 3-month therapy with the betablocker betaxolol on the incidence and reduction of angina in patients with documented ischaemic heart disease with stable angina and positive or negative history of diabetes mellitus.

Method: We compared the short term effect of betaxolol (β_1 selective betablocker with long-lasting action) on patient's quality of life defined as perception of angina in patients with ischaemic heart disease. Analysed was a number of angina attacks requiring the application of nitroglycerine. Recruited were 26 patients with diabetes mellitus DM (+) and 153 controls DM (-) with arterial hypertension and stable angina with comparable run-in parameters.

Results: After 3-month therapy we found a significant decrease of angina attacks from 27.4 episodes to 13 in DM (+) ($p < 0.05$) resp. decrease from 289.1 to 80 episodes in DM (-) ($p < 0.05$) and a decrease in consumption of short-acting nitroglycerine from 26 to 7 ($p < 0.001$) in DM (+) group and from 110 to 13 ($p < 0.001$) in DM (-) group.

Conclusion: A short-lasting therapy with betaxolol decreased incidence and duration of angina pectoris attacks and nitroglycerine consumption similarly in patients with and without diabetes mellitus.

Key words: Quality of life – Angina pectoris – Betaxolol – Nitroglycerin – Diabetes mellitus

Dve základné požiadavky pri liečbe pacientov so stabilnou angínou pectoris (AP) podľa „Odporúčania pre liečbu stabilnej AP“ (1) sú: 1. redukcia morbidita a mortality a 2. eliminácia anginózných ťažkostí s minimálnymi nežiaducimi účinkami a umožnenie návratu pacienta k normálnym životným aktivitám, respektíve zlepšenie kvality jeho života.

Podľa najnovších smerníc pre liečbu pacientov s angínou pectoris do prvej línie patrí i liečba betablokátorami, ak nie sú prítomné kontraindikácie.

Použitie betablokátorov pri liečbe pacientov so stabilnou ischemickou chorobou srdca (ICHS), nestabilnou angínou pectoris (IAP) a akútnym infarktom myokardu (IM) je jednoznačne prospešné. Betablokátor majú nezastupiteľné miesto pri liečbe ICHS a artériovej hypertenzie už tri desaťročia. Za toto obdobie sa vyšpecifikovali indikácie liečby a použitie betablokátorov sa rozšírilo aj na niektoré skupiny pacientov, ktoré boli v nedávnej minulosti kontraindikované na túto liečbu –

Z II. internej kliniky Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 2. mája 2005; prijaté dňa 27. septembra 2005

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Viera Kosmálová, II. interná klinika LF UK, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, e-mail: vierakosmalova@hotmail.com

napríklad pacienti s diabetes mellitus (DM), u ktorých sa betablokátory neodporúčali z dôvodu negatívneho ovplyvnenia glycidového metabolizmu (2). Zároveň sa preukázalo, že betablokátory, s výnimkou α_1 selektívnych popri glycidovom metabolizme zhoršujú aj lipidový profil (3). Beta 1 selektívne preparáty však tiež vykazujú určitý účinok na metabolické parametre v závislosti od ich dávky a parciálnej afinity k α_2 receptorom.

Dôvodom určitej opatrnosti bola aj skutočnosť, že viac ako polovica pacientov s diabetes mellitus II. typu je súčasne obézna (4) a betablokátory redukujú fakultatívnu termogenézu o asi 50 – 100 kcal/deň, čo predstavuje možný prírastok na hmotnosti 2 – 5 kg ročne (5).

Napriek týmto nepriaznivým skutočnostiam štúdia UKPDS (6) dokázala, že používanie betablokátora (atenololu) signifikantne zlepšovalo prognózu pacientov s diabetes mellitus. Analogicky štúdia Captoril Prevention Project preukázala podobnú redukciju mortality a morbiditu u diabetických pacientov liečených kaptoprilom alebo betablokátorom (7) a už odporúčania JNC 7, ako aj Európske odporúčania pre liečbu hypertenzie dovoľujú používať betablokátory aj u pacientov s diabetes mellitus (8, 9). Národné návody pre liečbu artériovej hypertenzie akceptujú použitie betablokátorov u pacientov s DM v ambulantnej praxi (10).

Betablokátory a chronická stabilná angína pectoris. Veľké prospektívne štúdie ukázali, že betablokátory znižujú mortalitu a množstvo reinfarktov minimálne u pacientov po infarkte myokardu (11). Účinok betablokátorov na prognózu stabilnej angíny pectoris sa doteraz vo veľkej štúdii nesledoval, avšak postinfarktové štúdie – napríklad „The Beta-Blocker Pooling Project“ zaznamenali vysoko signifikantne redukovaný výskyt úmrtí u pacientov s výskytom angíny pectoris (12).

Nejasný je efekt na percepciu anginóznych atakov u pacientov s diabetes mellitus, ktorí majú v dôsledku postihnutia autonómneho nervového systému aj zvýšený prah pre percepciu angíny pectoris.

Cieľom našej práce bolo zistiť vplyv trojmesačnej terapie betablokátorom – betaxololom na výskyt a redukciju anginóznych záchvatov u pacientov s dokumentovanou ICHS so stabilnou angínou pectoris a porovnať efekt liečby u pacientov s DM a pacientov bez DM. Efekt terapie betablokátorom na výskyt a redukciju záchvatov AP v skupine diabetických pacientov sa doteraz nesledoval.

Pacienti

Pacientov zaradili do nerandomizovaného otvoreného sledovania efektu betaxololu v ambulanciách obvodných internistov a kardiológov.

Zaradovacie kritéria sa zamerali na selekciju pacientov s miernou až stredne ťažkou hypertenziou a súčasnou ischémiou myokardu, ktorá bola definovaná ako typická depresia ST segmentu $\geq 0,1$ mV u pacientov bez diabetes mellitus a typická depresia ST segmentu $\geq 0,15$ mV u pacientov s diagnózou diabetes mellitus.

Vyradovacie kritéria sa zameriavali na vylúčenie pacientov so závažnou alebo nekontrolovanou artériovou hypertenziou (krvný tlak $\geq 180/110$ mmHg), na pacientov so subakútnymi kardiovaskulárnymi syndrómami [tri mesiace po infarkte myokardu (IM), tromboembolickej príhode alebo náhlej cievnej mozgovej príhode (NCMP)] alebo s nestabilnou angínou pectoris.

Ďalej boli vylúčení pacienti s chronickým kongestívnym zlyhaním srdca (III – IV. podľa NYHA), život ohrožujúcimi arytmiami a klinicky závažnou stenózou aorty a artérie renalis.

Kontraindikovaní boli aj pacienti so súčasnou liečbou betablokátorom, verapamilom alebo diltiazemom a pacienti s alergiou na betaxolol. Vylučovacie kritéria sa týkali aj pacientov s nevyrovnaným diabetes mellitus a s bronchiálnou astmou.

Metodika

Pacienti absolvovali štandardné interné vyšetrenie a lekári im odobrali anamnézu cielenú na špecifikáciu ICHS a artériovej hypertenzie. Zmerali základné antropometrické parametre a odobrali im krv na vyšetrenie krvného obrazu a základných biochemických parametrov.

Stabilná angína pectoris bola verifikovaná pomocou maximálneho symptómami limitovaného ergometrického testu podľa Wassermana (13) s 10-minútovou zotavovacou periódou. Kritéria na ukončenie alebo predčasné prerušenie ergometrického testu boli podľa odporúčaní Gibbonsa a spol. (14) a definované ako ACC/AHA Guidelines pre záťažové testy. Detailný opis a výsledky ergometrického testu sú predmetom samostatnej publikácie (v tlači).

Všetci pacienti potom viedli denník angíny pectoris, do ktorého zapisovali čas, intenzitu a frekvenciu anginóznych záchvatov.

Pacienti zaznamenávali anginózne ataky v približne mesačnom období pred začiatkom terapie betaxololom a potom každý mesiac počas trojmesačného trvania štúdie. Udávali každú epizódu, ktorú považovali za vyvolanú kardiálnymi dôvodmi, jej trvanie, potrebu a spotrebu krátkodobou účinkujúcich nitrátov (ďalej len NTG) a čas po ústup bolesti. Kvôli sledovaniu vzťahu medzi účinkom betaxololu a cirkadiálneho výskytu AP sa zaznamenával čas epizód s presnosťou na minútu. V terapeutickú fázu sa

zaznamenal aj čas podania betaxololu. Denník kontrolovali investigátori pri pravidelných mesačných kontrolách.

Iniciálna dávka 10 miligramov betaxololu sa upravovala na mesačných vizitách podľa aktuálneho krvného tlaku pacienta. Lekár zároveň korigoval súbežnú medikáciu pacienta podľa aktuálnych výsledkov.

Etika

Štúdiu schválila etická komisia pri Fakultnej nemocnici a Lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave a každý pacient podpísal informovaný súhlas v súlade so Správnu klinickou praxou a Helsinským protokolom.

Štatistika

Údaje zapísali dvakrát dve nezávislé osoby a nezhody medzi oboma zápsmi konfrontovali v CRF a rozhodol o nich tretí nezávislý riešiteľ.

Z analýzy sme vylúčili 12 pacientov s trvaním údajnej angíny pectoris viac ako 30 minút, kde trvanie bolesti už nezodpovedá definícii AP a pacientov, ktorí udávali pretrvávajúce údajnej AP viac ako 30 minút aj napriek podaniu nitrátov a bez následnej klinickej diagnózy IM.

Klinické epizódy boli rozdelené do dvoch skupín :

1. typická angína pectoris (pacienti udávali buď ako AP, alebo bolesti na hrudi)
2. anginózne ekvivalenty (pacienti udávali dyspnoe alebo tlak na hrudi, alebo tlak v chrbte)

Vzhľadom na rozdielne trvanie predbetaxololovej a terapeutické fázy bol počet epizód v prvej fáze adjustovaný na mesačné trvanie.

Normalita nameraných parametrických údajov sa overovala Kolmogorovým-Smirnovým testom, normalita binomiálnych premenných bola testovaná Poissonovým testom.

Normálne rozložené údaje sa testovali Studentovým párovým alebo nepárovým t-testom podľa aplikovateľnosti metodiky. Nehomogénne distribuované údaje sa porovnali Wilcoxonovým testom (porovnanie vnútri jednej skupiny) alebo Mannovým-Whitneyho testom (porovnanie

medzi skupinami). Za štatisticky významný rozdiel sme považovali hodnotu $p < 0,05$.

Všeobecná charakteristika súboru

Do štúdie bolo zaradených 26 pacientov s diabetes mellitus DM (+) a 153 pacientov bez diabetu DM (-) s artériovou hypertenziou a angínou pectoris. Obidve skupiny mali porovnateľný vek, rovnaké zastúpenie oboch pohlaví, BMI, systolický (STK) a diastolický (DTK) krvný tlak, ako aj pulzovú frekvenciu (**tabuľka 1**). Rovnako mali obe skupiny zhodný bezpečnostný profil a profil lipidového spektra. Pacienti v skupine DM (+) mali signifikantne dlhšie trvanie artériovej hypertenzie a mali vyššie zastúpenie liečených osôb; len dvaja pacienti nedostávali do zaradenia do štúdie žiadnu antihypertenzívnu liečbu (**tabuľka 2**). V skupine DM (-) bolo až 40 osôb bez antihypertenzívnej liečby, z toho 12 osôb s novozistenou artériovou hypertenziou.

Tabuľka 1 Základná charakteristika súboru rozčleneného podľa prítomnosti alebo absencie diabetes mellitus

Table 1 Basic characteristics of patients according to the presence or absence of diabetes mellitus

	DM (+) N = 26	DM (-) N = 153	Signifikancia (Significance)
Parameter			
Vek (roky) (Age in years)	58,1 ± 9,70	56,5 ± 9,40	NS
Pohlavie (Gender)			
Muži (Males)	16 (61,5 %)	90 (58,8 %)	
Ženy (Females)	10 (38,5 %)	63 (41,2 %)	
BMI (kg/m ²)	28,1 ± 3,30	27,7 ± 3,47	NS
STK (SBP) (mmHg)	152,7 ± 12,80	153,8 ± 14,51	NS
DTK (DBP) (mmHg)	90,8 ± 8,04	95,1 ± 8,29	0.01
Pulz (n/min)			
[Heart rate (bpm)]	76,0 ± 6,68	77,8 ± 9,31	NS
Trvanie AH (roky)			
[Duration of AH in years]	8,3 ± 4,95	6,6 ± 6,10	NS
	12 [9,3 % novozistených (Newly diagnosed)]		

BMI – Body mass index, STK – systolický krvný tlak (SBP – Systolic blood pressure), DTK – diastolický krvný tlak (DBP – Diastolic blood pressure), AH – artériová hypertenzia (Arterial hypertension), NS – štatisticky nesignifikantné (Statistically nonsignificant)

Tabuľka 2 Štruktúra terapie u pacientov rozčlenených podľa prítomnosti alebo absencie diabetes mellitus

Table 2 Structure of therapy in patients with diabetes mellitus (DM+) and without (DM-)

	Bez liečby	BB	Diuretiká	CA- B	ACEI	Sartany	Vazodilatanciá
DM (+) n = 26	2 (7,7 %)	2 (7,7 %)	8 (30,7 %)	16(61,5 %)	13(50 %)	3 (11,5 %)	3 (11,5 %)
DM (-) (n = 153)	40 (26,1 %)	5(3,3 %)	23(15,1 %)	83(54,2 %)	90(58,1 %)	13(8,5 %)	14(9,2 %)
	0,05	NS	0,05	NS	NS	NS	NS

Bez liečby (Without therapy), BB – betablokátor (Betablockers), Diuretiká (Diuretics), CA-B – blokátor kalciového kanála (Calcium channel blockers), ACEI – inhibitory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (Inhibitors of angiotensin converting enzyme), Sartany (Sartans), Vazodilatanciá (Vasodilators), NS – štatisticky nesignifikantné (Statistically nonsignificant)

Pacientov v oboch skupinách liečili rovnaký čas (**tabuľka 1**), pacienti s diabetes mellitus mali nesignifikantne dlhšie obdobie pred vstupom do štúdie, kedy písali denník (**tabuľka 3**).

Tabuľka 3 Trvanie predliečebnej a liečebnej fázy sledovania
Table 3 Duration of pre-therapeutic and therapeutic phase of follow-up

	DM (+) N = 26	DM(-) N = 153	
Trvanie (Duration)			
Fáza 0 (dni) (Phase 0 in days)	21,9 ± 15,35	15,7 ± 14,80	NS (p = 0,053)
Fáza 1 – 3 (dni) (Phase 1 – 3 in days)	87,3 ± 14,34	88,5 ± 16,79	NS

Výsledky

Celkovo bolo v denníkoch zachytených 583 epizód typickej angíny pectoris (**tabuľka 3**). Celkový čas trvania sledovaných parametrov zachytáva **tabuľka 4**.

Tabuľka 4 Výskyt sledovaných parametrov pred a počas trojmesačnej liečby betaxololom

Table 4 Occurrence of parameters followed before and during 3-month therapy with betaxolol

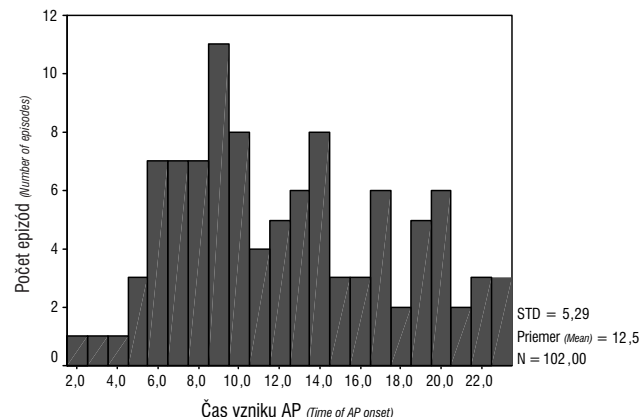
Parameter	DM (+) N = 26	DM (-) N = 153	
Typická AP (Typical AP)			
Fáza 0 (n) (Phase)	20	156	NS
Fáza 1 – 3 (n) (Phase)	65	339	NS
Equivalenty AP (Equivalents of AP)			
Fáza 0 (n) (Phase)	4	5	0,05
Fáza 1 – 3 (n) (Phase)	8	14	0,05

Fáza 0 – počet epizód počas jedného mesiaca pred začiatkom terapie betaxololom (Phase 0 – number of episodes 1 month before starting betaxolol therapy), Fáza 1 – 3 – počet epizód počas troch mesiacov od začiatku terapie betaxololom (Phase 1 – 3 – number of episodes during 3 month of betaxolol therapy)

Po troch mesiacoch liečby betaxololom sme zistili podobnú redukciu anginózných príhod v oboch skupinách pacientov. Podľa očakávania sa znížil počet epizód typickej AP aj atypickej angíny pectoris. V DM (-) skupine sa výskyt znížil 3,72-krát, v skupine DM (+) sa výskyt znížil 2,1-krát v porovnaní s adjustovaným časom 30 dní monitorovania pred podaním betaxololu. Pri bližšej analýze v závislosti od trvania liečby (**tabuľka 5**) je zrejмый postupný pokles sledovaných epizód až do tretieho mesiaca liečby. Signifikantne sa skracaie trvanie typickej angíny pectoris, ako aj čas ústupu angíny pectoris po podaní krátkodobo účinkujúceho nitrátu, ktorý sa osobitne prejavuje u pacientov s diabetes mellitus.

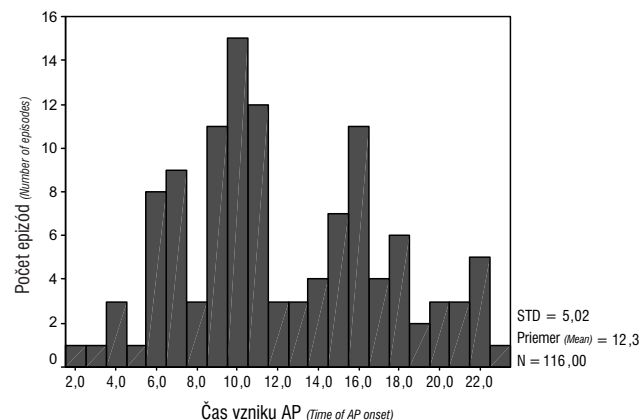
Pri analýze longitudinálneho efektu betaxololu na cirkadiálny priebeh angíny pectoris je prítomný v prvom

období typický vrchol medzi 9.00 – 12.00 hodinou v oboch skupinách. Počas každého mesiaca liečby betaxololom dochádza k splošteniu ranného vrcholu a jeho posunu do neskorších hodín (**grafy 1 – 4**).



Graf 1 Cirkadiálne rozvrstvenie výskytu typickej angíny pectoris pred liečbou betaxololom v DM (-) skupine. Nie je zohľadnené kratšie trvanie predbetaxolovej periódy

Graph 1 Circadian distribution of occurrence of typical angina pectoris before betaxolol therapy in DM (-). Shorter duration of pre-betaxolol period is not considered. AP – angína pectoris (Angina pectoris), STD – smerodajná odchýlka (Standard deviation)



Graf 2 Cirkadiálne rozvrstvenie výskytu typickej angíny pectoris počas prvého mesiaca liečby betaxololom v DM (-) skupine

Graph 2 Circadian distribution of occurrence of typical angina pectoris during the first month of betaxolol therapy in DM (-). AP – angína pectoris (Angina pectoris), STD – smerodajná odchýlka (Standard deviation)

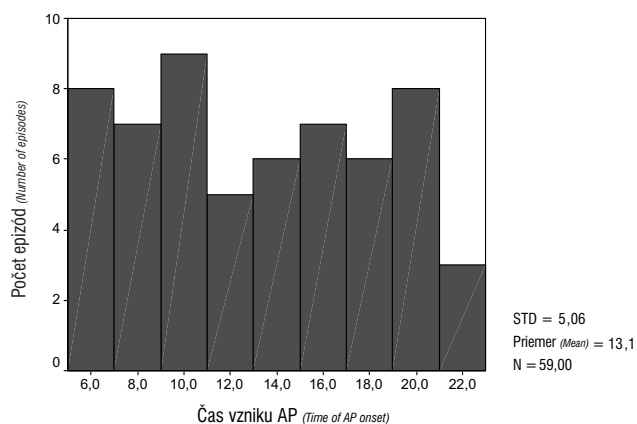
Po prvom mesiaci terapie betaxololom sa začal prudko znižovať počet epizód AP a aplikácii NTG (**grafy 5 – 6**). V oboch skupinách bol výrazný najmä pokles aplikácií krátkodobo účinkujúcich nitrátov: v DM (+) skupine z osem aplikácií na tri aplikácie a v skupine DM (-) klesla potreba z 26 aplikácií na sedem (p < 0,02).

Laboratórne bezpečnostné parametre zostali stabilné počas trojmesačnej liečby, okrem mierneho poklesu nátria. Parametre lipidového spektra sa signifikantne zlepšili – klesol celkový aj LDL cholesterol a v DM (-) skupi-

Tabuľka 5 Počet, trvanie a čas po ústup ťažkostí všetkých epizód pred a počas terapie betaxololom
Table 5 Number, duration and time of relief of anginal pain before and during betaxolol therapy

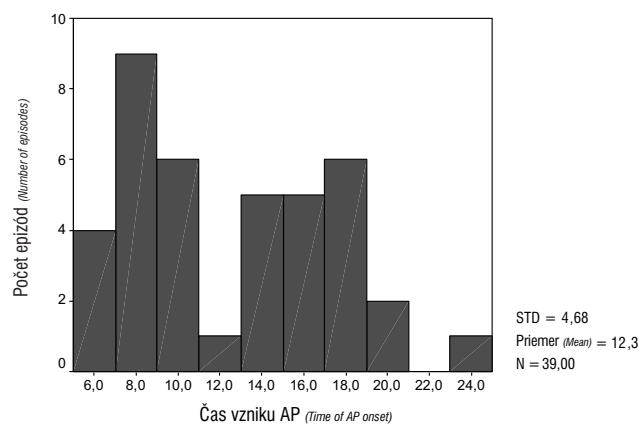
	Pred liečbou (Before therapy)	1. mesiac (1 st month)	2. mesiac (2 nd month)	3. mesiac (3 rd month)	Signif.
DM (+) Počet epizód (Number of episodes)	20 (27,4)*	27	25	13	0,001
DM (-)	156 (298,1)*	153	106	80	0,001
DM (+) Trvanie (Duration) (min)	4,67 ± 1,88	3,78 ± 2,45	2,35 ± 1,34	4,00 ± 2,40	0,001
DM (-)	5,49 ± 4,88	4,96 ± 4,05	4,96 ± 5,34	3,16 ± 1,85	0,001
Signif.		NS	NS (p = 0,08)	0,03	0,03
DM (+) Trvanie príhod s NTG (min) [Duration with NTG therapy (min)]	4,75 ± 1,91	4,80 ± 2,88	2,66 ± 1,50	4,71 ± 2,56	0,01
DM (-)	5,07 ± 3,84	4,66 ± 3,10	4,14 ± 2,31	4,23 ± 7,52	NS
Signif.	NS	NS	NS (p = 0,53)	0,03	
DM (+) Ústup typickej AP po NTG (min) [Relief of typical angina after NTG (min)]	5,50 ± 2,01	4,10 ± 2,73	2,29 ± 1,36	3,50 ± 1,38	0,05
DM (-)	6,67 ± 3,88	5,29 ± 5,16	5,00 ± 7,28	4,38 ± 2,59	NA
Signif.		NS	NS	0,005	0,08 (NS)

Použitý symbol (*) označuje počet epizód AP prepočítaných na 30 dní (Symbol (*) marks the number of AP episodes adjusted to 30 days), NA – štatistické hodnotenie nemožné pre nízky počet epizód (Statistically not applicable)



Graf 3 Cirkadiánne rozvrstvenie výskytu typickej angíny pectoris po druhom mesiaci liečby betaxololom v DM(-) skupine. Prudko klesá počet epizód a stráca sa cirkadiánny rytmus ich výskytu.

Graph 3 Circadian distribution of occurrence of typical angina pectoris during the second month of betaxolol therapy in DM (-). The profound decrease in the number of anginal episodes, as well as disappearance of the circadian distribution, is remarkable.
 AP – angína pectoris (Angina pectoris), STD – smerodajná odchýlka (Standard deviation)



Graf 4 Cirkadiánne rozvrstvenie výskytu typickej angíny pectoris po treťom mesiaci liečby betaxololom v DM (-) skupine

Graph 4 Circadian distribution of occurrence of typical angina pectoris during the third month of betaxolol therapy in DM (-)
 AP – angína pectoris (Angina pectoris), STD – smerodajná odchýlka (Standard deviation)

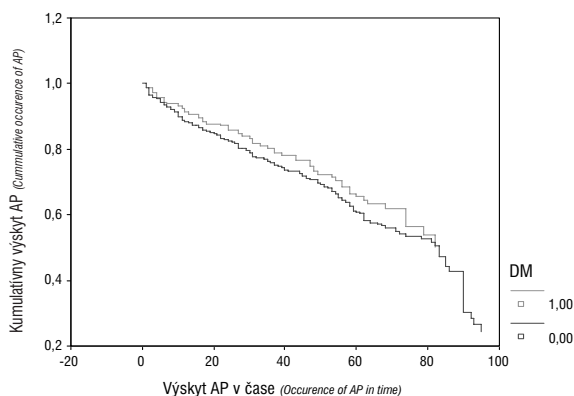
ne sa zvýšila aj hladina HDL cholesterolu. Hladina triglyceridov sa nezmenila. Uvedené výsledky sú predmetom samostatnej publikácie (v tlači).

Diskusia

Kvalita života pacientov s ICHS (s alebo bez prítomnosti DM) trpiacich anginóznymi záchvatmi sa odvíja od častosti ich výskytu a od nevyhnutnosti užívania krátkodobo účinkujúcich nitrátov pri určitej záťaži. Logicky je kvalita života tým lepšia, čím vyššia je táto záťaž a čím je dlhší interval od konca jedného do začiatku ďalšieho záchvatu. Pacienti s diabetes mellitus majú zvýšené riziko diabetick-

kej mikro- a makroangiopatie, čo ich spolu s poruchou autonómnej srdcovej regulácie predisponuje k zhoršenej percepcii anginózneho bolesti a pretrvávajú názor, že diabetici majú pri vzniku IM zvýšený anginózný prah (4).

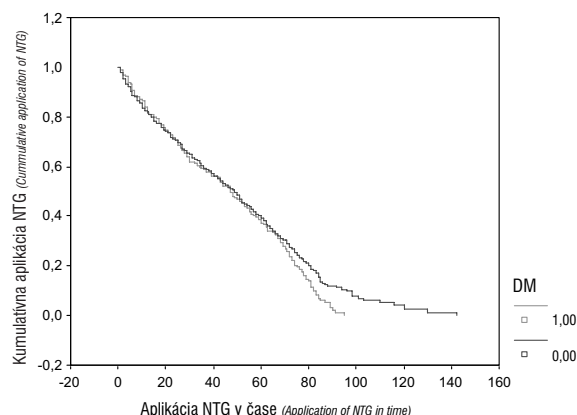
V zmysle týchto názorov sme predpokladali, že pacienti s diabetes mellitus budú mať nižší výskyt angíny pectoris a nižšiu spotrebu nitrátov. Avšak obe skupiny mali podobný výskyt typických AP, rovnaké trvanie bolesti, ako aj rovnakú spotrebu nitrátov. Výrazný pokles epizód typickej AP sa pozoroval najmä v skupine s DM, kde v treťom mesiaci dosiahol hranicu štatistickej hodnotiteľnosti epizód. Pacienti s diabetes mellitus mali signifikantne rýchlejší ústup bolesti po nitrátoch, na čom sa teoreticky môže podieľať autonómna neuropatia, ktorú sme však v našej štúdii nevyšetrovali.



Graf 5 Coxova regresná analýza dokumentujúca pokles výskytu typickej AP v oboch skupinách počas trojmesačnej liečby betaxololom. Krivka výskytu AP upravená pre strednú hodnotu kontrolnej premennej

Graph 5 Cox regression analysis documents the decrease of typical anginal episodes occurrence during the three month betaxolol therapy in both groups. AP occurrence function at mean of co-variables

AP – angína pektoris (*Angina pectoris*)



Graf 6 Coxova regresná analýza dokumentujúca pokles aplikácií NTG pri typickej AP v oboch skupinách počas trojmesačnej liečby betaxololom. Krivka aplikácií NTG upravená pre strednú hodnotu kontrolnej premennej

Graph 6 Cox regression analysis documents decrease of nitrate application due to typical anginal episodes during the three month betaxolol therapy in both groups. Application of nitrates function at mean of co-variables

AP – angína pektoris (*Angina pectoris*), NTG – nitráty (*Nitrates*)

Vzhľadom na nižšie počty pacientov s DM nemožno nadhodnocovať mierne rýchlejší ústup AP po NTG, ale výsledky svedčia minimálne pre rovnaký efekt betaxololu na skupinu pacientov s ICHS a súčasne prítomným diabetes mellitus.

Kato a spol. (15) sledovali početne porovnateľnú skupinu 163 pacientov s ťažkou angínou pektoris s priemerným počtom záchvatov AP na začiatku štúdie 7,6 epizód za týždeň a spotrebou krátkodobých nitrátov 3,6 tabliet za týždeň, ktorí sa štyri až osem týždňov liečili betaxololom a atenololom. Po krátkodobej liečbe betaxololom zistili asi 50 % pokles tak výskytu AP, ako aj spotreby nitrátov, čo zhruba zodpovedá našim výsledkom v prvom mesiaci sledovania. Dichotomizáciu pacientov podľa prítomnosti diabetes mellitus japonskí autori nesledovali.

Christ a spol. (16) na malej skupine 19 pacientov s artériovou hypertenziou a angínou pektoris sledovali štyri týždne výskyt AP a spotrebu nitrátov. Betaxolol súčasne zredukoval výskyt epizód AP zo 42 na 18 a spotrebu nitrátov zo 42 aplikácií na 18. Pri Holterovom 24-hodinovom monitorovaní EKG sa zredukoval celkový čas ischémie z 25 epizód trvajúcich 470 minút na šesť epizód trvajúcich 38 minút ($p < 0,05$).

Nedostatkom oboch štúdií je ich krátke trvanie – v prvom prípade šesť týždňov a v druhom prípade iba štyri týždne. V našej štúdií sme pomocou Coxovej regresnej analýzy dokázali pokles epizód AP a pokles aplikácie nitrátov aj v treťom mesiaci sledovania (**graf 5**), čo zodpovedá výsledkom ďalšej miništúdie Kata a spol. (17), ktorí sledovali 17 pacientov počas šiestich mesiacov.

Už Kostis a spol. (3) poukázali na zníženie počtu anginóznych záchvatov a zlepšenie toleranciu záťaže po betablokátormi, úmernú zníženiu dvojitého produktu.

Potvrdenie antianginózneho účinku beta-1-selektívnych betablokátorov a zlepšenie kvality života, súvisiace so znížením spotreby krátkoúčinkujúcich nitrátov, opisujú vo svojej práci autori Makolkin a spol. (18), ktorí porovnávali antianginózne efekt nebivololu a metoprololu u pacientov s hypertenziou, ICHS a diabetom. Po osemtyždňovej terapii klesol počet anginóznych záchvatov a nevyhnutnosť užívania nitroglycerínu bola výraznejšia (nie signifikantne) v nebivololovej skupine, oba selektívne betablokátory sa hodnotili ako efektívne a bezpečné antianginózne lieky s dobrou toleranciou bez vedľajších metabolických účinkov.

Podobné zníženie nevyhnutnosti užívania krátkodobo účinkujúcich nitrátov u pacientov s ICHS so stabilnou angínou pektoris pri súčasnej terapii betablokátormi opisuje aj van de Ven a spol. (19). Autori porovnávajú redukciu anginóznych záchvatov a spotrebu krátkodobých nitrátov pri terapii bisoprololom vs dlhodobo účinkujúcim nitrátom (izo-sorbid dinitrát). Oba preparáty boli efektívne v znížení anginóznych záchvatov, ale bisoprolol bol signifikantne účinnejší. Sledovanie účinnosti betablokátora na základe prítomnosti alebo absencie diabetu autori nesledovali.

Komparatívne štúdie realizované u pacientov s ICHS so stabilnou AP poukazujú na istý benefit betaxololu oproti atenololu (17, 20) i propranololu (21). Pri kombináčnej liečbe s Ca blokátormi súbežná terapia betaxololu s Ca antagonistom diltiazemom alebo nifedipínom zabezpečila zlepšenie ponámahových anginóznych ťažkostí u sledovaných pacientov (22).

Na zníženie spotreby užívania krátkodobo účinkujúcich nitrátov pri súčasnej terapii betaxololom počas ergometrickej záťaže u pacientov s tichou ischémiou poukázala štúdia autorov Christ a spol. (16), kde liečba betaxololom v dávke 10 – 20 mg denne signifikantne znížila pulzovú frekvenciu, krvný tlak, ako aj ischemické epizódy ST segmentu počas ergometrického testu.

Hodnotenie výskytu AP pomocou denníkov má na rozdiel od ergometrického testu vyššie nároky na spoluprácu pacienta, avšak prináša dôležité poznatky o vyvolávajúcich faktoroch AP v prirodzenom prostredí pacienta. Spolupracujúci pacient na druhej strane si ľahko môže skontrolovať efekt liečby. Dôležitý je aj celkový vplyv na kvalitu života, ktorá je rozhodujúca pri udržaní compliance pacienta.

Hoci zníženie spotreby krátkodobo účinkujúcich nitrátov u pacientov s angínou pectoris pri terapii betaxololom publikovali viacerí autori, či už v krátkodobej (20) alebo dlhodobej terapii (23), v literatúre sme sa doteraz nestretli s výsledkami štúdie, ktorá by sledovala jeho antianginózný efekt u pacientov s diabetes mellitus.

Záver

V našom sledovaní sme očakávali zlepšenie kvality života – klinické zlepšenie stavu a znížený výskyt ischémie, najmä u pacientov bez diabetes mellitus. Prekvapujúco mali obidve skupiny rovnaký výskyt angíny pectoris, ako aj podobnú spotrebu krátkodobých nitrátov počas vstupného vyšetrenia. Po trojmesačnej liečbe betaxololom sme zaznamenali prudký pokles percepcie angíny pectoris a spotreby krátkodobo účinkujúcich nitrátov zhodne v oboch skupinách.

Analýza bezpečnostných parametrov preukázala klinicky nevýznamný, ale štatisticky signifikantný pokles hladín nátría v oboch skupinách. Ostatné laboratórne parametre nevykazovali zhoršenie, čo je v súlade so staršími i novšími prácami, ktoré sledujú bezpečnosť betaxololu (24, 25).

Literatúra

1. Fihn SD, Williams SV, Daley J, et al. American College of Cardiology; American Heart Association; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine: Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: treatment. *Ann Intern Med* 2001;135(8 Pt 1):616–632.
2. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Int Med* 1997;157:2413–2452.
3. Kostis JB, De Felice EA (Eds.). Beta blockers in treatment of cardiovascular disease. New York: Raven Press 1984: 309.
4. Vozár J, Kreze A, Klimeš I (Ed.). Diabetes mellitus. Bratislava: Slovak Academic Press 1998:286.
5. Astrup AV. Obesity and diabetes as side-effects of beta-blockers. *Ugeskr Laeger* 1990;152:2905–2908.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type II diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703–713.
7. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, et al. CAPPP Study group. Reduced cardiovascular mortality and morbidity in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001;24:2091–2096.
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560–2572.
9. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011–1053.
10. Jonáš P. Arteriálna hypertenzia v tabulkách a grafoch. Návody pre prax. 2. vydanie. Košice: Compu Graph 2004:233.
11. Kolektív autorov. Odporúčania: Manažment stabilnej angíny pectoris. *Cardiol* 1999;8:201–222.
12. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. *Eur Heart J* 1988;9:8–16.
13. Wasserman K. Principles of exercise testing and interpretation. 3rd edition. New York: Lippincot, Williams and Wilkins 1999:202.
14. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. ACC/AHA Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:260–311.
15. Kato K, Limura H, Kishida H, et al. Clinical efficacy of betaxolol hydrochloride (MCI-144) in angina pectoris – multicenter double-blind comparative study versus atenolol (in Japanese). *J Clin Ther med* 1990;6:2083–2105.
16. Christ M, Rauen P, Klais V, et al. Spontaneous changes of heart rate, blood pressure, and ischemia- type ST segment depressions in patients with hypertension without significant coronary artery disease: beneficial effects of B-blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;28:755–763.
17. Kato K, Limura H, Kakinok S, et al. Clinical efficacy and safety of betaxolol hydrochloride (MCI-144) on angina pectoris in the long term treatment (in Japanese). *J Clin Ther Med* 1990;6(Suppl.):185–202.
18. Makolkin VI, Akhmedova OO, Buvaltsev VI, et al. Clinical and metabolic effects of cardioselective beta-adrenoblockers nebivolol and metoprolol in patients with hypertension and ischemic heart disease associated with type 2 diabetes. *Kardiologia* 2003;43:40–43.
19. van de Ven LL, Vermeulen A, Tans JG, et al. Lageweg NC, Lie KI. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates. *Int J Cardio* 1995;47:217–223.
20. De Backer G, Derese A. Double-blind study of betaxolol in patients with stable angina pectoris. In: Morselli PL, Cavero I, Kilborn JR, et al, editors. Betaxolol and other BI adrenoreceptor antagonists. New York: L.R.R.S. Monograph Series, Vol I., Raven Press 1983:261–266.
21. Nahara KA. Double-blind comparison of once daily betaxolol versus propranolol four times daily in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990;65:577–582.

-
22. Glaser SP, Friedmann R, Taligi T, et al. Safety and compatibility of betaxolol hydrochloride combined with diltiazem or nifedipine therapy in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994;73:213–218.
 23. Kanbara H, Kawai C, Kato K, et al. Clinical efficacy and safety of the long-term, treatment with betaxolol hydrochloride in angina pectoris (in Japanese). *J Clin Ther Med* 1990;6(Suppl.):203–221.
 24. Djian J. Clinical evaluation of betaxolol (Kerlone) as a once-daily treatment for hypertension in 4685 patients. *Br J Clin Pract* 1985;39:188–191.
 25. Meinertz T. Betaxolol in perspective. Auckland: Adis International 1998:33.

Za riešiteľov projektu Betaxolol:

Lubomír Antalík (Brezno), Juraj Bednár (Košice), Jozef Beňáčka (Piešťany), Ivana Draguňová (Šaľa), Slavomíra Filipová (Bratislava), Silvia Hojerová (Trnava), Marian Hranai (Nitra), Jana Jenčáková (Košice), Stanislav Juhász (Košice), Gabriela Juríková (Šaľa), Martin Kokles (Bratislava), František Kovár (Banská Bystrica), Iveta Nedelová (Banská Bystrica), Mária Radomská (Trebišov), Mikulasz Szakacs (Košice), Igor Tokarčík (Košice), Antónia Vážna (Šaľa), Jozef Vician (Prievidza), Andrej Zachar (Bratislava)