

Význam farmakologické intervence srdeční frekvence v léčbě kardiovaskulárních onemocnění

Jan Bultas

Farmakologický ústav, 3. lékařská fakulta UK, Praha

Srdeční frekvence je nezávislým faktorem ovlivňujícím ischemickou zátěž u nemocných s anginou pectoris a výskyt kardiovaskulárních příhod u nemocných s chronickým srdečním selháním. Při dlouhodobém sledování zdravé populace je doložena závislost celkové i kardiovaskulární mortality na výchozí srdeční frekvenci. Při farmakologické intervenci v rámci profylaxe myokardiální ischemie u nemocných s anginou pectoris je doloženo snížení ischemické zátěže jak při léčbě beta-blokátory, tak při léčbě ivabradinem. Zda při léčbě ivabradinem je příznivě ovlivněn též výskyt kardiovaskulárních příhod a mortality, je prověřováno v probíhající studii SIGNIFY. Léčba chronického srdečního selhání léky s negativním chronotropním účinkem – beta-blokátory a ivabradinem – příznivě ovlivnila kardiovaskulární morbiditu i mortalitu. Farmakologická intervence zvýšené srdeční frekvence se tak zařadila mezi standardní léčebné postupy v léčbě řady kardiovaskulárních onemocnění.

Klíčová slova: srdeční frekvence, myokardiální ischemie, srdeční selhání, beta-blokátory, ivabradin, verapamil.

Significance of pharmacological intervention for heart rate in treating cardiovascular disease

Heart rate is an independent factor affecting ischaemic load in patients with angina pectoris and the rate of cardiovascular events in patients with chronic heart failure. The dependence of all-cause as well as cardiovascular mortality on baseline heart rate has been documented in long-term monitoring of healthy population. During pharmacological intervention as part of prophylaxis for myocardial ischaemia in patients with angina pectoris, a reduction in ischaemic load has been documented for both treatment with beta blockers and treatment with ivabradine. Whether the rates of cardiovascular events and mortality are also favourably affected in treatment with ivabradine is being investigated in the SIGNIFY study. The treatment of chronic heart failure with drugs with negative chronotropic effect – beta blockers and ivabradine – favourably affected cardiovascular morbidity and mortality. Pharmacological intervention for increased heart rate has thus become one of standard therapeutic strategies in treating a number of cardiovascular diseases.

Key words: heart rate, myocardial ischaemia, heart failure, beta blockers, ivabradine, verapamil.

Interv Akut Kardiolog 2012; 11(5–6): 202–210

Stanovení srdeční frekvence přikládali velkou důležitost lékaři téměř všech kultur v historii. Skutečně její význam byl potvrzen i moderní medicínou. Rychlost srdečního rytmu nás informuje o stavu oběhu, tónu vegetativního nervstva, psychickém stavu či metabolické aktivitě. Z krátkodobého pohledu ovlivňuje srdeční frekvence řadu hemodynamických parametrů oběhu – zejména však srdeční výdej. Tepový výdej se při zvyšující srdeční frekvenci sice mírně snižuje, nicméně minutový srdeční výdej stoupá a akutní zvýšení srdeční frekvence je důležitou reakcí na stres.

Z dlouhodobého pohledu je zajímavé, že rychlost srdeční frekvence má pravděpodobně též prognostický význam. Jako nezávislý faktor ovlivňuje délku života. Srdeční frekvence ovlivňuje délku života nejen interindividuálně u lidí, ale je doložena také nepřímá korelace mezi srdeční frekvencí a délkou života u savců mezi jednotlivými druhy.

Ovlivnění rychlosti srdečního rytmu má přímý dopad na srdeční oběh za řady patologických stavů. Výsledky řady studií nasvědčují,

že zpomalení frekvence má přímý dopad na metabolické nároky myokardu, spotřebu kyslíku, koronární perfuzi a je pravděpodobné, že může ovlivnit i prognózu. Z těchto důvodů, jsou léčebné postupy zaměřené na ovlivnění srdeční frekvence v popředí zájmu moderní medicíny.

Tento článek rozebírá teoretické podklady i praktické výstupy ovlivnění srdeční frekvence u nemocných se sinusovým rytmem u různých kardiovaskulárních onemocnění, zejména však s ischemickým postižením a se srdečním selháním. Snaží se zodpovědět otázku, zda srdeční frekvence je nezávislým etiopatogenetickým rizikovým faktorem některých kardiovaskulárních onemocnění.

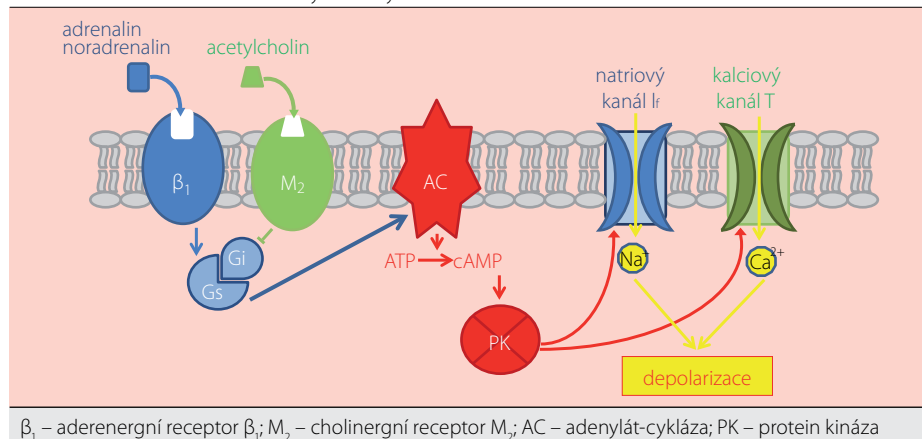
Kontrola srdeční frekvence

Fyziologicky je srdeční frekvence určena rychlostí spontánní depolarizace buněk sinusového uzlu. Vlastní rychlost této depolarizace je pod vlivem řady neurohumorálních faktorů, zejména však souhry sympatické a parasympatické inervace a hladiny cirkulujících katecholaminů a dalších působků.

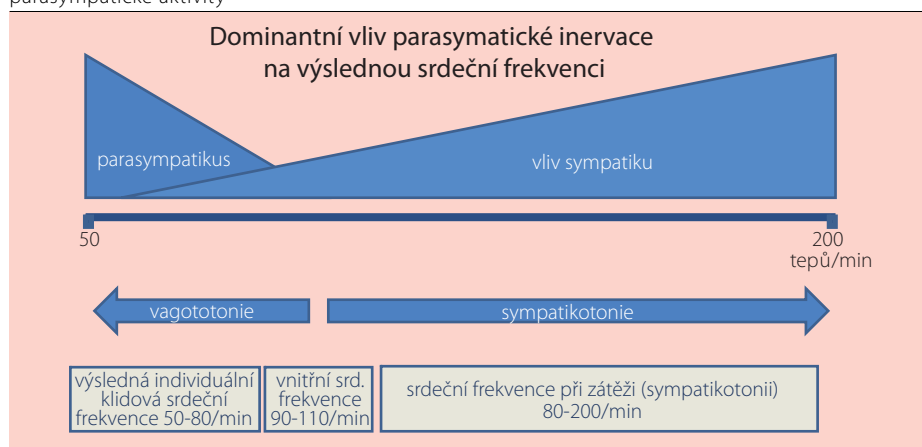
Vliv autonomní inervace, baroreceptorů a metabolické aktivity

Sympatická aktivace (uvolněním noradrenalinu z nervových zakončení či cirkulujícím adrenalinem) stimuluje adrenergní receptory β_1 v pacemakerových buňkách a zvyšuje srdeční frekvenci, naopak **stimulace muskarinových parasympatických zakončení** (typu M_2) spontánní depolarizaci tlumí a výslednou srdeční frekvenci zpomaluje. Mechanismus působení obou autonomních nervových systémů je obdobný – receptory β_1 stimulují aktivaci G-proteinový komplex s následnou přímou aktivací klíčového enzymu – membránové **adenylát-cyklázy**. Naopak muskarinové receptory M_2 stimulují inhibiční G-proteinový komplex a aktivitu membránové adenylát-cyklázy tlumí (obrázek 1). Adenylát-cykláza zvýší nabídku cyklického adenosin-monofosfátu (cAMP). Cyklický nukleotid stimuluje protein-kinázu, enzym fosforylující dva důležité iontové kanály, které kontrolují spontánní depolarizaci nodálních buněk – **natriový kanál I_f** (tzv. „fun-

Obrázek 1. Vliv autonomního nervového systému na rychlost depolarizace pacemakerových buněk sinusového uzlu modulací aktivity iontových kanálů



Obrázek 2. Vliv autonomní inervace na výslednou srdeční frekvenci, je patrný dominantní význam parasympatické aktivity



ny“) a **kalciový kanál typu T**. Poměr fosforylace a defosforylace obou kanálů pak moduluje výslednou srdeční frekvenci, která je však primárně zajištěna periodicky se měnící změnou napětí pacemakerových buněk.

Za fyziologických stavů, například při fyzické zátěži, je srdeční frekvence ovlivněna několika mechanismy. Předně ovlivní srdeční frekvenci podněty z kůry mozkové cestou stimulace hypothalamických a míšních autonomních center s následnou **adreno-sympatickou aktivací**. Tato regulace se uplatní nejen při fyzické zátěži, ale i při psychickém stresu a při řadě jiných podnětů. Druhý mechanismus zvýšení frekvence je dán stimulací **baroreceptorů**. Tak je potenco-
váván vzestup srdečního výdeje a udržení krevního tlaku při vazodilataci v kosterním svalstvu při fyzické aktivitě. Podobně se tato regulace uplatní například po podání rychle účinkujícího vazodilatancia (např. nifedipinu), pokles tlaku přímo stimuluje srdeční frekvenci. Naopak vzestup tlaku může potencovat bradykardizující pochody, převážně stimulací parasympatiku. Konečně třetí možností, jak dochází k ovlivnění srdeční frekvence, je odpověď pacemakerových buněk na vyplavení řady **metabolických**

signálů (ionty, adenosin aj.) a **vazoaktivních a proliferačních autakoidů** (bradykinin, oxid dusnatý aj.). Ty jsou uvolňovány z periferní tkáně – jak při ischemii, tak při zánětlivých a reparačních pochodech (1). Zajímavá je zejména úloha adenosinu. Adenosinové receptory A₁ a A_{2A} jsou přítomny jak v buňkách sinusového uzlu, tak v převodním systému – na obou úrovních má jejich stimulace inhibiční charakter (2).

Dlouhodobě je bazální aktivita buněk sinoatriálního uzlu ovlivněna také řadou hormonálních vlivů, např. tyroxinem a trijodtyroninem. Hormony štítné žlázy, zejména trijodtyronin (T₃) zasahují do regulace srdečního rytmu stimulací exprese syntézy vlastních proteinů kanálu If, a tím výrazně zvyšují jejich hustotu v sarkomemě pacemakerových buněk sinusového uzlu (3). Do jaké míry se však na zvýšení srdeční frekvence uplatní primární efekt na kanály If a do jaké sekundární metabolický účinek, lze jen těžko určit.

Přirozená srdeční frekvence, tj. frekvence neovlivněná vegetativním nervstvem, je výrazně vyšší. Klasická práce Joseho a Collinse provedená na téměř pěti stovkách zdravých jedinců různého věku po farmakologické inhibici sympatické i vagové aktivity dokládá, že spontánní aktivita

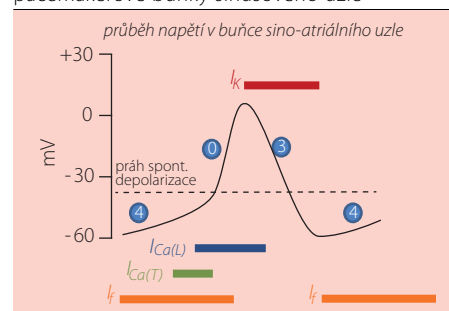
sinusového uzlu se pohybuje ve třetí věkové dekádě kolem 100–110/min, s věkem mírně klesá, takže v sedmé se pohybuje kolem 90/min (4). Výsledná „normální“ srdeční frekvence kolem 60–70/min je výsledkem převládající vagotonie v souhře sympatiku a parasympatiku (obrázek 2). Uplatnění souběžné aktivity adrenergní stimulace na výsledné frekvenci vede k farmakodynamické odpovědi, tj. negativně chronotropnímu účinku po podání beta-blokátoru.

Význam iontových kanálů v kontrole srdeční frekvence

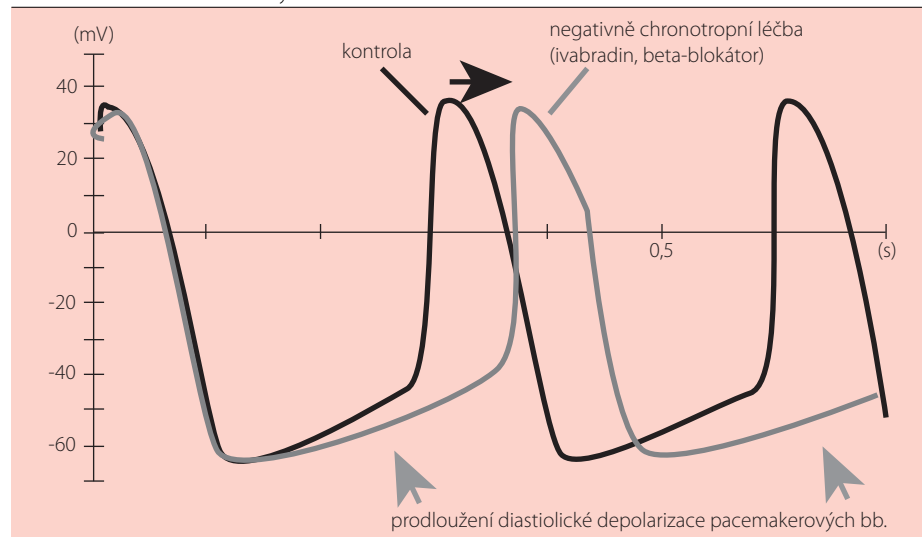
V buňkách sinusového uzlu (či obdobně v buňkách atrio-ventrikulárního uzlu) je několik **iontových kanálů**. V regulaci srdeční frekvence se uplatní pouze jeden natrio-kaliový a dva kanály kalciové. Na konci repolarizační fáze, v době, kdy membránový potenciál pacemakerové buňky je silně negativní (–60 mV), se otevírá natrio-kaliový kanál umožňující pomalý průnik iontů sodia do buňky (obrázek 3). Membránový potenciál tak klesá. Tento překvapivý efekt připadal fyziologům nezvyklý, resp. přímo směšný a kanál byl proto nazván „funny“, neboli **natrio-kaliový kanál I_f**. Po poklesu membránového potenciálu na hodnoty kolem –50 mV dojde k aktivaci druhého klíčového kanálu, tentokrát **kalciového typu T**. Otevření tohoto kanálu krátkodobě umožní průnik iontů kalcia do buňky, membránový potenciál klesá na hodnoty kolem –40 mV. Tímto napětím je aktivován podobný **kalciový kanál typu L**, membránový potenciál klesá i nadále až do prahového napětí (kolem –30 mV). Při tomto napětí dochází spontánně k depolarizaci buňky udávatele kroku.

Kanál typu I_f je otevřen po celou dobu této srdeční fáze, kalciový kanál typu T jen po dobu výrazně kratší, kanál typu L je naopak otevřen i během spontánní depolarizace. Vzhledem k tomu, že iniciální fáze aktivace buňky sinoatriálního uzlu je nejpomalejší a je závislá pouze na aktivitě jednoho kanálu („funny“ kanálu – I_f), je farmakologická blokáda jeho aktivity nejúčinnější, účinně prodlužuje dobu do nástupu

Obrázek 3. Schéma aktivity jednotlivých iontových kanálů během spontánní depolarizace pacemakerové buňky sinusového uzlu



Obrázek 4. Průběh akčního potenciálu v pacemakerových buňkách sinusového uzlu a jeho ovlivnění ivabradinem či beta-blokátory



spontánní depolarizace pacemakerových buněk (obrázek 4). Možnosti farmakologického ovlivnění jednotlivých kanálů (typu I_f – ivabradinem, typu T – mibefradilem či typu L – verapamilem a diltiazemem) bude diskutováno posléze.

Kontrola srdeční frekvence a koronární perfuze

Za zmínku jistě stojí, že **řada podnětů stimuluje srdeční frekvenci také zvyšuje koronární perfuzi**. Příkladem je adrenergní stimulace cestou receptorů β_2 a β_1 či koronární dilatace po metabolických a vazoaktivních zánehtlivých podnětech. Tento fylogeneticky starý mechanismus zajišťuje optimální rovnováhu mezi koronární cirkulací a metabolickými potřebami myokardu. V praxi tuto skutečnost respektujeme, např. preferencí kardiaselektivních beta-blokátorů s menším dopadem na pokles koronární perfuze nebo vyvarováním se podání beta-blokátoru bez koronárního vazodilatačního u nemocných s variantní anginou.

Význam kontroly srdeční frekvence u kardiovaskulárních onemocnění

V posledním desetiletí bylo podáno mnoho dokladů o tom, že srdeční frekvence je nezávislým ovlivnitelným faktorem modulujícím jak výskyt kardiovaskulárních chorob, tak mortalitu na tato onemocnění.

Význam srdeční frekvence a jejího ovlivnění v etiopatogenezi myokardiální ischemie

Srdeční frekvence je hlavním determinantem **spotřeby kyslíku** v myokardu a současně je též významným faktorem ovlivňujícím **koronární průtok**. Ovlivňuje tak zásadním způsobem

případný výskyt a rozsah **myokardiální ischemie** u nemocných s koronárním postižením.

Za fyziologického stavu je poměr mezi metabolickými nároky myokardu a koronární perfuzí, která nároky zajišťuje, vyrovnan. Vychýlí-li se rovnováha vzrůstem nároků, aniž by došlo i k adekvátnímu vzestupu průtoku, setkáváme se s koronární hypoperfuzí. Poklesne-li parciální tlak kyslíku na úrovni membrány mitochondrie pod kritickou úroveň, vzniká myokardiální ischemie se všemi průvodními znaky. Předně se objevuje snížená nabídka makroergních fosfátů s výslednou poruchou kontraktility a se **systolickou dysfunkcí**. Energie ve formě ATP je třeba i k zajištění správné funkce iontových kanálů. Jedním z klíčových kanálů, jehož funkce je ischemií postižena, je pozdní natriový kanál. Jeho malafunkce při depleci ATP vede k zahlcení kardiomyocytu kalciumem se všemi následky – **elektrickou nestabilitou myokardu** s poklesem fibrilačního prahu, s **dysfunkcí diastolickou**. Paralelně dochází k aktivaci apoptotické kaspázové kaskády či indukci nekrózy kardiomyocytů.

Koronární průtok je ovlivněn zejména srdeční frekvencí, koronární rezistencí (dynamickou či organickou) a v levé komoře diastolickým krevním tlakem. Vzhledem k tomu, že diastolický tlak až do hodnoty kolem 40 mmHg perfuzi výrazně neomezuje, v rozhodující míře se uplatní první dva faktory. Srdeční frekvence se uplatní zejména v perfuzi levé komory ovlivněním trvání diastoly, tedy fáze pro perfuzi kapilárním řečištěm rozhodující. Každý vzestup frekvence vede ke zkrácení diastoly a k omezení průtoku. Celkový **přísun kyslíku do myokardu** je pak – vedle průtoku – závislý též na transportní kapacitě krve (tedy koncentraci hemoglobinu a jeho saturaci kyslíkem). Transportní kapacita krve klesá při

anémii, otravě oxidem uhelnatým či při nízkém atmosférickém tlaku kyslíku. Poslední veličina, kterou je arteriovenózní diference kyslíku, překvapivě v myokardu kolísá velmi málo, zpravidla je koncentrace saturovaného hemoglobinu v koronárním sinu minimální. **Myokardiální nároky** naopak ovlivňují faktory, jako srdeční frekvence, periferní rezistence, stav kontraktility (závislý zejména na stimulaci katecholaminy a telediastolické náplni levé komory). I zde se srdeční frekvence uplatní jako jeden z faktorů hlavních.

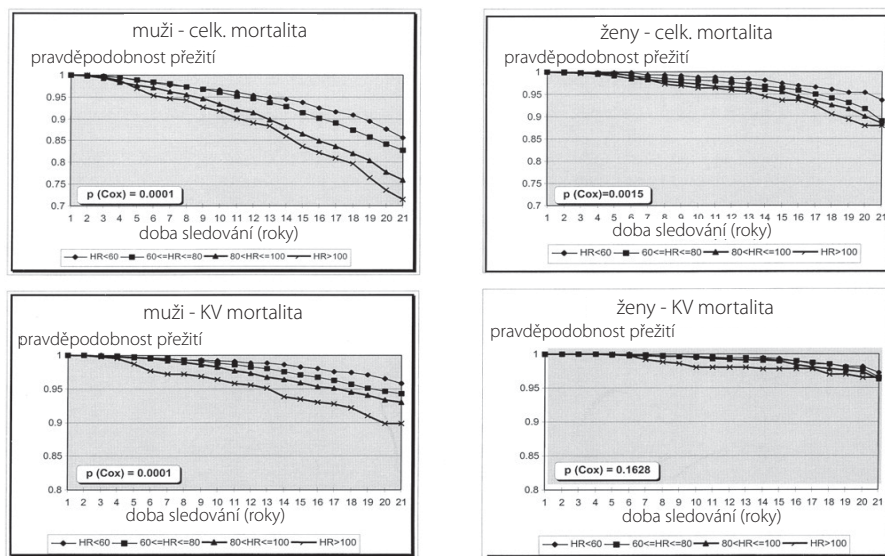
Kritická srdeční frekvence, při které dochází k ischemii myokardu, je závislá na řadě faktorů, zejména však na koronární rezistenci, diastolickém tlaku, napětí stěny levé komory. Koronární rezistence je omezena jak vlastní organickou stenózou, tak napětím cévní stěny v místě excentrické stenózy, případně může rezistenci zvýšit koronární spasmus či mikrovaskulární postižení. Rovněž diastolický krevní tlak se může uplatnit. V intaktním koronárním řečišti neklesá průtok levou komorou – díky autoregulaci – pod hodnoty 40 mmHg; v přítomnosti organické stenózy může být kritickou hodnotou i 60 mmHg. Za předpokladu zdravých věnčitých tepen, optimálního diastolického tlaku a napětí stěny levé komory je zachován adekvátní koronární průtok i při hodnotách srdeční frekvence 200–220/min. Při změně jedné i více veličin, jako např. u aortální kombinované vady, kdy klesá současně diastolická perfuze a napětí levé komory je významně zvýšeno, může být kritickou hodnotou i srdeční frekvence pod 100/min i při nepřítomnosti koronární stenózy.

Shrme-li, pak srdeční frekvence je faktorem klíčovým – uplatní se jak ovlivněním koronárního průtoku, tak metabolických nároků myokardu. Je proto logické, že spolu s **léky ovlivňujícími napětí v místě excentrické organické stenózy**, tj. s nitráty a donátory NO, blokátory kalciového kanálu či aktivátory kanálu draslíkového, jsou **léky s negativně chronotropním účinkem**, v indikaci profylaxe myokardiální ischemie farmaky první volby.

Význam srdeční frekvence a jejího ovlivnění v etiopatogenezi atherotrombózy

V oblasti systémového tepenného řečiště epidemiologické studie i experimentální práce ukazují, že vyšší srdeční frekvence je spojena s častější incidencí hypertenze, aterosklerotického postižení, ischemické choroby srdeční i náhlého koronárního úmrtí (5, 6). Podobně je doložena vazba zvýšeného rizika ruptury aterosklerotického plátu při zvýšené srdeční frekvenci nad 80/min, nicméně v této angiografické studii se nabízí i jiné plauzi-

Obrázek 5. Vztah srdeční frekvence k celkové a kardiovaskulární mortalitě u mužů a žen v průběhu 20 let sledování (podle cit. 9)



bilní vysvětlení vztahu. Tím může být naopak pozitivní vliv léčby beta-blokátory na progresi léze a její destabilizaci (7). Ve srovnání s „klasickými“ rizikovými faktory však je vazba mezi vzestupem srdeční frekvence a aterogenezi či trombogenezi významně menší. Zda se jedná o přímý etiopatogenetický vztah není jasné. Uvažuje se o indukcii endoteliální dysfunkce při turbulentním proudění v místě bifurkace tepny či přímo v oblasti stenózy. Obdobně byla doložena významná pozitivní vazba srdeční frekvence s rizikovými faktory vývoje aterosklerotického poškození – s hypertenzí, s dyslipidemií a s poruchou metabolismu glycidů (8). Jako nejpravděpodobnější vysvětlení se však nabízí stimulace srdeční frekvence sympatiko-tonií. Zvýšená aktivita sympatiku by pak mohla být primárním faktorem jak aterotrombotického procesu, tak chronotropního efektu, tak hypertenze, dyslipidemie či poruchy metabolismu glycidů. Resp. naopak zvýšená vagotonie může vést k opačnému efektu.

Není-li jasný **etiopatogenetický vztah mezi srdeční frekvencí a výskytem aterotrombotických příhod**, resp. životní prognózou, pak **o klinickém významu tohoto vztahu nelze pochybovat**. Většina studií dokládající relaci je sice retrospektivních, založených na analýze kohortních studií, nicméně jsou k dispozici též studie prospektivní a řada analýz (zpravidla post hoc) intervenčních randomizovaných studií. Výsledky analýz se překvapivě shodují – nižší srdeční frekvence je spojena s lepší prognózou, resp. s významně nižší kardiovaskulární morbiditou a mortalitou, resp. v řadě studií i s celkovou mortalitou. Cerebrovaskulární morbidita zpravidla ovlivněna významně není. Efekt je zřetelnější u mužů nežli u žen.

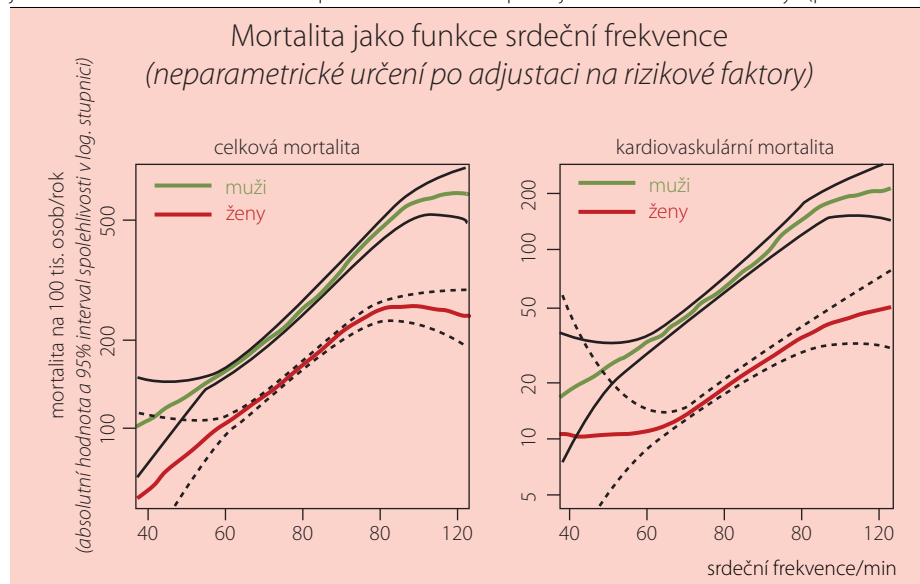
Jednou z prvních prospektivních neinter-venčních studií dokládajících vliv srdeční frekvence je francouzská práce, ve které autoři sledovali téměř 20 tisíc probandů (2/3 mužů) ve středním věku po dobu 20 let (9). Po rozdělení kohorty do pásem se srdeční frekvencí < 60/min; 60 až 80/min; 81 až 100/min a > 100/min byl – po adjustaci k věku – doložen významný vztah frekvence u obou pohlaví nejen ke kardiovaskulární, ale též k celkové mortalitě (obrázek 5). Kardiovaskulární mortalita u mužů stoupala plynule – ve všech třech pásmech s vyšší srdeční frekvencí, než v pásnu s frekvencí nejnižší, vzrůstalo kardiovaskulární riziko o 35 % (HR 1,35; CI – 1,01–1,80), o 44 % (HR 1,44; CI – 1,04–2,00) a o 128 % (HR 2,18; CI – 1,37–3,47). Výchozí frekvence nad 80 tepů/min vedla ke zdvojnásobení

kardiovaskulární mortality proti osobám s frekvencí 80 tepů/min a nižší. Cerebrovaskulární mortalita stoupala rovněž, avšak méně strmě. U žen byl naopak zaznamenán výraznější vzestup cerebrovaskulární mortality, proti mortalitě kardiovaskulární. U mužů byl vztah doložen jak u normotoničků, tak u hypertoničků, u žen pouze u normotoničků.

Doklady o závislosti klidové srdeční frekvence k životní prognóze máme i z Framinghamské studie, klasické populační kohorty sledované po období desítek let (10). Retrospektivní analýza souboru trvající 36 let je o to cennější, že z hodnocení byly vyloučeny příhody během prvních 4 let, tak se snížila chyba daná vzestupem srdeční frekvence při preexistujícím latentním závažném onemocnění. U téměř pěti tisíc hypertoničků dosud neléčených betablokátory či antihypertenzivy vzrostla adjustovaná celková mortalita o 118 % u mužů a o 114 % u žen a kardiovaskulární mortalita o 68 % u mužů a o 70 % u žen na každý vzestup srdeční frekvence o 40 tepů/min.

Do třetice je nutno uvést studii norskou, rovněž prospektivní, tentokrát na homogenní populaci dvou set tisíc mužů a stejného počtu žen v páté věkové dekádě bez metabolické či kardiovaskulární kompromitace (11). Během téměř 13 let sledování (celkem 4,7 miliony individuálních let) byla i zde ověřena asociace srdeční frekvence s celkovou mortalitou, stejně jako s mortalitou kardiovaskulární, resp. s mortalitou cerebrovaskulární. Tato studie je cenná zejména adjustací vazby podle významu dalších rizikových faktorů, rozdíly jsou patrné z grafu (obrázek 6). Adjustovaná mortalita v podso-
bo-

Obrázek 6. Vztah srdeční frekvence k celkové a kardiovaskulární mortalitě u mužů a žen při vyjádření jako funkce srdeční frekvence /neparametrické určení po adjustaci na rizikové faktory/ (podle cit. 11)



ru s výchozí srdeční frekvencí pod 65 tepů/min byla porovnávána s podskupinou s frekvencí 95 tepů/min a více. Celková mortalita v souboru s vyšší frekvencí u mužů stoupla o 82 % (HR 1,82; CI – 1,62–2,04) a u žen o 37 % (HR 1,37; CI – 1,19–1,59). Kardiovaskulární mortalita stoupla o 51 % u mužů (HR 1,51; CI – 1,21–1,87), ale nezměnila se u žen (HR 0,78; CI – 0,53–1,15).

Obdobných studií je řada, většina však je krátkodobějších, nelze proto vyloučit zanesení „bias“ zařazením osob s již přítomným kardiovaskulárním, maligním či jiným prognózu i srdeční frekvenci ovlivňujícím onemocněním. Jiné, jako například studie BEAUTIFUL, byly sice provedeny rovněž u nemocných s koronárním postižením, nicméně rozhodujícím kritériem zařazení byla přítomnost srdečního selhání.

Význam srdeční frekvence a jejího ovlivnění v etiopatogenezi srdečního selhání

Jedním z nejdůležitějších etiopatogenetických dějů, které zhoršují prognózu nemocného se srdečním selháním je aktivace regulačních mechanismů, jako reakce na snížený srdeční výdej a hypoperfuzi životně důležitých orgánů. Zapojení hyperaktivované **osy sympato-adrenální** vede sice krátkodobě ke zlepšení cirkulace (zvýšením srdeční frekvence, stimulací kontraktility, periferní vazokonstrikcí apod.), nicméně při dlouhodobém působení se jedná o reakci maladaptivní a tedy nežádoucí. Zvyšující se metabolické nároky myokardu spolu se snižující se perfuzí vedou v kompromitovaném koronárním řečišti k vývoji ischemie, aktivace hemostázy zvýší riziko trombotických komplikací, zvýšení sarkoplazmatické hladiny kalcia vede k elektrické nestabilitě myokardu s rizikem vzniku závažných arytmií, stejným mechanismem je aktivována apoptóza či nekróza kardiomyocytů, hypoperfuze ledvin zvýší retenci tekutin. Obdobně dlouhodobá aktivace **osy renin – angiotenzin – aldosteron** je sledována nežádoucí vazokonstrikcí, retencí tekutin a stimulací kontraktility při aktivaci receptorů AT_1 či receptorů mineralokortikoidních. Proliferace fibroblastů v myokardu vede k náhradě svalových vláken za vazivo, klesá kontraktilita, stoupá poddajnost. Obdobný dopad má hyperaktivace **endotelinového** systému. Stejně, jako u všech regulačních mechanismů v přírodě, akutní zapojení je přínosem a vede k přežití akutně ohroženého, dlouhodobá stimulace však je nežádoucí a vede k eliminaci chronicky nemocného. Vzestup srdeční frekvence, spolu s vybičováním kontraktility a navození vazokonstrikce jsou klíčovými momenty „maligní“ trias vedoucí k progresi srdečního selhání.

Teoretickými podklady snížení srdeční frekvence u chronického srdečního selhání jsou dva faktory. Prvým je dán zlepšením energetického hospodářství v levé komoře, tj. snížení metabolických nároků a zlepšení perfuze. Tento mechanismus se uplatní zejména u nemocných se selháním na podkladě ischemického. Druhý mechanismus představuje změny hemodynamické – zpomalení srdeční frekvence, zlepšení plnění komor (prodloužením diastolické plnění periody), zvýší se náplň srdečních komor, zvýší se kontraktilita. Vzestup metabolických nároků nebývá vyjádřen, zvýšení kontraktility je kompenzováno snížením frekvence. Hemodynamické změny se tak příznivě uplatní zejména při větší srdeční frekvenci, kdy plnění komor vázne.

Také u nemocných s chronickým **srdečním selháním** je doložen nepříznivý dopad zvýšené srdeční frekvence na prognózu nemocných. Navíc byl podán doklad, že farmakologické zpomalení srdeční akce vede ke snížení morbiditně-mortalitních ukazatelů. Prvým terapeutickým přístupem snižujícím srdeční frekvenci u srdečního selhání je podávání **beta-blokátorů**. V tomto případě však zasahujeme na více úrovních a nelze říci, že bradykardizující efekt je prioritní. Léčivem s čistým negativně chronotropním účinkem (při sinusovém rytmu) je **ivabradin**. Jak bude diskutováno později, relativně nevelké snížení srdeční frekvence v průměru o 6 až 8 tepů za minutu u nemocných s frekvencí ≥ 70 /min snížilo výskyt kardiovaskulárních komplikací (kardiovaskulární morbidita a hospitalizací pro srdeční selhání, resp. pro infarkt myokardu).

Možnosti farmakologického ovlivnění srdeční frekvence

Farmakologie nabízí několik cest, jak zpomalit srdeční frekvenci. Jak bylo ukázáno, buňky sinusového uzlu jsou pod vlivem adrenergických receptorů β_1 , cholinergních muskarinových receptorů M_2 a souhry iontových kanálů – natrio-kaliového I_f a dvou kalciových – typu T a typu L. Všechny typy kontroly srdeční frekvence umíme ovlivnit. Receptory β_1 stimulujeme sympatomimetiky (např. adrenalinem, dobutaminem či noradrenalinem) nebo inhibujeme beta-blokátory. Receptory M_2 terapeuticky převážně blokujeme, příkladem je aplikace atropinu u vagové reakce nebo sinusová tachykardie provázející podávání bronchodilancí účinkujících na podkladě cholinergní blokady (tiotropia a ipratropia). Natrio-kaliový kanál I_f umíme účinně inhibovat bradiny (ivabradinem). Kalciové kanály typu T umíme rovněž inhibovat – v užívání byl kombinovaný blokátor kanálu T a L – mibefradil, nové – výhod-

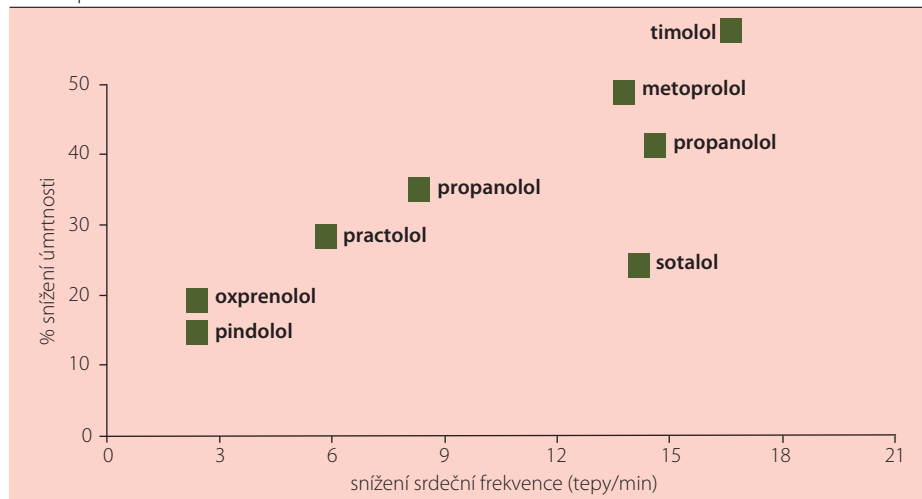
nější inhibitory jsou v „produktovodech“ farmaceutických firem. Účinnými blokátory kanálu typu L v pacemakerových buňkách sinusového uzlu je verapamil a diltiazem. Ke zpomalení srdeční frekvence užíváme tři skupiny farmak – **beta-blokátory, bradiny a non-tienopyridinové blokátory kalciových kanálů**. Digoxin, který má sice mírný bradykardizující účinek vyplývající z „vagolytické“ aktivity, užíváme pouze ke zpomalení síňo-komorového vedení či pro inotropní efekt.

Blokátory adrenergických receptorů β nebo receptorů $\alpha+\beta$

Farmakodynamický účinek beta-blokátorů je komplexní. Blokáda receptorů β_1 v srdci navodí efekt negativně chronotropní (zpomalení frekvence), negativně inotropní (snížení kontraktility), negativně lusitropní (snížení poddajnosti), negativně dromotropní (zpomalení vedení vzruchu) a negativně bartmotropní (snížení dráždivosti). V juxtaglomerulárním aparátu ledviny blokáda receptoru β_1 inhibuje výdej reninu. V cévní stěně se uplatní vazokonstrikční převaha postsynaptických adrenergických receptorů α_1 . Podobně se může objevit bronchokonstrikční efekt při parciální inhibici receptorů β_2 , selektivita totiž není absolutní a mezi jednotlivými molekulami jsou významné rozdíly. Metabolický účinek – zvýšení glykémie a odpovědi na stimulaci inzulinových receptorů – vše díky glykogenolýze, glukoneogeneze a snížení utilizace glukózy v kosterním svalstvu. V pozadí za tímto „diabetogenním“ efektem stojí převaha stimulace α a vlastní efekt blokady receptorů β_2 . Jak je patrné, zpomalení srdeční frekvence kardioselektivními je jen jednou z mnoha farmakodynamických vlastností.

Beta-blokátory jsou již klasikou léčbou celé řady klinických jednotek, zpomalení srdeční frekvence má rozhodující účinek v **profylaxi myokardiální ischemie**, zde se uplatní zejména zvýšení diastolické perfuze při prodloužení diastolické fáze. Vlastní zvýšení průtoku myokardem však neodpovídá prodloužení doby perfuze v diastole, je o něco menší. Za nedosažením „plného“ účinku stojí jak pokles poddajnosti srdečních komor, tak mírná vazokonstrikce v koronárním řečišti. Při srovnání účinku jednotlivých beta-blokátorů na profylaxi ischemie nejsou doloženy rozdíly mezi molekulami, head to head studie však chybí. Řada prací dokumentuje, že rozhodujícím faktorem pro snížení ischemické zátěže je dosažený pokles srdeční frekvence. Tento ukazatel rozhoduje nejen o účinku antiischemickém, ale také o efektu na snížení kardiovaskulární mortality a morbidity při podávání beta-blokátorů v rámci sekundár-

Obrázek 7. Závislost poklesu mortality léčbou beta-blokátory v rámci sekundární prevence na dosaženém poklesu srdeční frekvence



ní prevence (obrázek 7). Účast druhého efektu beta-blokátorů – tj. snížení metabolických nároků – se uplatní jen méně významně. Při vyloučení vlivu poklesu srdeční frekvence stimulační síň se dopad negativně inotropního účinku na profylaxi myokardiální ischemie neobjevuje. Obdobně, při srovnání antiischemického účinku beta-blokátoru a inhibitoru I_f kanálu – ivabradinu, který kontraktilitu neovlivňuje, je doložen stejný efekt obou lékových skupin, který koreluje právě s poklesem srdeční frekvence (12).

Vazodilatační léčba nitráty či blokátory kalciového kanálu výhodně doplňuje účinek beta-blokátorů. U nemocných s anginou pectoris kombinace amlodipinu s atenolem výrazně snížila výskyt stenokardií i ischemickou zátěž a zlepšila toleranci zátěže (13). Vazodilatační léčba neovlivnila závislost zlepšení tolerance zátěže na poklesu srdeční frekvence. V druhém rameni studie naopak kombinace diltiazemu (s malým bradykardizujícím efektem) podávaným s nitrátem nevedla ke snížení ischemické zátěže a zlepšení tolerance. Jedním z důvodů selhání potenciace byl vzestup srdeční frekvence při kombinaci dvou vazodilatancií. Kombinace beta-blokátoru s vazodilatanciem je tak ověřenou optimální kombinací. Na jedné straně snížíme riziko vazokonstrikce v koronárním řečišti a zejména v místě stenózy či riziko navození spazmu při léčbě beta-blokátorem, na straně druhé beta-blokátor zamezí vzestupu srdeční frekvence při vazodilataci a sníží riziko vzniku steal-fenoménu (14).

V léčbě **dysfunkce levé komory a srdečního selhání** má léčba beta-blokátory rovněž klíčové místo. Plejáda klinických hodnocení dokladovala pokles mortality a morbiditu, zlepšení kvality života i funkce levé komory při léčbě karvedilem, bisoprolelem, metoprolelem v lékové

formě s řízeným uvolňováním či nebivolelem. Do jaké míry se podílelo na výsledném efektu zpomalení srdeční frekvence a do jaké míry antiischemický a antiarytmický účinek však není zcela jasné. Nicméně i tuto otázku některé studie řeší. Retrospektivní analýzy velkých studií (CIBIS II, MERIT aj.) dokládají, že celkový pokles srdeční frekvence u nemocných se srdečním selháním byl důležitější, než vlastní podaná dávka beta-blokátoru. Velmi zajímavé jsou závěry tříleté studie u nemocných s dysfunkcí levé komory ($EF \leq 40\%$), u kterých byla dávka titrována do cílové či maximálně tolerované dávky (15). Po adjustaci byla nejvýznamnějším prognostickým faktorem přežití výsledná srdeční frekvence, celková dávka beta-blokátoru se při sledování dopadu na zlepšení mortality a morbiditu neuplatnila. Klidová srdeční frekvence nad 64/min byla spojena s téměř dvojnásobnou mortalitou ve srovnání s pacienty s frekvencí nižší. Mezi kvartily s frekvencí nejvyšší (≥ 57 /min) a kvartilem se srdeční frekvencí 58 až 64 již rozdíl pozorován nebyl. Je tedy pravděpodobné, že **těž u nemocných se srdečním selháním léčených beta-blokátory je důležitější docílit snížení srdeční frekvence pod 65/min a nikoli pouze dosažení cílové dávky beta-blokátoru.**

Pro význam poklesu srdeční frekvence svědčí i meta-analýza 23 klinických studií s beta-blokátory v indikaci léčby srdečního selhání (16). Snížení mortality bylo výrazně vázáno na pokles srdeční frekvence, každé snížení o 5 tepů/min vedlo k poklesu mortality o 18% (HR 0,82; CI – 0,94–0,71). Naopak pokles mortality nebyl závislý na užití dávce beta-blokátoru, při užití vysokých dávek klesla mortalita o 26% (HR 0,74; CI – 0,64–0,86) a při aplikaci nižších dávek o 22% (HR 0,78; CI – 0,63–0,96).

Nejsou-li doloženy specifické rozdíly mezi jednotlivými beta-blokátory v dopadu na prognózu

u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, jsou rozdíly v **interindividuální odpovědi** na danou molekulu, v **metabolickém účinku** a v **efektu na cévní stěnu**. Skupina **lipofilních beta-blokátorů** – metoprolol, nebivolol a karvedilol – je eliminována v játrech izoenzymem CYP2D6. Tato oxidáza je polymorfní a 5–10% populace nemá systém aktivní a degraduje tuto skupinu betalytik velmi pomalu, naopak při multiplikaci alel (opět 5–10% populace) metabolizuje překotně. U pomalých metabolizátorů zůstává při běžné dávce hladina metoprololu v terapeutickém rozmezí po dobu 15–20 hodin, u ultrarychlých pouze 2–3 hodiny. Rovněž **metabolický a vazoaktivní** účinek je odlišný: karvedilol (semiselektivní inhibitor rec. β_1 a inhibitor postsynaptického receptoru α_1) citlivost k inzulinu zvyšuje a v tepenném řečišti navodí vazodilataci, nebivolol (uvolňující oxid dusnatý) či celiprolol (s β_2 stimulačním účinkem) se chovají stran inzulinorezistence neutrálně a rovněž navodí vazodilataci. Ostatní beta-blokátory pak snižují odpověď na působení inzulinu a mírně zvyšují napětí stěny tepny. U prediabetiků a diabetiků či u osob s vazospastickou pohotovostí je tak výhodné užití karvedilolu či nebivololu. Naopak při přidruženém astma bronchiale či obstrukční bronchopulmonální chorobě preferujeme celiprolol či výrazně selektivní beta-blokátory (např. betaxolol) bez bronchokonstrikčního působení a nesnižujících bronchodilatační odpověď na podání β_2 mimetik; naopak málo selektivní karvedilol je kontraindikován. Nutno zdůraznit, že moderních beta-blokátorů s vysokou selektivitou se u nemocného se stabilizovaným astma bronchiale nemusíme obávat, jejich krátkodobá i chronická aplikace je bezpečná (17). Míží se tak mýtus nejčastější kontraindikace této důležité skupiny.

Shrme-li, pak efekt blokady adrenergních receptorů β je nepochybně komplexní, nicméně je doloženo, že snížení srdeční frekvence se podílí významným dílem na snížení ischemické zátěže u nemocných s ICHS a na zlepšení funkce levé srdeční komory u nemocných s chronickým srdečním selháním. Bradykardizující účinek velmi pravděpodobně významně ovlivňuje též pokles mortality a morbiditu u těchto nemocných. U srdečního selhání ukazují klinické studie, že optimální srdeční frekvence se pohybuje pod 65/min. Pro myokardiální ischemii nebyla optimální hranice jasně stanovena, nicméně observační studie dokládají horší prognózu nemocných s ICHS se srdeční frekvencí nad 70/min, klinická praxe u nemocných s anginou pectoris ukazuje, že pro kontrolu ischemické zátěže je optimální dosažení srdeční frekvence pod 60/min. V reálné praxi je bohužel hranice pod 70/min

dosahováno u méně než poloviny nemocných s anginou pectoris, a to z důvodů opominutí či kontraindikace léčby beta-blokátory, volbou sub-optimální dávky či nedostatečné odpovědi na léčbu (18).

Inhibitory kanálu I_f – bradiny

Nemožnost užití beta-blokátorů či nedostatečná odpověď na léčbu vedla k vývoji nové skupiny léků s izolovaným negativně chronotropním efektem – bradinů. Farmakologickým účinkem bradinů – se zatím jediným představitelem skupiny ivabradinem – je blokáda specifického natrio-kaliového kanálu I_f . Jak bylo ukázáno, inhibice této pumpy v pacemakerových buňkách vede ke zpomalení narůstání diastolického potenciálu a spontánní depolarizace pacemakerových buněk se tak opoždí. Výsledkem je čistý negativně chronotropní efekt bez ovlivnění rychlosti vedení vzruchu a kontraktility. Vzhledem k tomu, že osazení kanálů I_f v pacemakerových buňkách sinusového uzlu je husté, zatímco v uzlu síňo-komorovém je sporadické, neovlivňuje blokáda „funny“ kanálu sekundární centra tvorby vzruchu (19).

Mechanismus vzniku spontánní periodické aktivity buněk sinusového uzlu již byl diskutován, podílí se jak draslíkové kanály I_K , tak kalciové kanály T a L . Kanál I_f , cílová struktura bradinů, je kanálem neselektivním, který umožňuje po dobu aktivace průnik kationtů – natria a kalia – sarkolemou do sarkoplazmy. Vlastní řízení jeho aktivity je zprostředkováno změnou napětí na membráně (hyperpolarizací) a modulováno nabídkou cAMP. Koncentrace cyklického nukleotidu pak je zvyšována aktivitou adenylát cyklázy, stimulace adrenergních receptorů β_1 , tento enzym stimuluje, naopak muskarinových kontrolovaných vagem tlumí. Díky svým vlastnostem se kanály I_f řadí do širší rodiny kanálů HCN (hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated).

Spontánně vzrušivé systémy nejsou pouze v sinoatriálním uzlu, ale jsou též v mozkových neuronech a v retině. I zde je mechanismus periodické aktivity zajištěn sodiko-draslíkovým kanálem, v nervové tkáni jej označujeme I_h . Kanály typu I_f a I_h mají podobnou strukturu, tvořeny jsou jednou ze čtyř izoform, u člověka je v pacemakerových buňkách téměř výhradně typ HCN4 a v nervové tkáni a v retině typ HCN1 a HCN2. Ivabradin inhibuje nejen typ HCN1, ale i izoformy ostatní (20). Tato vlastnost se podílí na vzniku specifických nežádoucího účinku typu zrakových vjemů – fosfenů (reverzibilních prchavých záblesků či duhových kontur v periferii zorného pole při změně intenzity osvětlení).

V indikaci **profylaxe myokardiální ischemie** u nemocných s **anginou pectoris** byl ivabradin prověřován jak v monoterapii, tak v kombinaci s vazodilatancii. Přímé srovnání léčby beta-blokátorem a ivabradinem v indikaci profylaxe anginy pectoris bylo testováno ve dvojité zaslepené studii INITIATIVE (21). V této studii byl sledován dopad léčby nižších a vyšších dávek ivabradinu a atenololu na toleranci zátěže do výskytu stenokardie, do známek myokardiální ischemie v EKG a na celkovou toleranci zátěže v době maximálního a minimálního účinku ivabradinu. Při hodnocení jednotlivých ukazatelů účinku při zátěžovém testu či při sledování stenokardií v průběhu studie nebyl pozorován rozdíl nižších i vyšších dávek ivabradinu a atenololu. Výskyt nežádoucích účinků se výrazně nelišil, pouze zrakové vjemy byly významně častější ve skupině ivabradinové. Studie potvrdila předpoklad, že ivabradin má srovnatelný efekt v prevenci vzniku myokardiální ischemie jako referenční beta-blokátor. V obdobně koncipované studii byl doložen srovnatelný účinek na profylaxi myokardiální ischemie v zátěžovém testu proti amlodipinu (22).

V praxi je v profylaxi anginy pectoris optimální kombinace negativně chronotropně působícího léku s vazodilatanciem. Proto byla prověřena účinnost kombinace ivabradinu s amlodipinem, vzestup tolerance zátěže do vývoje ischemie či vzniku stenokardie či snížení výskytu stenokardií bylo významné (data přiložená k žádosti o registraci ivabradinu). Druhou kombinační studií byla observační studie ADDITIONS srovnávající efekt doplnění ivabradinu ke stávající léčbě beta-blokátorem (23). Paralelně se snížením srdeční frekvence se snížil výskyt anginózních záchvatů a zlepšila se kvalita života (CCS klasifikace).

V indikaci léčby anginy pectoris je dokladován srovnatelný účinek ivabradinu s beta-blokátory, s amlodipinem i aditivní účinek s těmito běžně

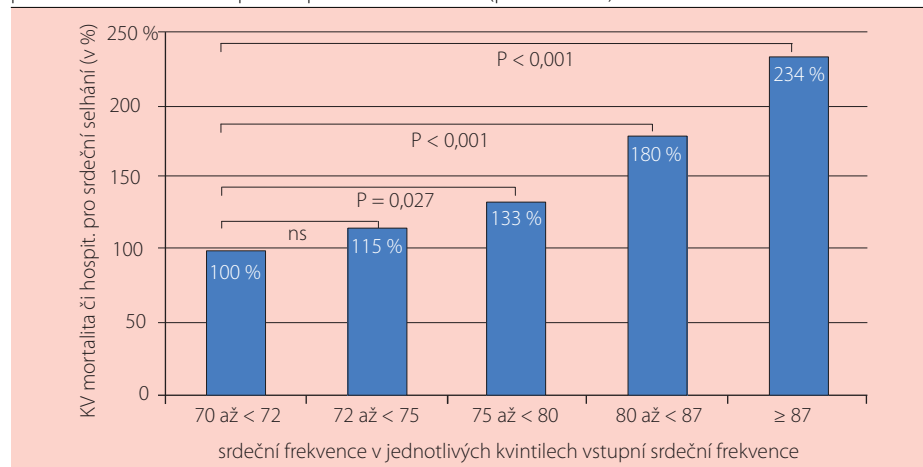
užívanými antianginózními léky při porovnávání ischemické zátěže a tolerance fyzické aktivity. Stejně však, jako u beta-blokátorů či blokátorů kalciového kanálu, nebyl doložen efekt na prognózu nemocných. Ivabradin je tak rovnocennou alternativou ostatních základních lékových skupin či vhodné doplnění stávající léčby. Velmi důležitou otázkou – zda přidání ivabradinu ke stávající léčbě beta-blokátorem se suboptimální srdeční frekvencí sníží mortalitu a morbiditu nemocným se stabilizovanou ICHS bez dysfunkce levé komory – řeší probíhající klinická studie SIGNIFY.

Druhou perspektivní oblastí, kde lze s výhodou užít ivabradin, jsou nemocní s **chronickým srdečním selháním** na podkladě **dysfunkce levé srdeční komory**. Dosažení optimální srdeční frekvence (≤ 70 /min) při dysfunkci levé komory ischemické i neischemické etiologie vede ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod.

Z analýzy výsledků studie BEAUTIFUL u nemocných se srdečním selháním a s dysfunkcí levé komory (průměr EF byl 32 %) v prespecifikované skupině nemocných s klidovou srdeční frekvencí ≥ 70 /min významně klesl během 19 měsíců léčby ivabradinem výskyt hospitalizací pro infarkt myokardu o 36 % (HR 0,64; CI – 0,49–0,84, $p = 0,001$) a nutnost koronární revaskularizace o 30 % (HR 0,70; CI – 0,52–0,93, $p = 0,016$). Vzhledem k tomu, že většina (87 %) nemocných byla léčena beta-blokátory, byl tento účinek aditivní (24).

Výsledky podskupinové analýzy této studie byly prověřeny ve studii SHIFT (25). Při rozdělení na kvintily podle vstupní srdeční frekvence je dobře patrná závislost kardiovaskulární mortality na srdeční frekvenci (obrázek 8). V této studii byli opět intervenováni nemocní s chronickým srdečním selháním s dysfunkcí levé komory (tentokrát i neischemické etiologie), kteří byli léčeni beta-blokátory. Hlavním specifickým kritériem pro zařazení však byla srdeční frekvence

Obrázek 8. Kardiovaskulární mortalita a hospitalizace pro srdeční selhání v jednotlivých kvintilech podle srdeční frekvence při vstupu do studie SHIFT (podle cit. 29)



Tabulka 1. Pokles výskytu primárních a sekundárních ukazatelů účinku a bezpečnosti ve studii SHIFT po podání ivabradinu nemocným se srdečním selháním

	ivabradin (N – 3 241)	placebo (N – 3 264)	HR (95 % CI)	hodnota p
KV mortalita a hospit. pro srdeční selhání (primární ukazatel účinku)	24 %	29 %	0,82 (0,75–0,90)	p < 0,0001
mortalita na srdeční selhání	3 %	5 %	0,74 (0,58–0,94),	p < 0,0001
hospitalizace pro srdeční selhání	16 %	21 %	0,74 (0,66–0,83),	p = 0,014
zrakové vjemy (fosfeny)	3 %	1 %	neuvedeno	p < 0,0001
závažné nežádoucí příhody celkem	3 388	3 848	neuvedeno	p = 0,025

≥ 70/min. Během dvou let léčby vedlo přidání ivabradinu k významnému poklesu primárního ukazatele efektu (KV mortality a hospitalizace pro srdeční selhání) téměř o pětinu (HR 0,82; CI – 0,75–0,90, p < 0,0001). Poklesu bylo dosaženo zejména snížením incidence hospitalizací o čtvrtinu (HR 0,74; CI – 0,66–0,83; p < 0,0001) a úmrtí na srdeční selhání (HR 0,74; CI – 0,58–0,94, p = 0,014). Léčba byla dobře tolerována, závažných nežádoucích příhod bylo v intervenované skupině významně méně, bradykardie vedoucí k vysazení léku se objevila při kombinaci ivabradinu a beta-blokátoru asi u 1 % léčených, rovněž zrakové efekty byly vzácné (tabulka 1).

Při analýze významu snížení srdeční frekvence na celkový efekt došli autoři k závěru, že rozhodující bylo snížení frekvence, naopak dávka beta-blokátoru byla podružná. Také podskupinová analýza ukazuje, že pouze výchozí srdeční frekvence byla významným determinantem efektu (obrázek 9). U obou studií nutno uvést, že závěry platí pouze pro nemocné se sinusovým rytmem, u nemocných s fibrilací síní efekt bradinu není pravděpodobný.

Na základě příznivých výsledků obou předložených studií u nemocných se srdečním selháním byla léčba ivabradinem zařazena do doporučených léčebných postupů po bok beta-blokátorů a stejně tak byla zařazena do systému úhrad.

Po stránce farmakokinetické je ivabradin „přátelským“ léčivem. Biologická dosažitelnost je stabilní, pohybuje se kolem 40 %, dostatečně dlouhý efekt (t_{1/2} – 11 hod.) zajištěný jak mateřskou látkou, tak aktivním metabolitem, umožní podávání ve dvou denních dávkách, biotransformace a degradace probíhá v játrech pod kontrolou izoenzymu CYP3A4. Inhibitory této oxidázy (např. některá makrolidová antibiotika, azolová antimykotika, verapamil či amiodaron) významně zvyšují expozici ivabradinem, komedikaci se raději jejich podávání vyhneme či dávku ivabradinu redukuje.

Shrneme-li, pak léčba ivabradinem, postavená na zpomalení srdeční frekvence, je výhodným léčebným postupem v profylaxi ischemie

myokardu u nemocných s anginou pectoris. Je srovnatelně účinná, jako léčba beta-blokátory či vazodilancií typu dihydropyridinových blokátorů kalciového kanálu. Výhodou je možnost vzájemné kombinace s potenciací efektu. Jednotlivé skupiny nelze chápat jako konkurenty, ale jako léčebné strategie vzájemně se doplňující či ve specifických případech se nahrazující. Obdobně u nemocných se srdečním selháním kombinace ivabradinu s beta-blokátorem při vyšší srdeční frekvenci zlepšuje kvalitu života i prognózu. Zda bude docíleno vzájemnou kombinací také poklesu kardiovaskulárních komplikací u nemocných s anginou pectoris rozhodnou až výsledky studie SIGNIFY probíhající u nemocných s anginou pectoris.

Blokátory kalciového kanálu – verapamil a diltiazem

Třetí skupinou, standardně užívaných léků s negativně chronotropním účinkem jsou **blokátory kalciového kanálu typu L s malou vazokulární selektivitou – verapamil a diltiazem**, event. **kombinované blokátory kalciových kanálů T a L** (např. mibefradil).

Efekt verapamilu a diltiazemu je komplexní: vazodilatace na úrovni konduktivních arterií i rezistenčních arteriol, významný negativně dromotropní efekt, mírný negativně inotropní efekt a hraničně významný negativně chronotropní účinek. Vzhledem k tomu, že bradykardizující účinek verapamilu i diltiazemu bývá přeceňován, pokládám za účelné shrnout jejich efekt i když efekt na snížení frekvence sinusového rytmu je malý.

Podíváme-li se blíže na chronotropní efekt non-tienopyridinových blokátorů kalciového kanálu, pak při srovnání s výše uvedenými bradykardizujícími léky je jejich účinek menší. V metaanalýze porovnávající negativně chronotropní efekt byl jednoznačně efekt diltiazemu a verapamilu výrazně slabší ve srovnání s betablokátory a ivabradinem. **Průměrný pokles srdeční frekvence** ve srovnání s placebem u nemocných se sinusovým rytmem při užití běžných léčebných dávek léku byl u diltiazemu 1,5 tepů/min, resp. u retardovaných forem 4,5 tepů/min, u verapamilu v retar-

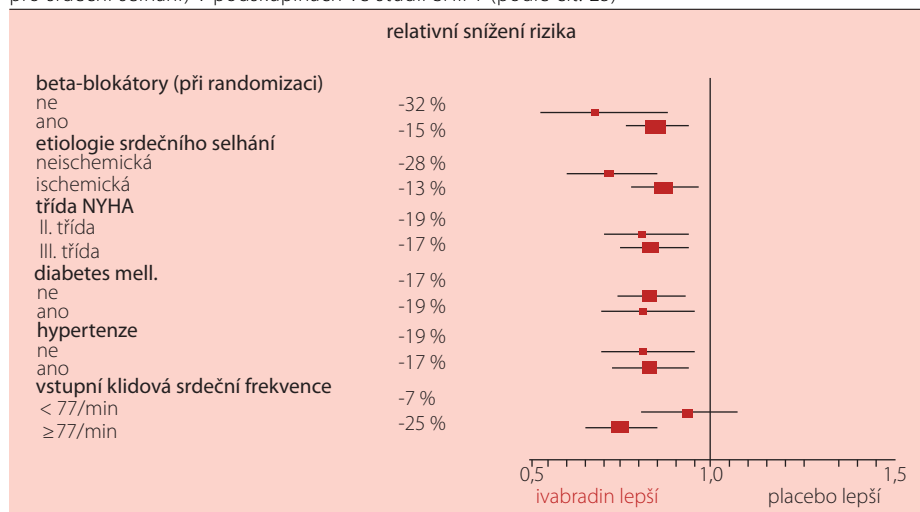
dovaných formách 3,2 tepů/min, u různých beta-blokátorů mezi 11,1 a 13,2 tepů/min a u ivabradinu 12,4 tepů/min (26). Analýza ukazuje srovnatelný a podstatný pokles srdeční frekvence při užití doporučených dávek beta-blokátorů a ivabradinu, který se pohybuje mezi 10–20 tepů/min a hraničně významný pokles při aplikaci non-dihydropyridinových blokátorů kalciového kanálu s poklesem srdeční frekvence pod 5 tepů/min.

U nemocných se sinusovým rytmem a s myokardiální ischemií je málo pravděpodobné, že by se pokles srdeční frekvence při léčbě verapamilem či diltiazemem významněji uplatnil v profylaxi myokardiální ischemie. Rozhodujícím účinem zde jistě je pokles napětí cévní stěny v místě excentrické koronární stenózy, resp. profylaxe zátěží či jinými podněty navozeném zvýšení tonu v místě organických lézí či spastických úseků věnčitých tepen. Jiná situace je u nemocných s fibrilací síní, tato problematika však je mimo rámec tohoto přehledu. V léčbě dysrytmií negativně chronotropní efekt nevyužíváme, klíčovým je účinek negativně dromotropní. Další indikace bradykardizující léčby – chronické srdeční selhání – není v případě verapamilu a diltiazemu aktuální. Oba léky by neměly být v této indikaci užívány pro nebezpečí zhoršení prognózu nemocných s dysfunkcí levé komory (27). Zda je v pozadí zvýšeného rizika poklesu kontraktility či toxické zvýšení hladiny digoxinu, event. jiných substrátů glykoproteinu P či CYP3A4 na podkladě lékové interakce, není jasné.

Poslední skupinou léků s negativně chronotropním účinkem jsou **blokátory kalciových kanálů typu T a L**. Zatím jediným zavedeným kombinovaným blokátorem byl mibefradil. Tento z pohledu profylaxe ischemie myokardu velmi potentní lék s výrazným bradykardizujícím účinkem byl stažen pro výrazné lékové interakce (např. se statiny, digoxinem, antiarytmiky) na podkladě výrazného zvýšení jejich expozice. Nicméně vývoj v této skupině pokračuje a jsou prověřovány nové nadějnější molekuly (28).

Závěrem lze konstatovat, že zvýšená srdeční frekvence nepříznivě ovlivňuje myokardiální perfuzi a zvyšuje metabolické nároky myokardu. Tachykardie, například při fibrilaci síní může vést k vývoji ischemie myokardu i u nemocných s hemodynamicky hraničně významnou stenózou. Zpomalení srdečního rytmu různými léčebnými strategiemi významně snižuje ischemickou zátěž u nemocných s anginou pectoris a patří mezi základní léčebnou strategii. Zda léčba založená na negativně chronotropním účinku zlepší také prognózu nemocných, zodpoví v nejbližších letech výsledky klinických studií, zejména studie SIGNIFY.

Obrázek 9. Konzistentní výsledky poklesu primárního ukazatele efektu (KV mortalita a hospitalizace pro srdeční selhání) v podskupinách ve studii SHIFT (podle cit. 25)



Také v etiopatogenezi srdečního selhání se zrychlená srdeční frekvence uplatňuje negativně. Krátkodobě sice může vést k úpravě cirkulace, ale déle trvající tachykardie vede k vývoji dysfunkce levé komory či k její progresi. U nemocných s dysfunkcí levé komory a s chronickým srdečním selháním máme již doklady o příznivém ovlivnění nejen kvality života, ale také snížení kardiovaskulárních příhod při podávání léčiv s negativně chronotropním účinkem.

Pro potvrzení etiopatogenetického vztahu je nutno splnit dvě podmínky: doložit vztah mezi předpokládaným agens a výsledným patologickým dějem, stejně jako ukázat, že intervence tohoto faktoru vede k úpravě či zlepšení stavu. Vazba mezi zvýšenou srdeční frekvencí a nárůstem výskytu kardiovaskulárních onemocnění byla doložena v plejádě kohortových studií na zdravé i postižené populaci. Rovněž byl dán průkaz, že izolované snížení srdeční frekvence vede ke snížení kardiovaskulární morbidit u nemocných s chronickým srdečním selháním. Tím byly splněny obě podmínky pro potvrzení vztahu mezi zvýšenou srdeční frekvencí a zhoršenou prognózou u srdečního selhání. Jistě nikoli jako faktorů hlavního, ale jako jednoho z více vlivů, který prognózu ovlivňuje. Díky možnosti intervence se však jedná o faktor důležitý. Zatím tento vztah platí pro nemocné s chronickým srdečním selháním, nejbližší léta však pravděpodobně osvětlí i prognostický význam srdeční frekvence u nemocných s myokardiální ischemií.

Literatura

- Rosano GM, Fini M, Caminiti G, et al. Cardiac metabolism in myocardial ischemia. *Curr Pharm Des.* 2008; 14(25): 2551–2562.
- Ohman J, Kudira R, Albinsson S, et al. Ticagrelor induces adenosine triphosphate release from human red blood cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012; 418(4): 754–758.
- Pachucki J, Burmeister LA, Larsen PR. Thyroid hormone regulates hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel (HCN2) mRNA in the rat heart. *Circ Res.* 1999; 85(6): 498–503.
- Jose AD, Collison D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc Res.* 1970; 4(2): 160–167.
- Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science.* 1984; 125: 226(4671): 180–182.
- Dominguez-Rodriguez A, Blanco-Palacios G, Abreu-Gonzalez P. Increased heart rate and atherosclerosis: potential implications of ivabradine therapy. *J Cardiol.* 2011; 3(4): 101–104.
- Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation.* 2001; 104(13): 1477–1482.
- Morcret JF, Safar M, Thomas F, et al. Associations between heart rate and other risk factors in a large French population. *J Hypertens.* 1999; 17(12 Pt 1): 1671–1676.
- Benetos A, Rudnicki A, Thomas F, et al. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension.* 1999; 33(1): 44–52.
- 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(4): 1148–1154.
- Tverdal A, Hjellevik V, Selmer R. Heart rate and mortality from cardiovascular causes: a 12 year follow-up study of 379,843 men and women aged 40–45 years. *Eur Heart J.* 2008; 29(22): 2772–2781.
- Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J.* 2005; 26(23): 2529–2536.
- Deanfield JE, Detry JM, Sellier P, et al. Medical treatment of myocardial ischemia in coronary artery disease: effect of drug regime and irregular dosing in the CAPE II trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(5): 917–925.

- Heusch G. Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: benefit from selective bradycardic agents. *Br J Pharmacol.* 2008; 153(8): 1589–1601.
- Cullington D, Goode KM, Clark AL, et al. Heart rate achieved or beta-blocker dose in patients with chronic heart failure: which is the better target? *Eur J Heart Fail.* 2012 May 22.
- McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med.* 2009; 150(11): 784–794.
- Cochrane B, Quinn S, Walters H, et al. Investigating the adverse respiratory effects of beta-blocker treatment: six years of prospective longitudinal data in a cohort with cardiac disease. *Intern Med J.* 2011 Jul 25, Epub.
- Daly CA, Clemens F, Sendon JL, et al. Inadequate control of heart rate in patients with stable angina: results from the European heart survey. *Postgrad Med J.* 2010; 86(1014): 212–217.
- Liu J, Noble PJ, Xiao G, et al. Role of pacemaker current in cardiac nodes: insights from a comparative study of sinoatrial node and atrioventricular node. *Prog Biophys Mol Biol.* 2008; 96(1–3): 294–304.
- Bucchi A, Tognati A, Milanese R, et al. Properties of ivabradine-induced block of HCN1 and HCN4 pacemaker channels. *J Physiol.* 2006; 572(Pt 2): 335–346.
- Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J.* 2005; 26(23): 2529–2536.
- Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs.* 2007; 67(3): 393–405.
- Werdan K, Ebel H, Nuding S, et al. Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study. *Clin Res Cardiol.* 2012; 101(5): 365–373.
- Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008; 372(9641): 807–816.
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010; 376(9744): 875–885.
- Cucherat M, Borer JS. Reduction of resting heart rate with antianginal drugs: review and meta-analysis. *Am J Ther.* 2012; 19(4): 269–280.
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012.
- Lacinová L. T-type calcium channel blockers – new and notable. *Gen Physiol Biophys.* 2011; 30(4): 403–409.
- Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010; 376(9744): 886–894.

Článek přijat redakcí: 12. 7. 2012

Článek přijat po přepracování: 10. 9. 2012

Článek přijat k publikaci: 5. 11. 2012

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Farmakologický ústav, 3. lékařská fakulta UK, Praha
Ruská 87, 110 00 Praha 5
jbult@lf1.cuni.cz