



Snížení srdeční frekvence při beta-blokádě a kardioprotekce u hypertoniků

Pavel Jerie

Klidová tepová frekvence je nezávislý rizikový faktor kardiovaskulární morbidity a mortality. Bradykardizující účinek beta-blokády je uznáván jako mechanismus, který ovlivňuje příznivě prognózu pacientů s tachykardií, ischemickou chorobou srdeční i srdeční insuficiencí. Na základě výsledků velkých kontrolovaných studií byla v posledních letech přijata koncepce kardioprotektivního účinku beta-blokátorů, navíc s přesvědčením, že čím pomalejší je puls, tím příznivější je účinek léčby. Z toho je odvozeno doporučení, aby byla podána co největší dávka účinného léku. Nicméně již roku 1998 poukázali F. H. Messerli a spol., že u hypertoniků sice beta-blokáda riziko cerebrovaskulárních příhod snižuje, ale nemá žádný vliv na kardiovaskulární ani na celkovou mortalitu. Na tyto nálezy však nebyl brán zřetel při formulování směrnic k léčbě hypertenze v roce 2003; v britských směrnicích v roce 2006 bylo zdůrazněno, že beta-blokátory nelze již řadit mezi základní léky při zahájení léčby hypertenze. Toto stanovisko však nebylo respektováno v posledních směrnicích Evropské společnosti pro hypertenzi v roce 2007, kdy užití beta-blokády se připouští na počátku léčby i při jejím pokračování.

V říjnovém čísle 2008 časopisu JACC uveřejnili autoři Messerliho výzkumné skupiny výsledky metaanalýzy randomizovaných srovnávacích studií od roku 1966 až do května 2008. Vybrali z 22 kontrolovaných studií, kde byly použity beta-blokátory k léčbě hypertenze, devět, v nichž je cíleně sledováno 36 096 hypertoniků s beta-blokátory, 30 139 pacientů léčených jinými antihypertenzivy a 3 897 pacientů, kterým bylo podáváno placebo. V první skupině užívalo 78 % pacientů atenolol, 9 % oxprenolol, 1 % propranolol a 12 % atenolol/metoprolol/pindolol či hydrochlorothiazid. Ve srovnávací skupině užívalo 12 % placebo, 13 % blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II, 11 % diuretika a 64 % blokátory kalciových kanálů. Průměrný věk pacientů, doba sledování, tlak krve před léčbou i po ní a srdeční frekvence před léčbou byly v obou skupinách naprosto stejné ($75 \pm 3/\text{min}$). Po léčbě beta-blokátory byl puls $66 \pm 5/\text{min}$, v kontrolní skupině $74 \pm 3/\text{min}$ ($p < 0,0001$).

Statistické vyhodnocení výsledků ukázalo obrácený lineární vztah mezi srdeční frekvencí a kardiovaskulární

mortalitou i morbiditou: se snížením srdeční frekvence se zvyšovalo relativní riziko kardiovaskulární úmrtnosti, nefatálního infarktu myokardu, srdeční insuficience a celkové úmrtnosti. U všech sledovaných parametrů šlo o statisticky významné rozdíly ($p = 0,00001$ až $0,000001$). Výsledky této metaanalýzy ukazují, že snížení tepové frekvence u hypertoniků léčených beta-blokátory je spojeno se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem a kontrastují s dosavadními údaji o vlivu zpomalení pulsu u ischemické choroby srdeční. Tento účinek vysvětlují autoři dyssynchronií postupující a reflektované pulsové vlny při farmakologicky navozené bradykardii: při pomalé frekvenci dosáhne reflektovaná pulsová vlna aortu již v systole a tím v ní zvýší centrální tlak, čímž dochází postupně k přetížení levé komory. Druhým možným mechanismem je zvýšení pulsního tlaku při bradykardii: zvýšením systolického tlaku je možné udržet žádoucí minutový objem. Je známo, že výše pulsové vlny je nezávislý rizikový faktor u pacientů s hypertenzí. O výsledcích lze diskutovat: většina nemocných byla léčena atenololem, údaje nelze extrapolovat na všechny beta-blokátory. Není zachyceno dávkování a přídatná léčba. To může být důležité. A konečně bude třeba rozhodnout, zda jde o účinek pouze bradykardie nebo farmakologické následky blokády adrenergických receptorů, které jsou vyjádřeny podle místa konečného účinku a vlastnosti beta-blokátoru samotného.

Ke zhodnocení významu pulsové frekvence a jejích změn při hodnocení prognózy kardiovaskulárních onemocnění je třeba objasnit patofyziologii těchto změn s ohledem na individuální používané léky – nikoli jejich skupiny – a zhodnotit výskyt a genezi vážných a těžkých nežádoucích účinků. Při současné polypragmazi je to obtížný úkol a řešení nelze dosáhnout statistickými testy.

Literatura

1. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1482–9.
2. Kaplan NM. Beta-blockers in hypertension. Editorial comment. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1490–1.

Adresa: MUDr. Pavel Jerie, Leymenstrasse 49, CH 4153 Reinach, BL1, Švýcarsko