

Může být snížení klidové srdeční frekvence pro pacienty přínosné?

M. Souček

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Souvislost mezi klidovou srdeční frekvencí a mortalitou je dobře zdokumentována u zdravých lidí i u pacientů s hypertenzí, srdečním selháním, nefatálním infarktem myokardu, metabolickým syndromem a u starých lidí. Klidová tachykardie přispívá také ke snížení délky života a je významným a nezávislým prediktorem kardiovaskulární morbidity a mortality [1]. Proto se zdá být rozumné snížit jak srdeční frekvenci, tak spotřebu kyslíku myokardem. Jednoduché měření klidové srdeční frekvence může poskytnout užitečné prognostické informace. Pro farmakologické ovlivnění srdeční frekvence jsou v současnosti nejčastěji používány betablokátory nebo blokátory kalciových kanálů (verapamil, diltiazem). V současné době máme nový lék, který selektivně inhibuje If kanály lokalizované v sinoatriálním uzlu myokardu a snižuje výhradně srdeční frekvenci.

Klíčová slova: srdeční frekvence – hypertenze – srdeční selhání – kardiovaskulární mortalita – farmakologické ovlivnění tepové frekvence

Can reduction in resting heart rate be beneficial for patients?

Summary: The relationship between resting heart rate and mortality is well documented in healthy people and patients with hypertension, heart failure, non-fatal myocardial infarction, metabolic syndrome and in old people. Resting tachycardia also contributes to reduced life length and is an important independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality [1]. It therefore seems reasonable to reduce both heart rate and myocardial oxygen consumption. Simple measurement of resting heart rate can provide useful prognostic information. The most common pharmacological treatments to control heart rate are beta-blockers or calcium channel blockers (verapamil, diltiazem). At present we have a new medicine that selectively inhibits If channels located in the sinoatrial node of the myocardium and reduces only heart rate.

Key words: heart rate – hypertension – heart failure – cardiovascular mortality – pharmacological control of pulse rate

Patofyziologie

Není zcela jasné, proč právě srdeční frekvence tak významně předpovídá mortalitu. Podle všech důkazů je tachykardie spojena se zvýšenou sympatickou aktivitou. Studie na zvířatech prokazují, že vysoká srdeční frekvence podporuje aterogenezi a že tento proces může být zpomalen snížením srdeční frekvence navozeným chirurgickou ablací sinoatriálního (SA) uzlu. Existuje rovněž vztah mezi průměrnou srdeční frekvencí a vznikem předčasných ventrikulárních kontrakcí, který je charakterizován zvýšením počtu tachyarytmií. Navíc může zvýšená sympatická aktivita a nízký tonus vagu snížit práh ventrikulární fibrilace. Rychlá srdeční frekvence je také spo-

jena s disrupcí plátu koronárních cév [2]. Nedávno bylo také prokázáno, že vyšší srdeční frekvence (a snížená variabilita srdeční frekvence) je u zdravých jedinců středního věku spojena se zvýšením koncentrace C-reaktivního proteinu (CRP) a počtu bílých krvinek [3]. Tento subklinický zánět ve spojení s autonomní dysbalancí může být těsně spojen s disrupcí aterosklerotického plátu a zvýšeným rizikem mortality.

Rychlá srdeční frekvence zvyšuje spotřebu kyslíku myokardem a pracovní zátěž srdce, urychluje vznik ischemie, a tak zvyšuje riziko kardiální příhody. Ischemie v průběhu denních aktivit je většinou spojena s významným zvýšením srdeční frekvence.

Co je to normální srdeční frekvence?

U savců existuje inverzní vztah mezi srdeční frekvencí a očekávanou délkou života, to znamená, že čím rychlejší je srdeční frekvence, tím kratší je délka života [4]. Například obrovské želvy se srdeční frekvencí 6 tepů za minutu se dožívají až 177 let, zatímco myš, jejíž srdce bije více než 500krát za minutu, má pravděpodobnou očekávanou délku života 1 rok. O lidech, kteří dosahují běžně věku 80 let, se tvrdí, že mají posunuté biologické hranice. Co je však normální srdeční frekvence? Obecně se předpokládá, že normální sinusový rytmus kolísá mezi 60–100 tepy/min a je obvykle mezi 70 až 80 tepy/min [5]. Epidemiologické

studie ukazují, že vysoká klidová srdeční frekvence je spojena se zvýšeným rizikem rozvoje hypertenze, ICHS a náhlé smrti [6] a že by mohlo být rozumné redefinovat práh tachykardie na přibližně 85 tepů/min.

Epidemiologické studie

Mnoho studií sledovalo v průběhu let zdravé muže a ženy. Framinghamská studie [7] byla zahájena v roce 1948. U 5 209 mužů a žen vstupujících do studie byly stanoveny klidové srdeční frekvence. Analýza srdeční frekvence za více než 30 let u jedinců bez kardiovaskulárního onemocnění při vstupu ukazuje, že frekvence měla tendenci ke zvýšení s věkem u obou pohlaví a byla o 3 tepy vyšší u žen. Přibližně 5 % srdeční frekvence bylo nad 95 a pod 60 tepů/min. Zatímco celková mortalita vzrostla s klidovou srdeční frekvencí jak u mladých, tak u starších jedinců, počet úmrtí při jakékoli srdeční frekvenci byl vyšší u mužů než u žen. Ve studii byl také zaznamenán významný nárůst nevaskulárních úmrtí a podle autorů může být srdeční frekvence nespecifickým měřítkem zdraví a mortality.

Další analýza Framinghamské studie [8] se zaměřila na 2 037 mužů a 2 493 žen, u kterých při vyšetření přesahoval krevní tlak 140/90 mm Hg. Za 36 let sledování zemřelo z kardiovaskulárních příčin 565 mužů a 367 žen. Vyšší krevní tlak koreloval se srdeční frekvencí. Každé zvýšení srdeční frekvence o 10 tepů/min bylo spojeno s 20% zvýšením celkové mortality a 14% zvýšením kardiovaskulární mortality u obou pohlaví. Koronární mortalita se zvýšila o 16 % u mužů a 12 % u žen.

Studie CARDIA (Coronary Artery Risk Development In young Adults) sledovala, zda počáteční srdeční frekvence předpovídá následný krevní tlak nezávisle na počátečním krevním tlaku [9]. Studie zahrnovala 4 762 mužů a žen ve věkovém rozmezí 18–30 let bez anamnézy kardiovaskulárních onemocnění, u kterých byla na počátku stanovena srdeční frekvence a krevní

tlak a tato vyšetření se opakovala za 2, 5, 7 a 10 let. Bylo prokázáno, že srdeční frekvence byla nezávislým prediktorem výše diastolického krevního tlaku (dTK) v průběhu dalších 10 let bez ohledu na počáteční krevní tlak se zvýšením o 0,7 mm Hg na 10 tepů/min. Proto je vysoká srdeční frekvence považována za rizikový faktor zvýšení dTK u mladých dospělých.

Další studie provedená v Paříži zkoumala účinky vysoké srdeční frekvence na mortalitu u různých podskupin v málo rizikové francouzské populaci podle věku, pohlaví a výše krevního tlaku [10]. Studie zahrnovala 19 386 jedinců ve věku 40–69 let podstupující rutinní zdravotní prohlídky. Srdeční frekvence byly rozděleny do 4 skupin: (1) pod 60 tepů/min, (2) 60–80 tepů/min, (3) 81–100 tepů/min a (4) nad 100 tepů/min. V průběhu dalších 20 let byla zaznamenána mortalita. Bylo prokázáno, že srdeční frekvence je nezávislým prediktorem mortality pro obě pohlaví a pro kardiovaskulární mortalitu u mužů. Vyšší srdeční frekvence byla spojena s vyšším krevním tlakem a plazmatickým cholesterolem. Srdeční frekvence neovlivňovala kardiovaskulární mortalitu u žen, což může být vysvětleno relativně malým počtem kardiovaskulárních úmrtí v ženské populaci.

Studie CASTEL (The Cardiovascular Study in the Elderly) zkoumala, zda je vysoká srdeční frekvence spojena s mortalitou starších mužů a žen [11]. Do studie bylo zařazeno 763 mužů a 1 175 žen ve věku 65 let a více. Sledování probíhalo déle než 12 let. Studie prokázala, že vyšší srdeční frekvence je silným prediktorem kardiovaskulární úmrtnosti starších mužů. Autoři navrhuje, že srdeční frekvence nad 80 tepů/min by měla být u starších mužů považována již za nebezpečnou.

Velmi zajímavá byla studie GISSI-2, která hodnotila u 10 000 pacientů s akutním infarktem myokardu různé nezávislé rizikové faktory ve vztahu k hospitalizační a půlroční mortalitě. Jako prognostický faktor s nejlepším vý-

povědní hodnotou se ukázala hodnota SF při přijetí pacienta k hospitalizaci. Nejhorší prognózu měli pacienti se SF při přijetí nad 100/min. Avšak i pacienti s hodnotou SF 80–100/min měli vyšší riziko než pacienti při přijetí s dysfunkcí levé komory, recidivou infarktu myokardu, známkami srdečního selhání, věkem nad 70 let, komorovou ektopií či hypertenzí. Vyjádřeno v absolutních číslech byla úmrtnost na akutní infarkt myokardu v půlročním horizontu po příhodě ve skupině pacientů se SF při přijetí do 80/min 7,1 %, ve skupině se SF při přijetí 81–100/min již 13,6 % a ve skupině se SF při přijetí nad 100/min dokonce 23,4 % [12].

Na základě mnoha epidemiologických studií se dá shrnout, že u jedinců, kteří byli zjevně zdraví při vstupu do studie, je klidová srdeční frekvence senzitivním, nezávislým markerem kardiovaskulárních chorob. V některých studiích je tento vztah více vyjádřen u mužů než u žen, u kterých může být prevalence kardiovaskulárních chorob nižší. U mužů bylo prokázáno, že zejména klidová tachykardie je silným, nezávislým prediktorem kardiovaskulárních úmrtí až do vyššího věku. Vysoká srdeční frekvence je úzce spjata s rozvojem hypertenze. Rovněž je významným prediktorem mortality mužů a žen po AIM v důsledku srdečního selhání a jiných komplikací infarktu myokardu. Srdeční frekvence je snadno měřitelná, nenákladná a poněkud opomíjená metoda. Musí být ještě objasněno, zda může samotné snížení srdeční frekvence zlepšit prognózu pacientů. Podle studií, které použily betablokátory u pacientů po infarktu myokardu, se to zdá být pravděpodobné. Hledají se další skupiny léků, které mohou přispět ke zpomalení zrychlené srdeční frekvence.

Léky snižující srdeční frekvenci Betablokátory

Kjekshus v analýze 11 prospektivních, dvojité zaslepených studií používajících betablokátory u pacientů po infarktu myokardu (post-IM) prokázal,

že čím výraznější je snížení srdeční frekvence, tím výraznější je také snížení mortality [13]. Použití betablokátorů je rozšířeno pro léčbu anginy pectoris; dávka je upravena tak, aby zajistila klidovou srdeční frekvenci 55–60 tepů/min a srdeční frekvenci po zátěži < 100 tepů/min. Snížením srdeční frekvence a krevního tlaku snižují betablokátoři kyslíkovou spotřebu myokardu a zvyšují koronární průtok do oblastí ischemie. Nicméně u přibližně 1 z 5 pacientů není léčba betablokátoři úspěšná a pro tyto a jiné pacienty se současnými rizikovými faktory, jako je například chronická astma, jsou nutné alternativní způsoby léčby.

Antagonisté kalciových kanálů

Srdeční frekvenci snižující antagonisté kalcia mohou mít další příznivé účinek. Snížení srdeční frekvence může být dosaženo s non-dihydropyridinovými antagonisty kalcia jako je diltiazem nebo verapamil. Ve studii Multicenter Diltiazem Post-Infarction Trial (MDPIT) [14] a druhé Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT II) [15] vyvolali verapamil a diltiazem snížení výskytu kardiálních příhod a mortality. Bylo však také prokázáno, že tyto látky mohou zvýšit výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů se srdečním selháním. Tento jev může být spojen s negativními inotropními účinky, které jsou zesíleny v přítomnosti betablokády u pacientů s levostrannou ventrikulární dysfunkcí. Mibefradil, který selektivně blokuje T-typ kalciových kanálů a snižuje srdeční frekvenci, byl nedávno stažen z důvodu závažných interakcí s jinými látkami.

Inhibitory sinusového uzlu

Bylo zkoumáno mnoho inhibitorů sinusového uzlu. Předběžné výsledky

ukazují, že některé z látek snižujících srdeční frekvenci mají příznivé hemodynamické a antiischemické účinky, jako například ivabradin z nové třídy těchto bradykardizujících látek, který selektivně inhibuje primární pacemakerový If proud v SA uzlu srdce. Ivabradin vyvolává na dávce závislé zlepšení tolerance a doby do objevení se ischemie při zátěži [16]. Je nutné počkat na výsledky probíhajících studií, které by mohly potvrdit, zda tato specifická bradykardizující látka snižuje také mortalitu. Podle dosud dostupných klinických studií má ivabradin srovnatelný efekt v prevenci vzniku myokardiální ischemie s betablokátoři i blokátory kalciových kanálů.

Závěr

Bylo jasně doloženo, že srdeční frekvence představuje nezávislý rizikový faktor a že snížení srdeční frekvence je přínosné.

Literatura

1. Purcell H. Heart rate as a target in ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1999; 1(Suppl H): H58–H63.
2. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477–1482.
3. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V et al. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 363–370.
4. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Cardiol* 1997; 30: 1104–1106.
5. Schamroth L. An Introduction to Electrocardiography. 7th ed. Oxford (UK): Blackwell Scientific Publications; 1990.
6. Palatini P. Need for revision of the normal limits of resting heart rate. *Hypertension* 1999; 33: 622–625.
7. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS et al. Heart rate and cardiovascular mor-

tality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1484–1489.

8. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148–1154.

9. Kim JR, Kiefe CI, Liu K et al. Heart rate and subsequent blood pressure in young adults. The CARDIA Study. *Hypertension* 1999; 33: 640–646.

10. Benetos A, Rudnichi A, Tomas F et al. Influence of heart rate on mortality in a French population. Role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33: 44–52.

11. Palatini P, Casiglia E, Julius S et al. High heart rate. A risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1404–1410.

12. Zuanetti G, Mantini L, Hernandez-Bernal F et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl F): F19–F26.

13. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute long-term myocardial intervention trials. *Am J Cardiol* 1986; 57: 43F–49F.

14. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 385–392.

15. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial – DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779–785.

16. Borer JS, Fox K, Jaillon P et al. Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina: a randomised, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817–823.

doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

www.fnusa.cz

e-mail: miroslav.soucek@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 11. 4. 2007