

Revista de la Facultad de Medicina

Volumen **48**
Volume

Número **6**
Number

Noviembre-Diciembre **2005**
November-December

Artículo:

Uso de betabloqueadores en pacientes
con neumopatía crónica: ¿realmente
están contraindicados?

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Facultad de Medicina, UNAM

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Artículo original

Uso de betabloqueadores en pacientes con neumopatía crónica: ¿realmente están contraindicados?

Fernando René Pérez Romero¹

¹ Residente de la Especialidad en Medicina Interna, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. México Distrito Federal.

Resumen

Antecedentes: El uso de los betabloqueadores en los pacientes con neumopatía crónica ha sido temido por los efectos adversos producidos a nivel de vías respiratorias, sin tomar en consideración la farmacología de estos medicamentos. **Objetivo:** Revisar sistemáticamente las características farmacológicas de los betabloqueadores, así como sus usos, contraindicaciones, y efectos adversos, haciendo énfasis en los efectos sobre la función respiratoria de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y/o asma, asociados a cardiopatía isquémica, hipertensión arterial sistémica (HAS), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y otras. **Fuentes de los datos y selección de estudios:** Se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos Medline desde 1985 hasta septiembre de 2004, identificando estudios sobre pacientes con enfermedad cardíaca y neumopatías, y las contraindicaciones para el uso de betabloqueadores, así como revisiones sobre la farmacología de estos medicamentos. Se identificaron 31 artículos originales, meta-análisis y revisiones sobre los betabloqueadores, cardiopatía y EPOC o asma. **Síntesis de los datos:** Los betabloqueadores son medicamentos que se han considerado de los más importantes avances en la farmacología clínica, ya que sus múltiples usos son dados por la acción sobre distintos órganos que poseen los tipos de receptores para los que están dirigidos, de tal manera que estos efectos pueden repercutir en la función de alguno de esos órganos. Las enfermedades cardiovasculares están estrechamente asociadas a la neumopatía crónica por lo que se han hecho diversos estudios valorando la repercusión de los betabloqueadores a nivel de la función respiratoria. **Conclusiones:** Aunque en la literatura médica se ha considerado tradicionalmente que el uso de los betabloqueadores en los pacientes con neumopatía crónica, específicamente en EPOC y asma están contraindicados, la revisión de los efectos dependientes de los receptores que se bloquean, hacen casi obvia la conclusión de que la utilización de los betabloqueadores cardioselectivos (bloqueadores β_1 -adrenérgicos), pueden usarse con vigilancia de los efectos adversos tales como el

broncoespasmo en los pacientes con hiperreactividad. También es necesario hacer hincapié en que los betabloqueadores no cardioselectivos deben ser considerados como absolutamente contraindicados en el paciente con EPOC o asma.

Palabras clave: *Betabloqueadores, cardiopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma.*

Summary

Antecedents: The use of the beta-blockers in the patients with chronic lung disease has been feared by the adverse effects on the airway, without taking in consideration the pharmacology of this type of drugs. **Objective:** To revise the pharmacological characteristics of the beta-blockers systematically, as well as their uses, contraindications, and adverse effects, making emphasis in the effects on the breathing function of the patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and/or asthma, associated to ischemic heart disease, systemic arterial hypertension, congestive heart failure (ICC) and others. **Source of data and selection of studies:** The search was carried out in the database Medline from 1985 until September of 2004, identifying studies on patients with heart and lung disease, and the contraindications for betablockers use, as well as revisions of all the pharmacological aspects of these drugs. Thirty one original articles, goal-analysis and revisions were identified on betablockers, heart disease and COPD or asthma. **Synthesis of the data:** Betablockers have been considered one of the most important advances in clinical pharmacology; their multiple uses due to the action on several types of receptors rebound in the function of some of those organs. Cardiovascular diseases are closely associated to chronic lung disease so diverse studies have evaluated the repercussion of beta-blockers of breathing. **Conclusions:** Although in the medical literature it has been considered traditionally that beta-blockers are contraindicated on patients with chronic neumoopathies specifically in COPD and asthma, the revision of the effects on the receivers, makes almost obvious the conclusion that the use of the cardioselective beta-

blockers, can be used with surveillance without adverse effects as the bronchoconstriction. It is necessary to insist that non cardioselective beta-blockers should be considered contraindicated.

Key words: *Betablockers, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma.*

Introducción

La utilización de medicamentos en condiciones en que se encuentran sobrepuestas dos o más enfermedades hace que la prescripción de los mismos deba ser por demás precavida; sin embargo, en enfermedades del tipo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma, en las cuales las alteraciones de la función ventilatoria juega un papel importante, y en las que se ha considerado tradicionalmente que los fármacos betabloqueadores se encuentran contraindicados por la presencia de los efectos colaterales, ha llevado a pensar que los pacientes con neumopatía y cardiopatía asociada, no puedan ser candidatos a la administración de estos medicamentos y por tanto, a sus beneficios.

El presente trabajo hace una revisión de la farmacología básica de los betabloqueadores, haciendo énfasis en sus contraindicaciones y en la posible utilización de los mismos en pacientes con EPOC y asma.

Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos MEDLINE, para lo cual se usaron las páginas Ovid, Pubmed, Science Direct, Wiley Interscience, desde 1985 hasta septiembre de 2004, utilizando los términos índice (MeSH) *COPD, ischemic heart disease, beta-blockers, contraindications, asthma* y se resumieron los datos obtenidos. Se obtuvieron 31 artículos originales, revisiones de la farmacología, meta-análisis y consensos de expertos, sobre el uso de los betabloqueadores y sus efectos tanto benéficos como adversos en pacientes con EPOC y asma asociados a enfermedades cardiovasculares y oftalmológicas.

Características generales

Los betabloqueadores han sido considerados uno de los mayores avances farmacoterapéuticos del siglo XX. Estos medicamentos tienen la propiedad de fijarse a los receptores β -adrenérgicos para las catecolaminas. Sin embargo los betabloqueadores actuales tienen diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas que tienen importancia clínica. Dentro de los factores que influyen en la farmacocinética de los betabloqueadores se encuentran: la edad, raza, tabaquismo y tratamiento medicamentoso concomitante.

Inicialmente el uso de estos medicamentos era para la cardiopatía isquémica, sin embargo su uso actual se ha ampliado para la hipertensión, tirotoxicosis, cardiomiopatía hipertrófica, migraña, glaucoma e insuficiencia cardíaca.

Se han sintetizado más de 100 bloqueadores de los β -adrenorreceptores. Estos agentes se han distinguido por la selectividad β_1 , agonismo parcial, estabilidad de la membrana, antagonismo de los α -receptores, actividad simpática intrínseca y más recientemente las propiedades vasodilatadoras. Químicamente, la mayoría de los betabloqueadores son estereoisómeros levorrotatorios, pero que la actividad de estabilización de membrana es una propiedad tanto de los estereoisómeros levorrotatorios como dextrorrotatorios. La mayoría de los estereoisómeros dextrorrotatorios no tienen actividad significativa salvo algunos como el d-sotalol y nebivolol, que tienen propiedades antiarrítmicas, y el segundo también con propiedades vasodilatadoras.¹

Clasificación

De forma general se clasifican en: a) No selectivos, que son aquellos que producen bloqueo de los receptores β_1 y β_2 adrenérgicos; b) Selectivos, que son aquellos que tienen afinidad por los receptores β_1 . Sin embargo la selectividad es dependiente de la dosis y disminuye o desaparece cuando se utilizan grandes dosis. Existen betabloqueadores que ejercen actividad agonista de los receptores β_2 , así como efecto vasodilatador por efecto del bloqueo de los receptores α_1 -adrenérgicos. En el cuadro 1 se muestra su clasificación.²

Cuadro 1. Clasificación de los betabloqueadores en base a su selectividad

No selectivos sin ASI	β_1 -selectivos sin ASI	No selectivos con ASI	Efecto dual
Nadolol Propranolol Timolol	Atenolol Betaxolol Bisoprolol Esmolol Metoprolol Celiprolol Nebivolol	Acebutolol Carteolol Penbutolol Pindolol Oxprenolol Dilevalol	Carvedilol Labetalol

ASI = Actividad simpática intrínseca

Farmacocinética

Los betabloqueadores lipofílicos se absorben completa y rápidamente del tracto gastrointestinal pero son metabolizados en hígado como efecto de primer paso, por lo que su biodisponibilidad oral es de aproximadamente 10-30%. Tienen una vida media más corta y penetran fácilmente al sistema nervioso central (SNC). Los betabloqueadores hidrofílicos son completamente absorbidos en el tracto gastrointestinal y son excretados sin cambios como metabolitos activos por el riñón; tienen una vida media más larga y no interactúan con otros medicamentos metabolizados en el hígado.¹

Mecanismo de acción

Se han considerado los siguientes: A) Acción antihipertensiva, asociada con disminución del gasto cardiaco, inhibición de la liberación de renina y disminución en la producción de la angiotensina II, bloqueo de los α -adrenoceptores que incrementan la liberación de norepinefrina de las terminales de los nervios simpáticos y disminuyendo la actividad del centro vasomotor. B) Acción anti-isquémica, disminuyen la demanda de O_2 mediante la reducción de la frecuencia cardiaca, contractilidad cardiaca y presión arterial; en adición, al prolongarse la diástole, se permite una mejor perfusión miocárdica. C) Reducción de la liberación de renina, angiotensina II y producción de aldosterona por bloqueo de los β_1 adrenoceptores en las células renales yuxtaglomerulares. D) Mejora de la estructura y función ventricular. E) Efecto antiarrítmico, que resulta de los efectos electrofisiológicos cardiacos directos (disminución de la frecuencia cardiaca, de la activación espontánea de los marcapasos ectópicos, enlentecimiento de la conducción e incremento en el periodo refractario del nodo AV). Dentro de otros mecanismos se encuentran: Inhibición de la apoptosis cardiaca mediada por la vía de la activación beta-adrenérgica, inhibición de la actividad plaquetaria, reducción del mecanismo de estrés aplicado a la placa, previene la ruptura de la placa, cambios en la expresión de genes miocárdicos. Algunos betabloqueadores tienen propiedades antioxidantes, inhibiendo la proliferación celular del músculo liso vascular.^{2,3}

Efectos adversos

Los sistemas y órganos afectados de forma adversa son:

- **Cardiovascular:** Bradicardia extrema y bloqueo AV, que se presentan principalmente en pacientes con disfunción del nodo AV o en pacientes con insuficiencia cardiaca. Fenómeno de Raynaud. Sin embargo los efectos serán menores en aquellos fármacos que tengan función vasodilatadora.

- **Metabolismo:** Pueden enmascarar la sintomatología de los pacientes tratados con insulina por DM tipo 1 y que presentan hipoglucemia.
- **Pulmonar:** Pueden incrementar la resistencia de las vías aéreas y están contraindicados en pacientes con asma o EPOC broncoespástico. Sin embargo la EPOC puede ser una contraindicación relativa, no así el asma. De forma aislada se han reportado casos con infiltrados pulmonares migratorios, y bronquiolitis obliterante con neumonía organizada con la administración de sotalol y acebutolol.⁴
- **Efectos centrales:** Fatiga, cefalea, alteraciones del sueño, insomnio, sueños vívidos,
- **Disfunción sexual:** Puede causar o agravar la impotencia y la pérdida de la libido.

La suspensión brusca puede llevar a la presencia de síntomas de rebote como: taquicardia, hipertensión, arritmias, exacerbación de la angina.^{2,4}

Reacciones poco frecuentes: lupus eritematoso, neumonitis por hipersensibilidad, neumonitis intersticial difusa.^{2,4}

Contraindicaciones

Las contraindicaciones para el inicio del tratamiento con betabloqueadores incluyen: asma, hipotensión o bradicardia sintomática, insuficiencia cardiaca severa o descompensada. Las contraindicaciones pueden ser relativas si los beneficios son mayores que los riesgos.^{2,3} Las diferencias entre las propiedades y sus efectos, son más de carácter relativo que absoluto, por lo que los betabloqueadores β_1 pueden ser administrados bajo observación médica y con la disponibilidad de los broncodilatadores a pacientes neumópatas.¹ En 1991 Tattersfield determinó que las personas con asma y bronquitis crónica, jóvenes y ancianos tienen el mismo riesgo de broncoconstricción por betabloqueadores.⁵

Mecanismo de broncoconstricción inducido por betabloqueadores

El mecanismo aún no es del todo comprendido. La estimulación beta-adrenérgica inhibe la liberación de acetilcolina (ACh), que es un potente broncoconstrictor. En pacientes con asma, el bloqueo beta-adrenérgico no selectivo puede causar broncoconstricción por antagonismo de β_2 -adrenoceptores inhibidores presinápticos en nervios colinérgicos. Sin embargo esto no ocurre en pacientes saludables. Las vías aéreas de los pacientes con asma, son más reactivas que la de los saludables. Sin embargo los pacientes con EPOC responden de forma más adecuada a la administración de anticolinérgicos. Los β_2 -adrenoceptores y los receptores M2 colinérgicos tienen efectos opuestos, por lo que la estimulación de los β_2 -adrenoceptores ocasionan un incremento del mo-

nofosfato de adenosina cíclico que estimula la relajación del músculo liso bronquial. El efecto es inverso en la estimulación de los M2. Alternativamente, el efecto broncoconstrictor de los betabloqueadores puede no ser directamente relacionado al bloqueo de los adrenoceptores. El bloqueo parcial o completo de los β_2 -adrenoceptores con activación no opuesta de los receptores alfa puede ser responsable de broncoconstricción inducida por un bloqueo no selectivo. La actividad del carvedilol y labetalol en el bloqueo α_1 puede ser suficiente para inducir broncoconstricción en pacientes con EPOC pero no en pacientes con asma.⁶

Uso de betabloqueadores en pacientes con EPOC y asma

La EPOC y asma son comorbilidades frecuentes para pacientes con ICC, HAS y cardiopatía isquémica. En EUA se ha calculado la prevalencia de esta comorbilidad en 23-33%.¹⁰ En México no se tienen cifras de la prevalencia de estas enfermedades en comorbilidad.

En diversos estudios se ha considerado que los betabloqueadores inducen el broncoespasmo, por lo que tradicionalmente este tipo de medicamentos está contraindicado en los pacientes con EPOC o asma, siendo estos últimos los más afectados. De igual manera, estos pacientes han sido ampliamente excluidos de los grandes estudios clínicos aleatorizados y los médicos aún se encuentran reacios al uso de betabloqueadores en este tipo de pacientes,^{3,5-8} a pesar de que consensos como los de la American Medical Association y la American Heart Association afirman que los beneficios de los betabloqueadores pueden ser extendidos a los de neumopatía.⁷

Chen y cols. en 2001 en pacientes con cardiopatía isquémica, y Miki y cols. en 2003 evaluaron el uso de betabloqueadores en pacientes con EPOC y asma, encontrando que sí había disminución del VEF1 en especial con el betoxalol y bisoprolol a pesar de considerarse betabloqueadores cardioselectivos, sin embargo, en el estudio de Chen concluyen que los pacientes con EPOC y asma tienen un riesgo menor de mortalidad si se administra betabloqueadores, con un OR igual a 0.85 y un IC de confianza de 0.81 a 0.92, por lo que consideran que los betabloqueadores pueden ser administrados a pacientes con EPOC y asma con un mayor beneficio que riesgo y que deben administrarse con precaución.^{7,10}

En pacientes con cardiopatía isquémica y EPOC, Camsari y cols. evaluaron el metoprolol de liberación prolongada y metoprolol convencional a dosis máximas y no encontraron diferencias significativas en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) con respecto a los basales, concluyendo que el metoprolol puede utilizarse de forma segura a dosis máximas en pacientes con EPOC. Dorow y cols. realizaron un estudio aleatorizado doble ciego transversal en el cual evaluaron al atenolol y bisoprolol (betabloqueadores

cardioselectivos) en pacientes con cardiopatía isquémica, encontrando una ligera disminución del VEF1, así como aumento de la resistencia de las vías aéreas, considerando que estos medicamentos pueden causar disminución de la función pulmonar en pacientes con bronquitis crónica.^{7,11-13}

Fogari y cols. en 1990 realizaron un estudio transversal aleatorizado en el cual evaluaron cuatro betabloqueadores (propranolol, oxprenolol, atenolol y celiprolol), como tratamiento en pacientes hipertensos y con EPOC, encontraron que el propranolol y oxprenolol, disminuyen significativamente el VEF1, así como la respuesta al broncodilatador (prueba de reversibilidad), el atenolol y el celiprolol no afectaron significativamente la función respiratoria ni antagonizaron el efecto del salbutamol; y el celiprolol tuvo efectos en la función respiratoria similares a los del placebo, sin embargo algunas de estas similitudes no fueron estadísticamente significativas.^{14,15}

Kotlyar y cols en 2002 evaluaron al carvedilol como tratamiento en la insuficiencia cardíaca y EPOC o asma, encontrando que los pacientes con ICC y EPOC toleraban adecuadamente el carvedilol, no así los pacientes con ICC y asma que lo toleraron pobremente, sin embargo la utilidad en el remodelamiento miocárdico y la función ventricular fue igual a la de sujetos sin neumopatía.¹⁶

Estudios en pacientes con EPOC y asma evaluaron el efecto de medicamentos del tipo de metoprolol y propranolol, en los cuales se observó que el primero no disminuye la VEF1 de forma significativa; no así con propranolol, con el cual sí se observó disminución del VEF1, así como una disminución de la reversibilidad posterior a la administración de salbutamol. Chodosh y cols. en 1988 realizaron un estudio transversal, doble ciego, comparando los efectos en el VEF1 del metoprolol y dilevalol a dosis relativamente altas (200 y 400 mg/día respectivamente), encontrando que el VEF1 disminuía de forma significativa y que ambos inhibían la respuesta al isoproterenol. Por lo que se han hecho consideraciones de que el bloqueo selectivo, como el del metoprolol, se pierde a dosis altas.^{2,6,17}

Otros estudios han comparado el efecto de los betabloqueadores tópicos oftalmológicos como tratamiento del glaucoma en los pacientes neumópatas. Kirwan y cols. encontraron que no parecía haber un incremento en el riesgo de obstrucción de vías aéreas por el uso de betabloqueadores selectivos tópicos. Hugues y cols. compararon el efecto de timolol, betaxolol, carteolol y placebo oftálmico, en pacientes con bronquitis crónica, encontrando una disminución significativa en el VEF1 por lo que recomiendan una administración cuidadosa de betabloqueadores oftalmológicos en pacientes con bronquitis crónica.^{18,19}

En un estudio comparativo entre nebivolol, celiprolol y placebo no hubo diferencias significativas entre el efecto de ambos betabloqueadores a nivel respiratorio, sin embargo sí

disminuyeron el VEF1 de forma significativa y mejoraban con la administración de albuterol. Pujet y cols compararon los efectos pulmonares del celiprolol vs bisoprolol y celiprolol más propranolol; encontraron que el celiprolol producía un incremento significativo de la VEF y de la CVF, efecto contrario del propranolol, también encontraron que en el grupo de pacientes de terapia combinada, el celiprolol inhibía los efectos broncoconstrictores del propranolol.²⁰⁻²²

Los betabloqueadores intravenosos de acción corta (v. gr. esmolol), fueron evaluados en pacientes con estenosis subaórtica hipertrófica, hipertensión, cardiopatía isquémica y EPOC, en el estudio de Bekker y cols. en pacientes que requirieron tratamiento quirúrgico, encontraron que pueden utilizarse con un bajo riesgo de broncoespasmo.²³⁻²⁵

Comentario

Los betabloqueadores son medicamentos que han comprobado su utilidad en diversas patologías, principalmente en las cardiovasculares, neurológicas, endocrinológicas, gastroenterológicas y oftalmológicas. Es comprensible que por su mecanismo de acción sean considerados como contraindicados en pacientes con EPOC y asma. Los estudios realizados que evalúan los efectos de los betabloqueadores cardioselctivos en la función respiratoria son contradictorios, por lo que hacen aún más entendible el porqué se han considerado “tradicionalmente” como contraindicados en pacientes neumópatas y el porqué los grandes estudios que evalúan estos medicamentos excluyen a los mismos. Sin embargo, es claro que no se deben negar los beneficios de este tipo de medicamentos y que al utilizarlos en neumópatas deberán vigilarse estrechamente los efectos adversos respiratorios y que no deberán ser considerados como única opción.

Un ejemplo es su uso en la hipertensión que no es estricto, ya que existen otro tipo de medicamentos que pueden ser igualmente eficaces y sin poner en riesgo de broncoespasmo al paciente. Cazzola y cols. propusieron el uso inicial de diuréticos tiazídicos y calcioantagonistas en pacientes con EPOC y con HAS, y posteriormente agregar medicamentos como antagonistas AT1, antagonistas de los receptores α_1 .^{26,27} Esto puede extrapolarse a las demás patologías como ICC, cardiopatía isquémica.

Otra posibilidad en el uso de los betabloqueadores puede ser combinando medicamentos que inhiban o disminuyan el riesgo de efectos adversos. En un reporte de casos, Shiga y cols. observaron el efecto de la combinación de pimobendan (inotrópico) y metoprolol o bisoprolol, en pacientes con cardiomiopatía dilatada y EPOC, que previamente no habían tolerado el betabloqueador solo, observando una buena tolerancia en la terapia combinada y sugiriendo que el efecto del pimobendan en cuanto a la inhibición de la fosfodiesterasa en el músculo liso bronquial puede ejercer un efecto broncodilatador.²⁸

Salpeter y cols. han realizado estudios de meta-análisis de los que han determinado que el uso de los betabloqueadores en pacientes con neumopatía son de utilidad comprobada y que no producen una disminución significativa de la función respiratoria ni incrementan la frecuencia de exacerbaciones de EPOC o asma.^{9,29}

Es evidente que la individualización de los casos ya que no está confirmado que todos los betabloqueadores causen efectos adversos en la función respiratoria de los pacientes con EPOC o asma y que su uso será basado en el riesgo-beneficio al paciente. Además de que existen estudios que demuestran que algunos medicamentos como el celiprolol mejoran la función respiratoria o definitivamente no la afectan.

Es importante subrayar que los betabloqueadores no selectivos pueden causar broncoconstricción, y que éstos sí deben considerarse como contraindicados en pacientes con asma y EPOC, pero el uso de los que son cardioselctivos puede ser una buena opción de tratamiento con una vigilancia estrecha de las posibles reacciones adversas.³⁰

Con lo anterior, se puede decir que no existe consenso en la utilización de los betabloqueadores en pacientes neumópatas, por lo que es necesario realizar estudios clínicos bien diseñados, inicialmente para valorar el efecto de los betabloqueadores en la función respiratoria de los pacientes neumópatas y poder definir posteriormente el riesgo real de utilizarlos.

Referencias

1. Frishman WH, Alwarshetty M. β -Adrenergic blockers in systemic hypertension. Pharmacokinetic considerations related to the current Guidelines. Clin Pharmacokinet 2002; 20: 505-516.
2. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J et al. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The task force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25: 1341-1357.
3. Pancu D, Lee DC. β -blocker use in the emergency department in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty. J Emerg Med 2003; 24: 379-382.
4. Faller M, Quoix E, Popin E et al. Migratory pulmonary infiltrates in a patient treated with sotalol. Eur Respir J 1997; 10: 2159-2162.
5. Tattersfield AE. Respiratory function in the elderly and the effects of beta blockade. Cardiovasc Drugs Ther 1991; 4 suppl 6: 1229-1232.
6. Sirak TE, Jelic S, Le Jemtel TH. Therapeutic update: Non-selective beta and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 497-502.
7. 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 Coll Cardiol 2001; 37: 1950-1956.
8. Hedner J, Ullman A, Lemne C et al. Effects of dilevalol, a beta-adrenoceptor antagonist with intrinsic sympathetic activity in asthmatic patients. Pulm Pharmacol 1989; 2: 155-159.
9. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE et al. Cardioselctive beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Resp Med 2003; 97: 1094-1101.

10. Miki A, Tanaka Y, Ohtani H et al. Betaxolol-induced deterioration of asthma and a pharmacodynamic analysis based on beta-receptor occupancy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41: 358-364.
11. Camsari A, Arıkan 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.
12. Dorow P, Talhofer S, Bethge H et al. Long-term treatment of angina pectoris with bisoprolol or atenolol in patients with chronic obstructive bronchitis: a randomized, double-blind crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 suppl 5: S36-S44.
13. Dorow P, Bethge H, Tonnesmann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic lung disease and angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31: 143-147.
14. Fogari R, Zoppi A, Tettamanti F et al. Comparative effects of celiprolol, propranolol, oxprenolol, and atenolol on respiratory function in hypertensive patients with chronic obstructive lung disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4: 1145-1149.
15. van Zyl AI, Jennings AA, Baetman ED et al. Comparison of respiratory effects of two cardioselective beta-blockers, celiprolol and atenolol, in asthmatics with mild to moderate hypertension. *Chest* 1989; 95: 209-213.
16. 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.
17. Chodosh S, Tuck J, Blausci DJ. The effects of diltiazem, metoprolol, and placebo on ventilatory function in asthmatics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 11 suppl 2: S18-S24.
18. Kirwan JF, Nightingale JA, Bunce C et al. Do selective topical beta antagonists for glaucoma have respiratory side effects? *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 196-198.
19. Hugues FC, Matte JC, Le Jeunne C et al. Effects of beta-adrenoceptors blocking eye drops in patients with chronic bronchitis. *Therapie* 1992; 47: 211-215.
20. Pujet JC, Dubreuil C, Fleury B et al. Effects of celiprolol, a cardioselective beta-blocker, on respiratory function. *Eur Resp J* 1992; 5: 196-200.
21. Bruschi C, Casali L, Cerveri I et al. Effects of celiprolol on the bronchial reactivity in asthma. *Am J Cardiol* 1988; 61: 53C-54C.
22. Cazzola M, Noschese P, D'Amato M et al. Comparison of the effects of single oral doses of nebivolol and celiprolol on airways in patients with mild asthma. *Chest* 2000; 118: 1322-1326.
23. Bekker A, Sorour K, Miller S. The use of cardioselective beta-blockers in a patient with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Anesth* 2002; 14: 589-591.
24. Gold MR, Dec GW, Cocca-Spofford D et al. Esmolol and ventilatory function in cardiac patients with COPD. *Chest* 1991; 100: 1215-1218.
25. Shepard D, DiStefano S, Byrd RC et al. Effects of esmolol on airway function in patients with asthma. *J Clin Pharmacol* 1986; 26: 169-174.
26. Cazzola M, Noschese P, Amato G et al. The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction. *Chest* 2002; 121: 230-241.
27. Krane NK, Wallin JD. Managing the elderly patient with both hypertension and pulmonary disease. *Geriatrics* 1987; 42: 45-49, 52.
28. Shiga T, Wakaumi M, Yajima T et al. Beta-blocker therapy combined with low-dose pimobendan in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and chronic obstructive pulmonary disease: report on two cases. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002; 16: 259-63.
29. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002; 137: 715-725.
30. Sackner-Bernstein JD. Practical guidelines to optimize effectiveness of β -blockade in patients postinfarction and in those with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 93(suppl): 69B-73B.