

Tepová frekvence a kardiovaskulární onemocnění

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC¹, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC²

¹Interní kardiologická klinika FN a LF MU, Brno

²Interní kardio-angiologická klinika FN USA a LF MU, Brno

Motto: „Život začíná s prvním tepem a končí s posledním.“ Aristoteles

Tepová frekvence je rizikový faktor pro kardiovaskulární morbiditu a mortalitu v obecné populaci, ale i u nemocných již léčených pro kardiovaskulární onemocnění. V placebové větvi studie SYST-EUR u hypertoniků byla tepová frekvence významným rizikovým faktorem, podobně u nemocných po infarktu myokardu ve studii GISSI 3 se zvyšující se tepovou frekvencí stoupala mortalita. Zvýšená tepová frekvence je rizikovým faktorem u nemocných se srdečním selháním. Optimální se zdá být tepová frekvence 50–70/minutu.

Ke snižování tepové frekvence se užívají 4 základní lékové skupiny – digitalis, betablokátory, kalciové blokátory verapamilového typu a blokátory I₁ kanálu. Digitalis je plně indikován u nemocných se srdečním selháním a fibrilací síní, ve studii DIG u nemocných se sinu- so- vým rytmem nevedl ale ke snížení mortality. Betablokátory jsou užívány v léčbě hypertenze, ischemické choroby srdeční a srdečního selhání a ve všech indikacích mají důkazy na snížení mortality. Není ale jasné, do jaké míry je tento efekt dán negativně chronotropním účinkem a do jaké míry jinými účinky, především antiarytmickým. Verapamil u nemocných po infarktu myokardu měl ve studii INVEST srovnatelný efekt s betablokátory, ve studii DAVIT 2 vedl k 20% snížení kardiovaskulárních příhod. Blokátory I₁ kanálu ve studii BEAUTIFUL mortalitu nesnížily a jsou nadále intenzivně testovány.

Klíčová slova: tepová frekvence, mortalita, digitalis, betablokátory, verapamil.

Heart rate and cardiovascular disease

Heart rate is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in the general population as well as in patients already treated for cardiovascular disease. In the placebo arm of the SYST-EUR study in hypertensives, heart rate was a significant risk factor; similarly, in patients after myocardial infarction in the GISSI 3 study, mortality increased with increasing heart rate. Increased heart rate is a risk factor in patients with heart failure. The heart rate of 50–70 beats/min appears to be optimal.

Four principal drug groups are used to lower heart rate: digitalis, beta blockers, calcium channel blockers of the phenylalkylamine class, and I₁ channel blockers. Digitalis is fully indicated in patients with heart failure and atrial fibrillation; however, it failed to reduce mortality in the DIG study in patients with a sinus rhythm. Beta blockers are used to treat hypertension, ischaemic heart disease, and heart failure and have been shown to reduce mortality in all the indications. It is not clear, however, to which extent this effect is due to negative chronotropic action and to which due to other, particularly antiarrhythmic, effects. In patients after myocardial infarction in the INVEST study, verapamil had an effect comparable to that of the beta blockers; in the DAVIT 2 study, it resulted in a 20 % decrease in cardiovascular events. I₁ channel blockers failed to reduce mortality in the „BEAUTIFUL“ study and continue being intensively tested.

Key words: heart rate, mortality, digitalis, beta blockers, verapamil.

Interní Med. 2009; 11(7 a 8): 315–318

Učebnice propedeutiky vnitřního lékařství udávají, že tepová frekvence je fyziologicky v rozmezí 60–100 min⁻¹. Nad 100 min⁻¹ mluvíme o tachykardii, pod 60 min⁻¹ o bradykardii (1). Za fyziologických okolností je pulz pravidelný (p. regularis). Při nepravidelném pulzu (p. irregularis) vždy srovnáváme počet prvních srdečních ozvě za minutu (centrální pulz) a počet tepů na periferních tepnách (periferní pulz). Je-li rozdíl mezi centrálním (slyšitelný fonendoskopem na srdci) a periferním pulzem, hovoříme o periferním deficitu (některé srdeční stahy s nízkým tepovým objemem nezpůsobily dostatečně silnou pulzovou vlnu). Nejčastější příčinou je fibrilace síní s rychlou

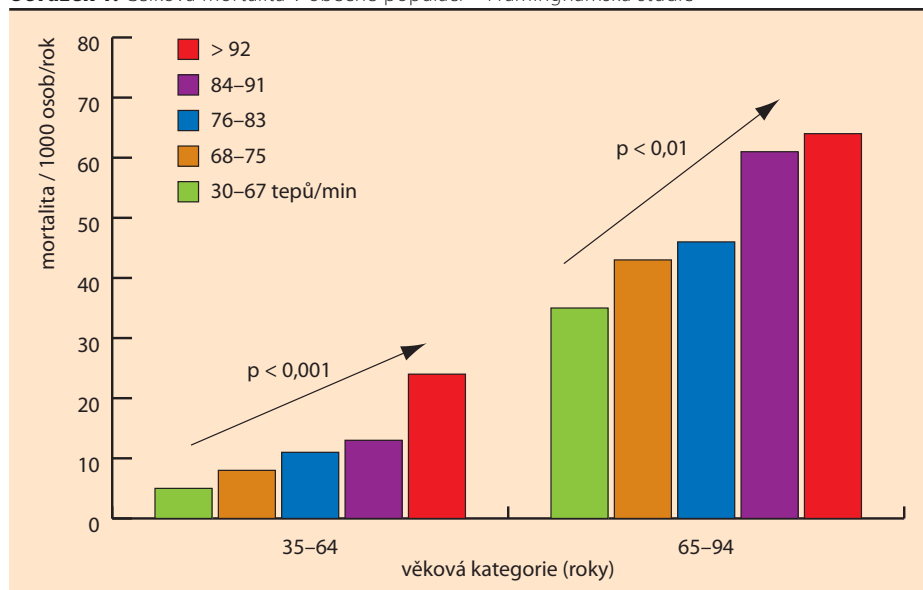
odpovědí komor, nebo četné síňové či junkční extrasystoly.

Tepová frekvence předpovídá mortalitu u zdravých lidí, u hypertoniků, pacientů po infarktu myokardu, se srdečním selháním, s metabolickým syndromem i starších osob (2, 3). Klidová tachykardie přispívá ke snížení délky života. Zda se jedná pouze o odraz aktivace sympatiku, nebo jiné patofyziologické mechanismy, není zcela jasné. Proto se zdá být rozumné snížit tepovou frekvenci a tím i nároky myokardu na kyslík. Přitom ale zvýšená klidová frekvence dosud není považována za významný rizikový faktor vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Je tomu tak proto, že chybí prospektivní stu-

die prokazující, že snížení tepové frekvence snižuje i kardiovaskulární a celkovou mortalitu. Obdobně není známo, jaká tepová frekvence je pro člověka optimální, resp. fyziologická. Pokud by srdce mělo tepovou frekvenci 60/minutu, znamenalo by to 3 600 tepů za hodinu, 66 400 tepů za den, 30 milionů za rok a 2,5 bilionu tepů za život.

Zásady správného měření tepové frekvence

- předchází 5 minut uklidnění
- měření provádíme vsedě
- měření provádíme minimálně 30 sekund
- provádíme minimálně 2 měření za sebou

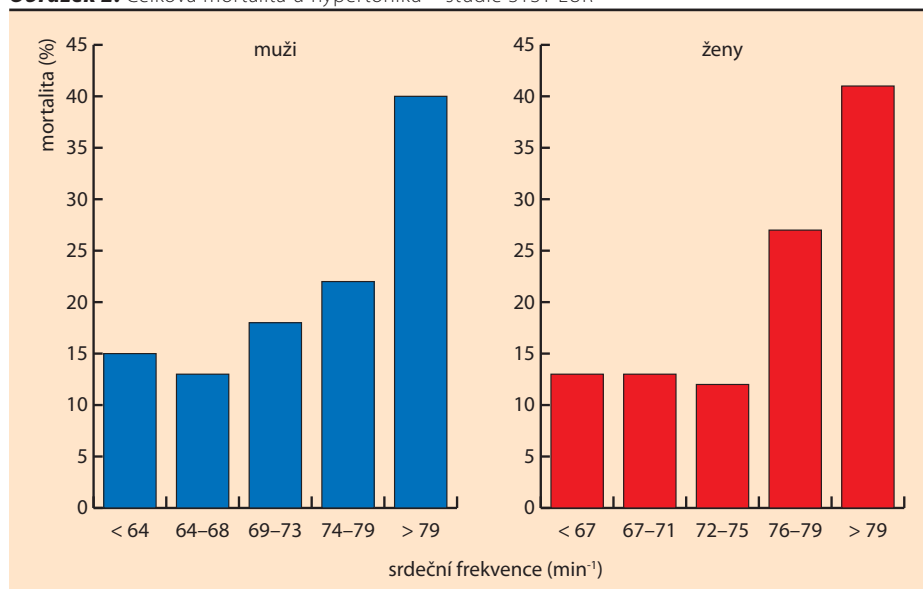
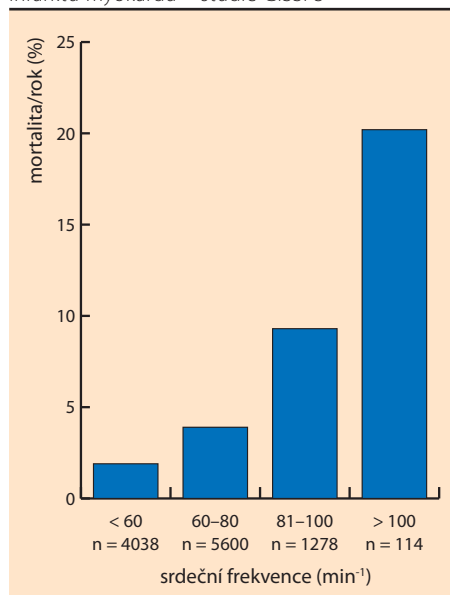
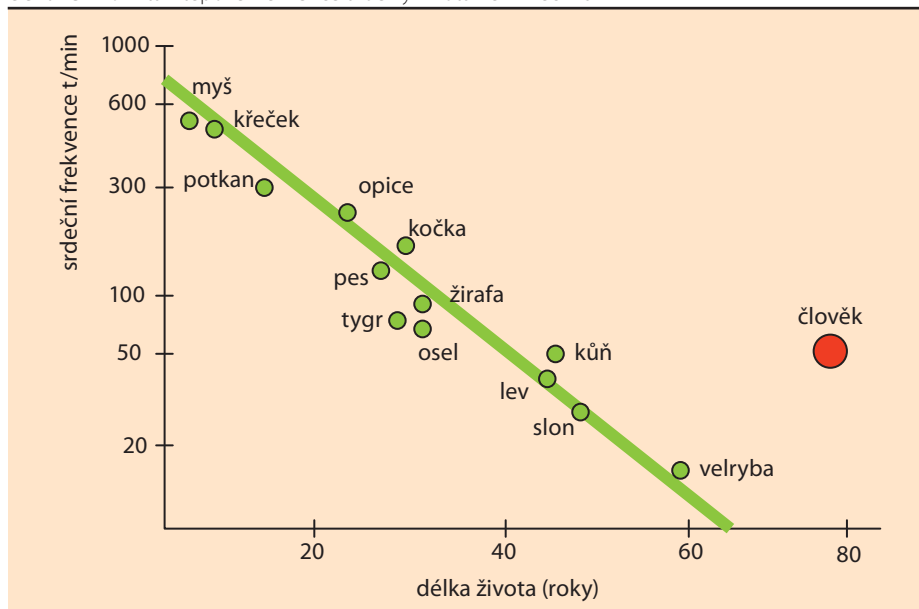
Obrázek 1. Celková mortalita v obecné populaci – Framinghamská studie

Ve Framinghamské studii byl lineární vztah mezi tepovou frekvencí a mortalitou u mladší (35–64 let) i u starší populace (65–94 let), přičemž nejnižší mortalita byla u osob s tepovou frekvencí < 67/minutu a nejvyšší u osob > 92/minutu (obrázek 1). Mladší osoby s tepovou frekvencí > 92/minutu měly téměř stejnou mortalitu jako starší osoby s tepovou frekvencí < 67/minutu. Proto není divu, že Světová zdravotnická organizace zařadila tepovou frekvenci mezi 10 nejvýznamnějších rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění.

Již v roce 1945 prokázal Levy, že tepová frekvence je rizikový faktor vzniku hypertenze a v roce 1957 Widimský popsal, že pacienti s mírnou hypertenzí mají téměř vždy zvýšenou tepovou frekvenci (4). V placebově větvi studie SYST EUR u starších osob s hypertenzí byl taktéž těsný vztah mezi tepovou frekvencí a kardiovaskulární mortalitou (obrázek 2). Přitom riziko úmrtí bylo významně zvýšeno již od tepové frekvence nad 80 tepů/minutu, naopak při tepové frekvenci < 75 již byla úmrtnost stejná.

Ve studii GISSI 3 u nemocných po infarktu myokardu byla nejnižší mortalita u nemocných s tepovou frekvencí < 60/minutu a nejvyšší při tepové frekvenci > 100/minutu, přitom rozdíl mezi úmrtími u nemocných s tepovou frekvencí 60–80/minutu a 81–100/minutu byl více jak dvojnásobný (3,9 % vs 9,3 %, $p < 0,001$) (obrázek 3).

Ve zvířecí říši existuje lineární vztah mezi tepovou frekvencí a délkou života (obrázek 4). Menší zvířata s vysokou tepovou frekvencí kolem 150–200/minutu žijí jen několik málo let, naopak velká zvířata s tepovou frekvencí kolem 20/minutu se dožívají 50–60 let (obrázek 4). Člověk je však výjimkou a žije mnohem déle,

Obrázek 2. Celková mortalita u hypertoniků – studie SYST EUR**Obrázek 3.** Celková mortalita nemocných po infarktu myokardu – studie GISSI 3**Obrázek 4.** Vztah tepové frekvence a délky života ve zvířecí říši

než by vypovídala jeho tepová frekvence. Je to způsobeno především velkým úspěchem medicíny, která ve 20. století prodloužila život o 25 let. Průměrná délka dožití u osob narozených v roce 1900 byla 55 let, průměrná délka dožití osob narozených po roce 2000 je udávána 80 let. Na tomto prodloužení života se podílí především zvládnutí většiny infekčních nemocí na začátku 20. století a obrovský rozmach kardiologie – intervenční i kardiovaskulární farmakoterapie v druhé polovině 20. století.

Obdobně je paradoxem, že ženy mají vyšší tepovou frekvenci než muži, přesto žijí déle. Průměrná tepová frekvence žen je 76/minutu a mužů 72/minutu, průměrné dožití žen je 78 let a mužů 73 let. V lidském světě jsou známy i osoby s velmi nízkou tepovou frekvencí, především vytrvalostní sportovci, z nichž např. Miguel Indurain (několikanásobný vítěz Tour de France) měl 28 tepů za minutu a olympijský vítěz v maratonu Emil Zátopek 30 tepů za minutu.

Na základě výše uvedených faktů můžeme za rizikový faktor považovat tepovou frekvenci ≥ 70/min. Optimální pro člověka je pravděpodobně tepová frekvence 50–70/minutu.

Snížením zvýšené tepové frekvence se snažíme ovlivnit jak úmrtnost, tak komplikace, včetně srdečního selhání. Není však zatím zcela jasné, zda-li příznivý účinek bradykardizujících léků je dán spíše jejich dalšími farmakologickými vlastnostmi a snížení tepové frekvence je pouze jejich vedlejší vliv (7). Je mnoho léků, které ovlivňují tepovou frekvenci, v kardiologii používáme cíleně 4 lékové skupiny (5, 6):

- digitalis
- betablokátory (bez ISA aktivity)
- kalciové antagonisty verapamilového typu (fenylalkylaminy)
- látky blokující I_f kanál (bradiny)

Srdeční glykosidy patří mezi nejstarší léky v kardiologii. William Withering před více než 200 lety poprvé popsal jejich účinek u nemocných s otoky a nepravidelnou rychlou srdeční akcí. Srdeční glykosidy byly nejdříve extrahovány z náprstníků (*Digitalis purpurea* – digitoxin, *Digitalis Janata* – digoxin, *Strophantus gratus* – strofantin/ouabain) (5).

Jejich inhibiční účinek na sodíko-draslíkovou (Na-K) ATPázu na buněčné membráně působí v myokardu zvýšení intracelulární koncentrace sodíku. Zvýšená koncentrace sodíku aktivuje výměnný sodíko-vápníkový (Na-Ca) systém, kdy je sodík zaměňován za vápník. Následný vzestup volného vápníku v myokardu zvyšuje stažlivost (pozitivně inotropní efekt). V autonomním ner-

Tabulka 1. Výsledky studie DIG

Příčiny úmrtí	Dioxin	Placebo	p <
Celková úmrtnost	34,8 %	35,1 %	NS (0,80)
Kardiovaskulární úmrtnost	29,9 %	29,5 %	NS (0,78)
Zhoršené srdeční selhání	11,6 %	13,2 %	NS (0,06)
Ostatní srdeční (arytmie)	15 %	13 %	neuvedeno

vovém systému zvyšuje digitalis parasympatický tonus a zároveň potlačuje sympatickou aktivitu. To spolu s prodloužením refrakterní periody v AV uzlu zpomalí síňokomorové vedení, což je výhodné zvláště u fibrilace síní s rychlou odpovědí komor. V současné klinické praxi v České republice se užívá v léčbě pouze digoxin.

Do studie DIG bylo zařazeno 6 800 pacientů s ejekční frakcí < 45 % a 988 pacientů s ejekční frakcí > 45 % (8). Dioxin dostalo 3397 nemocných, placebo 3403 nemocných, všichni měli srdeční selhání a sinusový rytmus. Průměrná doba sledování byla 37 měsíců (od 28 do 58 měsíců). V další medikaci byla diuretika 82 %, ACE inhibitory 94 %, nitráty 43 %. Výsledky ukazují tabulka 1.

Z výsledků je patrné, že digitalis neovlivnil celkovou ani kardiovaskulární mortalitu, bylo však pozorováno snížení počtu hospitalizací a zlepšení kvality života.

Většina léčebných účinků betablokátorů je dána bloádou beta 1 receptorů („kardioselektivita“), naopak větší počet specifických vedlejších účinků je dán bloádou beta 2 receptorů.

Mechanismus účinku betablokátorů zahrnuje více biologických efektů:

- snížení minutového srdečního výdeje
- inhibice tvorby reninu
- snížení aktivity centrálního sympatického tonu
- snížení periferní sympatické aktivity
- snížení žilního návratu a plazmatického objemu
- změna citlivosti baroreceptorů
- snížení uvolňování noradrenalinu
- zvýšení uvolňování prostaglandinů
- zvýšení produkce ANP
- snížení presorické odpovědi na katecholaminy při námaze a stresu

Za nejpodstatnější mechanismus hypotenzního účinku je považováno snížení srdečního výdeje v důsledku bloády srdečních beta 1 receptorů, což má za následek pokles srdeční frekvence a snížení kontrakility myokardu, a to vede ke zmenšení nároků myokardu na kyslík (7). Pokles tepové frekvence závisí na výchozí sympatické aktivitě, proto je větší vstoje než vleže. Menší bradykardizující účinek je u BB

s ISA. Snížení kontrakility je patrné především u zdravého myokardu, kdežto u ischemického myokardu mohou betablokátory ejekční frakci i zlepšit (zvýšením hustoty beta receptorů). Betablokátory jsou dnes jasně indikovány u nemocných se srdečním selháním a v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční, kde mají průkaz na snížení morbidit i mortality, který z účinků betablokátorů je ale nejvíce zodpovědný za tento pozitivní vliv, není zcela jasné (8, 9).

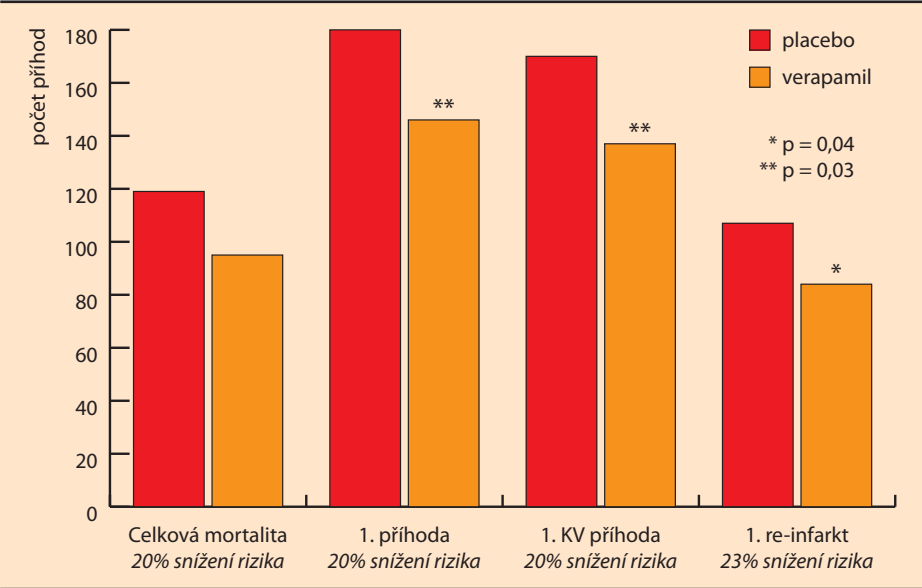
Verapamil je prvním studovaným blokátorem vápníkového kanálu, který byl původně uveden na trh jako koronární a periferní vazodilatans. Omezuje vstup vápníku do buněk hladkého svalstva cév, do myocytů, ale i do srdečního vodivého systému. Tím vyvolává vazodilataci, zejména koronárního řečiště, a zpomaluje vedení vzruchu v srdci. Sníží rychlost spontánní depolarizace i trvání kalcium dependentních akčních potenciálů, zejména buněk SA i AV uzlu. Prodlužuje interval A-H a snižuje frekvenci sinusového uzlu.

V dánské studii DAVIT II byl podáván 878 nemocným po infarktu myokardu verapamil v dávce 360 mg/den nebo 897 nemocným placebo. Léčba byla zahájena druhý týden po vzniku infarktu myokardu po dobu 18 měsíců a nemocní nesměli užívat betablokátory. Mortalita po 1,5 roce při podávání verapamilu byla 11,1 % a po placebo 13,8 % (ns), riziko výskytu velkých kardiovaskulárních příhod bylo nižší o 20 % (p=0,03) ve prospěch verapamilu (obrázek 5).

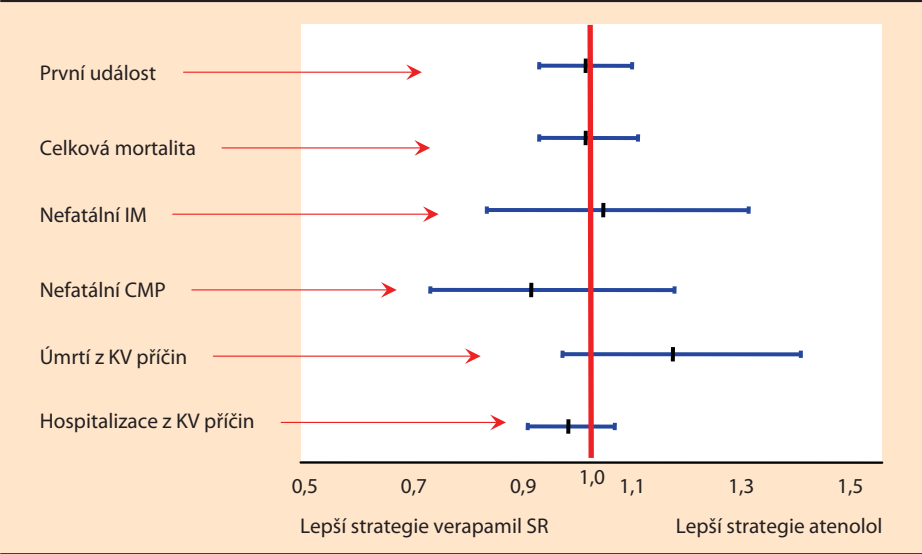
V mezinárodní studii INVEST u 22 576 nemocných po infarktu myokardu byla léčba založená na verapamilu spojena se stejným výskytem úmrtí, reinfarktů či cévních mozkových příhod jako léčba založená na atenololu (obrázek 6) (10). Při léčbě verapamilem však vznikl signifikantně méně nový diabetes mellitus.

Blokátory I_f kanálu jsou novou lékovou skupinou specificky blokující sinusový uzel. Ve studii BEAUTIFUL bylo sledováno 10 917 nemocných s ischemickou chorobou srdeční, ejekční frakcí < 40 % a sinusovým rytmem (11). Pacienti byli randomizováni na léčbu placebem či ivabradinem, v doprovodné medikaci 87 % nemocných dostávalo betablokátory. Průměrná tepová frekvence na začátku studie byla 71,9 + 9,9 tepů/

Obrázek 5. Výsledky studie DAVIT II



Obrázek 6. Výsledky studie INVEST



Tabulka 2. Výsledky studie BEAUTIFUL

Parametr	Ivabradin N = 5 479	Placebo N = 5 438	p
Kardiovaskulární úmrtí, hospitalizace pro infarkt myokardu, zhoršení srdečního selhání	844 (15,4%)	832 (15,3%)	0,94
Úmrtí	572 (10,4%)	547 (10,1%)	0,55
Kardiovaskulární úmrtí	469 (8,6%)	435 (8,0%)	0,32
Hospitalizace pro srdeční selhání	426 (7,8%)	427 (7,9%)	0,85
Hospitalizace pro infarkt myokardu	199 (3,6%)	226 (4,2%)	0,16

minutu a ivabradin ji snížil o 6 tepů více než placebo. Průměrná doba sledování byla 19 měsíců. Hlavní výsledky ukazuje tabulka 2.

Z tabulky je patrné, že ivabradin neovlivnil předdefinované cíle. Zajímavé bylo rozdělení celého souboru na nemocné s tepovou frekvencí < 70 a ≥ 70. Nemocní s ≥ 70 měli výrazně vyšší mortalitu, počet hospitalizací pro srdeční

selhání a počet hospitalizací pro infarkt myokardu a u těchto nemocných byl po ivabradinu pozorován trend ke snížení všech těchto kardiovaskulárních příhod.

Závěr

Tepová frekvence je významný rizikový faktor a jako optimální se zdá být tepová frekvence

50–70/minutu. Při tepové frekvenci ≥ 70/minutu významně narůstá počet kardiovaskulárních příhod, včetně úmrtí.

Bradykardizující léky v léčbě nemocných po srdečním infarktu či se srdečním selháním vykazují kromě snížení tepové frekvence také další farmakologické vlastnosti – zvýšení stažlivosti, snížení sympatické aktivity, vazodilatační účinky, a proto i jejich podávání má své indikace, ale i kontraindikace. Digitalis je indikován u fibrilace síní, betablokátory většinou nemocným s ischemickou chorobou srdeční, především se srdečním selháním, verapamil u nemocných s ischemickou chorobou srdeční bez srdečního selhání s diabetem či metabolickým syndromem a vždy u kontraindikace betablokátorů, ivabradin ještě jasné indikace nemá.

Literatura

- Špinar J, a kol. Propedeutika a vyšetřovací metody vnitřních nemocí. Grada Publishing, Praha 2008; 255 s.
- Borer JS. Heart rate: from risk marker to risk factor. Eur Heart J suppl 2008; 10: F2–6.
- Hjalmarson A. Heart rate an independent risk factor in cardiovascular disease. Eur Heart J suppl 2007; 9: F3–7.
- Souček M, Kára T, Řiháček I, Fráňa P, Plachý M. Sympatický nervový systém a hypertenze. Medicína po promoci 2006; 7 (3): 96–102.
- Vítovec J, Špinar J. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Grada Publishing, Praha 2000: 249 s.
- Zamorano JL. Heart rate management: a therapeutic go-althroughout the cardiovascular continuum. Eur Heart J suppl 2008; 10: F17–21.
- Špinar J, Vítovec J. Ischemická choroba srdeční. Grada Publishing, Praha 2003; 360 s.
- Gullestad L, Wikstrand J, Deedwania P, et al. What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta blocker. Experiences from the metoprolol controlled release/extended release randomised intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). J Am Col Cardiol 2005; 45: 252–259.
- Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. Circulation 2001; 103: 1428–1433.
- Kollock R, Legler UF, Champion A, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: Cindiny from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). Eur Heart J 2008; 29: 1327–1334.
- Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind placebo controlled trial. Lancet 2008; 372: 807–816.
- Špinar J, Vítovec J, Kubecová L, Pařenica J. Klinické studie v kardiologii. Grada Publishing, Praha 2001: 485 s.

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
Interní kardiologická klinika FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
jspinar@med.muni.cz