

CHRONICKÁ STRESOVÁ ZÁTĚŽ, SRDEČNÍ FREKVENCE A ESENCIÁLNÍ HYPERTENZE

MUDr. Tomáš Kára¹, doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.²

¹I. interní – kardioangiologická klinika FN u svaté Anny v Brně

²II. interní klinika FN u svaté Anny v Brně

Porucha funkce autonomního nervového systému (ANS) způsobená chronickým stresem je velmi pravděpodobně jedním z hlavních patofyziologických mechanismů vzniku a progresu esenciální hypertenze, zejména u mladších hypertoniků. Závažnost dysfunkce ANS lze hodnotit pomocí jednoduchých testů, jakým je např. měření klidové srdeční frekvence. Beta-blokátory jsou neúčinnější skupinou pro chronickou léčbu nadměrné aktivity sympatiku.

Klíčová slova: chronický stres, autonomní nervový systém, esenciální hypertenze, srdeční frekvence, léčba.

Úvod

Esenciální arteriální hypertenze představuje jedno z nejzávažnějších onemocnění se zásadními dopady na zdravotní stav populace i ekonomiku hospodářsky vyspělých zemí. Její riziko nespočívá pouze ve zvýšení systémového krevního tlaku, ale zejména v tom, že tento nárůst je provázen změnou regulace krevního oběhu jako celku a současně i narušením neuroendokrinní a metabolické rovnováhy organismu jako celku (9).

Na esenciální arteriální hypertenzi proto není možné pohlížet pouze jako na „vysoký krevní tlak“ – ten je pouhým projevem narušení homeostázy organismu, ale jako na nemoc, která ohrožuje organismus jako celek.

I z těchto důvodů je esenciální arteriální hypertenze provázena tak neobvykle vysokým počtem komplikací, které je podstatně větší, než u většiny sekundárních forem hypertenze. Pokud není uvedeno jinak, esenciální arteriální hypertenze je dále označována pouze jako **hypertenze**.

Hypertenze je epidemií moderních civilizací a logicky se tak naskytá otázka, který z hlavních známých faktorů hraje při jejím vzniku klíčovou roli: genetické faktory, autonomní nervový systém, neurohumorální působky, nebo cévní stěna – zejména endoteliální dysfunkce? Odpověď na tuto otázku je velmi obtížná a nemůže být jednoznačná, neboť zapojeny jsou v podstatě všechny z nich. Klíčovým momentem pro patofyziologii, diagnostiku i léčbu se však stává **definice příčiny a důsledku**. Epidemiologická data i výsledky projektů základního i klinického výzkumu nám dnes již poskytují dostatek informací o tom, abychom mohli příčiny a důsledky odlišit.

Genetické faktory a hypertenze: příliš krátká doba

Možnost klíčové role genetických faktorů v patofyziologii hypertenze je přitažlivá, avšak v současné době proti této teorii stojí řada silných protiargumentů.

Hypertenze je typickou civilizační chorobou, která se u méně rozvinutých civilizací prakticky nevyskytuje. Stejně tak její výskyt v zemích, kde dnes hypertenze představuje novodobou epidemii, byl v devatenáctém století a ještě v první polovině minulého století podstatně nižší, než v současné době. Pokud by tento exponenciální nárůst výskytu byl podmíněn geneticky, znamenalo by to, že **během méně než 100 let by muselo dojít k zásadní změně genofondu populace**, zejména genů, souvisejících s regulací krevního tlaku. Vzhledem k tomu, jak dlouho se lidský genom vyvíjel, je tato možnost prakticky vyloučena, zejména pak u tak důležitých genů, které kontolují klíčové procesy pro přežití jedince (tyto „klíčové geny“ bývají většinou velmi konzervativní a jejich struktura má jak v rámci druhu, tak často i mezidruhově poměrně nízkou variabilitu).

Obdobný trend nám poskytují i epidemiologická data od zvířat. U volně žijících zvířat je hypertenze rovněž téměř neznámým pojmem. Avšak u domestikovaných zvířat stejného druhu její výskyt signifikantně narůstá, stejně jako výskyt ostatních kardiovaskulárních onemocnění. Např. u domestikovaných psů je druhou nejčastější příčinou celkové úmrtnosti infarkt myokardu. Tyto skutečnosti znázorňuje obrázek 1.

Také výsledky základního výzkumu, zaměřené na genetické aspekty hypertenze, zatím nepřinesly jednoznačné důkazy o tom, že pacienti s hypertenzí mají vyšší incidenci poruch

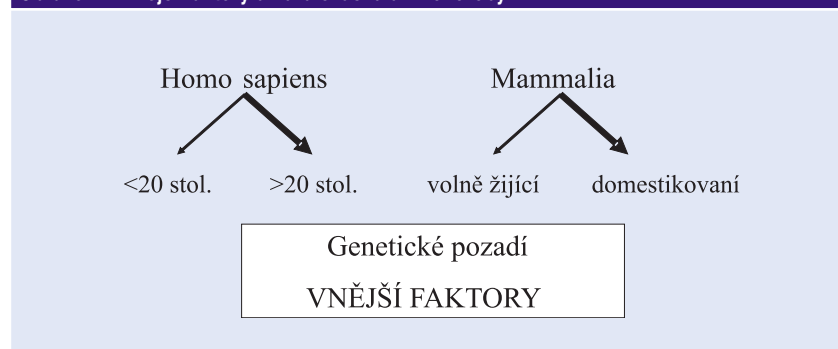
strukturálních genů. Výjimku pochopitelně tvoří některé genetické formy hypertenze, které jsou však velice vzácné. Strukturální geny však mohou hrát roli v citlivosti k jednotlivým zevním faktorům (například vyšší citlivost vůči soli u afroamerického etnika).

Na základě současných poznatků můžeme říci, že ve strukturálních genech se až na několik vzácných výjimek nepodařilo objevit informace, které by byly v běžné populaci zodpovědné za vznik hypertenze (5). S objevem **regulačních genů** se však otevírá zcela nová epocha genetického výzkumu patofyziologie hypertenze. Regulační geny jsou zřejmě velmi flexibilní struktury, schopné komunikovat s okolím, t.j. přijímat zevní informace. Mohly by tak být odpovědné za existenci predispozice ke vzniku hypertenze, a na základě působení zevních faktorů (zejména chronického stresu – viz dále) odstartovat kaskádu pochodů, jejichž výsledkem je vznik hypertenze. Obecně se dnes předpokládá, že podíl genetických faktorů (kódovaných strukturálními a regulačními geny) se podílí na vzniku hypertenze asi ze 30%.

Chronický stres a dysfunkce autonomního nervového systému ve vztahu k hypertenzi

Podle současných znalostí se zdá, že zvláště u mladších hypertoniků je **hypertenze**

Obrázek 1. Vnější faktory a kardiovaskulární choroby



funkční poruchou, jejíž příčinou je porucha regulačních mechanismů řízení krevního tlaku. Klíčovou roli ve vzniku této regulační poruchy přitom hraje **autonomní nervový systém (ANS)** (7). ANS lze velmi zjednodušeně rozdělit na dvě základní části – sympatikus a parasympatikus (8). ANS je esenciálním řídicím systémem organismu, kde zastává jednak funkci regulační, jednak funkci integrační. Kombinací těchto funkcí představuje ANS hlavní regulační mechanismus, který udržuje **integritu organismu jako celku**. Do jeho činnosti se promítá prakticky každá informace ze zevního a vnitřního prostředí.

ANS tak hraje důležitou roli nejen v regulaci krevního tlaku, ale i mnoha endokrinních a metabolických pochodů. ANS ovlivňuje činnost hypotalamo-hypofyzární osy, jeho pravděpodobnou součástí je systém renin-angiotenzin-aldosteron a ovlivňuje i metabolismus inzulínu a leptinu. Teoreticky tak lze na základě dysfunkce ANS vysvětlit nejen zvýšení krevního tlaku, ale i přítomnost neurohumorální a metabolické rozlady, která je pro hypertenzi typická.

Logickou otázkou je, co způsobuje dysfunkci ANS. Data z výzkumu naznačují, že hlavní příčinou je zřejmě působení chronického stresu. Právě chronický stres je nový fenomén, který se vyskytuje v druhé polovině dvacátého století. Jsou mu také (i když v jiné podobě) vystavena domestikovaná zvířata.

Změněné **vnější podmínky** jsou stěžejním momentem, který vedl k nárůstu incidence hypertenze a ostatních kardiovaskulárních onemocnění ve druhé polovině dvacátého století. Rozhodující vliv má zejména **změna životního prostředí a chronický kumulativní stres**. Opakující se stres vede k chronické stimulaci nervového systému, kde dochází k registraci těchto podnětů a jejich kumulaci. Složitým a doposud ne zcela jasným mechanismem vede kumulativní stres k porušení funkce autonomního nervového systému s následnou neurohumorální rozladou organismu (viz obrázek 2 a,b).

Mechanismy, kterými chronický stres vyvolává dysfunkci ANS, jsou poměrně složité (3, 8, 9, 15). Primárním centrem, kde stres

působí narušení činnosti ANS, je hypotalamus. **V oblasti hypotalamu dlouhodobě působící stres vede ke zvýšení aktivity sympatiků a snížení aktivity parasympatiků.** Z hypotalamu se poměrně složitými cestami přenáší tato dysbalance do ostatních částí centrálního nervového systému, zejména pak do hypofýzy (tzv. metabolicko-endokrinní cesta s narušením činnosti hypotalamo-hypofyzární osy a následně i funkcí žláz s vnitřní sekrecí) a dále pak do mozkového kmene. Dysfunkce autonomních center v mozkovém kmeni vede sekundárně k narušení činnosti srdce, cév a ledvin. Působení chronické aktivity sympatiků na organismus je proto velmi komplexní. Zjednodušeně jej lze rozdělit na čtyři základní účinky.

- **cirkulační:** zvýšení srdeční frekvence, zvýšení kontraktility (kombinací obou faktorů zvýšení minutového srdečního výdeje), zvýšená periferní a renální vazokonstrikce
- **renální:** zvýšení reabsorpce sodíku v ledvinách; zvýšení hladin angiotenzinu II (stimulace tvorby jeho prekurzorů v ledvinách)
- **metabolicko-endokrinní:** zvýšení sekrece ACTH, TSH, leptinu, narušení uvolňování hormonů řídících sexuální funkce; zvýšení hladiny cirkulujících katecholaminů (stimulace jejich uvolnění z nadledvin)
- **lokální:** zvýšení tkáňové produkce katecholaminů a angiotenzinu II.

Kombinací cirkulačních, renálních, metabolicko-endokrinních a lokálních účinků vzniká řada **pozitivních zpětných vazeb**, které vedou nejen k zestupu krevního tlaku, ale také například ke zvýšení agregability krevních destiček, zvýšení koagulačních vlastností krve, zvýšení hladin glukózy, porušení citlivosti receptorů k inzulínu, narušení metabolismu a citlivosti receptorů k leptinu, atd., se všemi důsledky, které z toho pro organismus vyplývají. Pokud spojíme všechny uvedené souvislosti v jeden celek, pak už není překvapením, že chronický stres cestou dlouhodobé aktivity sympatiků může vést až ke vzniku tzv. **metabolického kardiovaskulárního syndromu** (dříve tzv. metabolický syndrom X, Reavenův syndrom, atd.), který je charakteri-

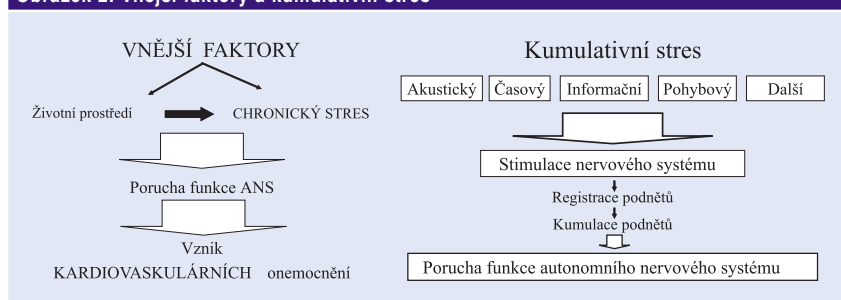
zován obezitou, hypertenzí, dyslipidemií, poruchou glukózové tolerance, hyperinzulinémií a hyperleptinémií.

Podle posledních poznatků se zdá být velmi důležitý také vztah chronického stresu, poruch ANS a **poruch spánku**. Centra ANS v oblasti hypotalamu se významně podílejí i na řízení diurnálních rytmů a současně také hrají esenciální roli ve fyziologii spánku. Narušení činnosti autonomních center v oblasti hypotalamu pak vede k poruše architektury spánku. Je velmi pravděpodobné, že tímto mechanismem se chronický stres podílí na vzniku a progresi **spánkových apnoe**.

Spánkové apnoe těžce narušují diurnální rytmus kolísání krevního tlaku (TK) a **srdeční frekvence (SF)**, neboť zabraňují nočnímu poklesu krevního tlaku. Regulační systém krevního tlaku tak nemůže nastavit svoje spodní limity, čímž dochází k další pozitivní zpětné vazbě. **Poruchy spánku nelze brát na lehkou zřetel – narušením kvality spánku totiž organismus přichází o svůj hlavní regenerační mechanismus.** Současné poznatky klinického výzkumu ukazují, že význam poruch dýchání ve spánku je mnohem větší, než se kdykoli doposud předpokládalo (19). Svědčí o tom i zjištění, že pacienti s obstrukční spánkovou apnoí (OSA) mají extrémně vysoké hodnoty sympatické aktivity. Ta m.j. způsobuje, že pacienti s OSA mají velmi těžce korigovatelnou hypertenzi (často noční!) a podle některých autorů až 90% tzv. „farmakorezistentních hypertenzií“ je primárně podmíněno obstrukční spánkovou apnoí. Pacienti s OSA mají také velmi vysoké riziko závažných kardiovaskulárních komplikací (19).

Kromě kardiovaskulárních a metabolických komplikací tak vede dysfunkce ANS podmíněná chronickým stresem i ke vzniku poruch spánku, emočního chování a zvyšuje také výskyt deprese a sexuálních dysfunkcí. Tyto poruchy dále zvyšují chronickou stresovou zátěž jedince a prohlubují tak bludný kruh. Vzájemné vztahy mezi působením chronického stresu, autonomním nervovým systémem a výskytem kardiovaskulárních, metabolických a dalších onemocnění znázorňuje obrázek 3.

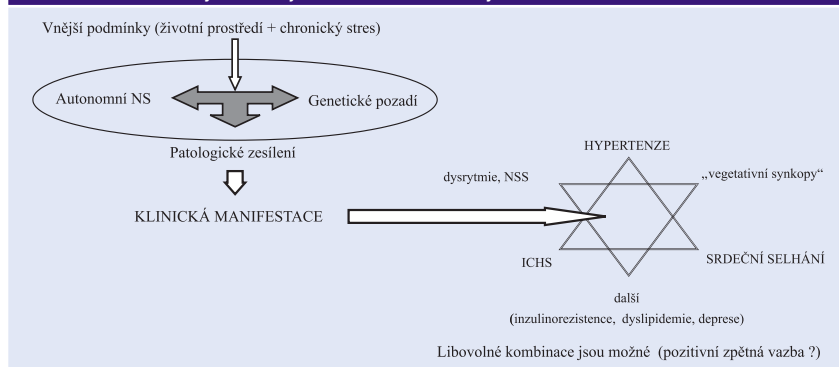
Obrázek 2. Vnější faktory a kumulativní stres



Možnosti hodnocení dysfunkce autonomního nervového systému v ambulantní praxi

Na význam autonomního nervového systému v regulaci krevního tlaku a patofyziologii hypertenze upozorňuje již Antonín Vančura ve své vynikající monografii z roku 1942 (úvodní slovo k této publikaci napsal Bohumil Prusík). Poznání klíčové role chronického stresu, vedoucí k zestupu aktivity sympatiků a následně vzniku esenciální hypertenze a kardio-

Obrázek 3. Chronický stres a jeho klinické důsledky



vaskulárních chorob vůbec zákonitě vedlo k vyvinutí metod a diagnostických postupů, které by dokázaly (dys)funkci ANS relativně spolehlivě hodnotit. Vyšetřování ANS se postupně stává důležitou součástí výzkumných projektů i klinické praxe.

Metody hodnocení (dys)funkce autonomního nervového systému lze dělit na **základní**, které lze běžně provádět v ambulantní a klinické praxi a na **speciální**, které vyžadují speciální přístrojové techniky a další vybavení.

Zatím nej přesnější metodu na hodnocení aktivity sympatického adrenergního nervového systému a jeho ovlivnění léčbou představuje tzv. mikroneurografie (9). Existuje však i řada méně přesných, avšak relativně jednoduchých metod, kterých lze využít v ambulantní i klinické praxi. Vzhledem k tomu, že autonomní nervový systém významně ovlivňuje kolísání krevního tlaku a srdeční frekvence, je většina z nich založena právě na sledování těchto dvou veličin.

Stále větší pozornost se v poslední době věnuje **klidovému měření srdeční frekvence**, které patří zcela neprávem mezi podceňované diagnostické metody. Přitom tento jednoduchý parametr umožňuje relativně spolehlivě jak inter-, tak intraindividuální hodnocení stupně sympatické aktivity. Již v roce 1945 Levy při dlouhodobém sledování více než 22 000 dobrovolníků prokázal existenci přímého vztahu mezi výškou klidové SF a rizikem vzniku hypertenze u normotenzní populace v průběhu následujících 5 let (11). Význam klidového měření SF potvrdila i *Framinghamská studie*, která prokázala, že lidé se srdeční frekvencí pod 76/min mají přibližně o 40% vyšší šanci dožít se 75ti let než lidé se SF nad touto hranicí. Studie *GLSSI-2* hodnotila jednotlivé nezávislé rizikové faktory ve vztahu k půlroční mortalitě u 10 000 pacientů s akutním infarktem myokardu. Jako nejdůležitější prognostický faktor vysoké hospitalizační i půlroční mortality se ukázala hodnota srdeční frekvence při přijetí nad 100/min (relativní riziko 4,54). Avšak i pacienti s hodnotou srdeční frekvence 80–100/min měli vyšší

riziko hospitalizační a půlroční mortality (2,97) než pacienti s dysfunkcí levé komory (1,83), recidivou infarktu myokardu (1,68), známkami srdečního selhávání (1,65), věkem nad 70 let (1,62), komorovou ektopií (1,55) a hypertenzí (1,42) (20). Analýzou dat z *Tecumseh Study* byl prokázán statisticky významný vztah zvýšené srdeční frekvence k hyperinzulinémií, hypertenzi, hyperglykémii, hypercholesterolémií, indexu tělesné hmotnosti (B.M.I.) a elevaci hematokritu (6, 13). Tato studie tak jasně ukázala komplexnost dějů, ke kterým ve svých důsledcích vede porušená funkce autonomního nervového systému.

Zvýšená klidová srdeční frekvence, která je dána zejména zvýšením aktivity tzv. sympatického adrenergního nervového systému (a současným poklesem aktivity parasympatiku) a/nebo zvýšenými hladinami cirkulujících katecholaminů, se tak jeví důležitým indikátorem nejen tonu sympatiku, ale i stupně metabolicko-endokrinní rozlady vůbec a to se všemi důsledky, které z toho pro kardiovaskulární systém i prognózu pacienta vyplývají.

Podporu pro sledování hodnot srdeční frekvence jako důležitého klinického ukazatele nám poskytují i data ze světa zvířat. Je obecně známo, že hodnoty SF u savců značně kolísají, přičemž nejvyšších hodnot dosahují u malých savců, zatímco velcí mají hodnoty nižší. Hlavní příčinou těchto rozdílů se zdá být různá intenzita metabolických pochodů. Malí savci musejí mít vyšší intenzitu metabolismu, aby si dokázali udržet konstantní tělesnou teplotu. Zajímavé je, že u zvířat existuje jasný inverzní vztah mezi srdeční frekvencí a délkou života. Na základě této hypotézy o inverzním vztahu mezi srdeční frekvencí a délkou života je velmi pravděpodobné, že u savců má každý druh předeterminovaný celkový počet srdečních stahů. *Celkový počet srdečních stahů je totiž pro jednotlivé druhy neuvěřitelně konstantní a kolísá mezi hodnotami 10^8 – 10^9* (10).

Nízká hodnota klidové srdeční frekvence je proto podle některých autorů považována za možný ukazatel dlouhověkosti i u člověka

a zpomalení (normalizace) srdeční frekvence lze proto považovat za důležitou součást léčby hypertenze. Léky, které účinně blokují hyperaktivaci sympatiku, musejí ovlivňovat nejen krevní tlak, ale i normalizovat srdeční frekvenci. Jak již bylo diskutováno, zvýšený krevní tlak je pouze jedním z mnoha projevů narušení tělesné homeostázy a výše srdeční frekvence (SF) zřejmě lépe koreluje s celkovou neurohumorální, metabolickou a endokrinní rozladou organismu. Prokázala to i práce Gillmana (4), který zjistil (soubor více než 4500 hypertoniků), že u hypertoniků s klidovou SF <65/min dosahuje dvouletá mortalita přibližně 1,5 %. Pacienti se SF 75–84/min měli mortalitu v tomto období přibližně dvojnásobnou a pacienti se SF >85/min dokonce trojnásobnou. Vysoká aktivita sympatiku, jejímž projevem je zvýšená klidová srdeční frekvence, se vyskytuje přibližně u třetiny hypertoniků. Tito hypertonici představují zvýšeně rizikovou skupinu (komplikace z přidružené metabolicko-endokrinní aktivity) a jejich léčbě by měla být věnována zvýšená pozornost (6, 13). Na základě výsledků Gillmana se kritická hodnota klidové SF pohybuje u člověka přibližně kolem 75/min. Pro muže se zdá být klidová hodnota srdeční frekvence lepším prognostickým faktorem než pro ženy.

Hodnocení reakce srdeční frekvence na různé typy zátěže přesahuje možnosti tohoto článku. Precizně je tato problematika zpracována např. v monografii Zdeňka Plachety a kol. (14). Přesto bychom se chtěli zmínit alespoň o některých pracích. Významem testování reakce srdeční frekvence a krevního tlaku při izometrické zátěži v diagnostice a léčbě hypertenze se jako jeden z prvních zabýval Ivo Dvořák sen. a kol. a v této oblasti také publikoval řadu původních výsledků (1). Jan Filipovský se v rámci Paris Prospective Study zabýval prognostickým významem zátěžových hodnot krevního tlaku a srdeční frekvence (2). Podle výsledků nejnovějších studií je důležitým prognostickým parametrem i rychlost poklesu SF po ukončení dynamické zátěže, která je řízena zejména vagem. Nishime a kolegové na rozsáhlém souboru prokázali, že pacienti, u kterých byl pokles SF po maximální zátěži menší než 12/min měli čtyřnásobně vyšší riziko úmrtí během následujících 5ti let než pacienti s poklesem SF >12/min (12).

Lze tedy konstatovat, že hodnocení reakce srdeční frekvence a krevního tlaku na klid, statickou zátěž (test stiskem ruky – tzv. handgrip), dynamickou zátěž a ortostázu představují jednoduché, ale přitom velmi cenné ukazatele stavu aktivity sympatiku, které lze provádět i v běžné ambulantní praxi. Tyto parametry mohou poskytnout informace například o účinném nastavení léčby. Měření

Tabulka 1. Přehled lékových skupin používaných v léčbě kardiovaskulárních onemocnění, u kterých byl prokázán centrální efekt na snížení aktivity sympatiku. Centrální forma účinku se však u jednotlivých preparátů každé lékové skupiny liší zejména v závislosti na jejich lipofilítě a délce působení. V tabulce nejsou uvedeny centrální agonisté presynaptických alfa2-receptorů, jelikož potlačení nadměrné aktivity sympatiku je u této skupiny provázáno řadou negativních vedlejších účinků. Převzato z publikace (9); 2002, Grada Publishing.

Antagonisté receptorů pro angiotenzin II, typ AT1

Blokátory beta-adrenergických receptorů

Blokátory vápníkových kanálů non-dihydropyridinového typu (verapamil)

Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu

Látky selektivně se vážící na I1 imidazolinové receptory

srdeční frekvence v klidu a po zátěži navíc zvládne i většina pacientů v rámci automonitoringu.

Možnosti léčebného ovlivnění zvýšené aktivity sympatiku

Základní a v podstatě jedinou opravdu kauzální léčbou je důsledné dodržování **režimových opatření**, které zamezí stimulaci hypotalamus – hypofýza a hypotalamus – kmen. Mezi základní režimová opatření patří především pravidelná životospráva, dodržování biorytmů a dostatek dynamické pohybové aktivity (plavání, rychlá chůze, běh, cyklistika, v zimě běhy – a to alespoň 3x týdně 30 minut) a kvalitní pravidelný spánek. Zajímavých výsledků lze dosáhnout i pomocí dalšího typu nefarmakologické léčby – hlu-bokého nízkofrekvenčního dýchání.

Pokud nefarmakologická léčba nestačí, je potřeba přistoupit k **léčbě farmakologické**. Ze skupin látek, které ovlivňují autonomní nervový systém, se jeví výhodnější látky s centrálním účinkem na ANS, protože je pravděpodobné, že nestačí pouze blokovat periferní receptor, ale je zapotřebí ovlivnit aktivitu center sympatiku přímo na úrovni centrálního nervového systému (CNS). Přehled lékových skupin používaných v léčbě kardiovaskulárních onemocnění, u kterých byl prokázán centrální efekt na snížení aktivity sympatiku, shrnuje Tabulka 1.

Jak již bylo řečeno, léky, které účinně a dlouhodobě blokují hyperaktivitu sympatiku, musejí ovlivňovat nejen krevní tlak, ale být schopny normalizovat i srdeční frekvenci. I z tohoto důvodu jsou ze všech uvedených skupin za léky s nejlepším účinkem na snížení aktivity sympatiku stále považovány betablokátory. Jejich příznivý efekt na sympatickou hyperaktivitu je pravděpodobně jedním z klíčů k úspěšnosti, které tato léková skupina dlouhodobě vykazuje při léčbě většiny kardiovaskulárních onemocnění (16–18). Avšak i mezi betablokátory (tak jako i ve všech ostatních uvedených lékových skupinách) existují rozdíly mezi jednotlivými preparáty, pokud se týká jejich účinku na autonomní nervový systém. Z hlediska normalizace aktivity sympatiku jsou výhodné zejména tyto vlastnosti:

- **Dostatečný stupeň lipofility**, jenž zaručuje dobrý průnik do CNS (i ostatních tkání) a tím i účinnou blokaci hlavních center sympatiku v hypotalamu a mozgovém kmeni. Vysoký stupeň lipofility mají např. pindolol a propranolol. V praxi se však mnohem častěji používají betablokátory se středním stupněm lipofility, jejichž hlavními zástupci jsou betaxolol (Lokren), bisoprolol (Concor), carvedilol (Dilatrend) a metoprolol (Betaloc, Vasocardin, aj). U lipofilních betablokátorů byl m.j. prokázán vyšší účinek na prevenci náhlé srdeční smrti u pacientů po infarktu myokardu ve srovnání s betablokátory hydrofilními (studie HAPPHY). Vysoký průnik do CNS však může být, naštěstí pouze v ojedinělých případech, spojen s nežádoucími vedlejšími účinky, jako jsou poruchy spánku, halucinace či deprese. Nízký stupeň lipofility naopak mají např. atenolol (Atehexal, Tenormin, aj) a sotalol (Sotahexal), kteří již patří do skupiny tzv. hydrofilních betablokátorů.

- **Dlouhodobý vyrovnaný účinek**, který je pravděpodobně nezbytný pro normalizaci jak regulačních mechanismů krevního oběhu tak i metabolických parametrů. Léky s nedostatečně dlouhým účinkem mohou působit kolísání aktivity sympatiku, kdy se střídají období nízké a vysoké aktivity. Normalizace

regulace krevního oběhu i metabolismu tak může být ztížena. Porovnání biologických poločasů nejčastěji užívaných betablokátorů znázorňuje obrázek 4.

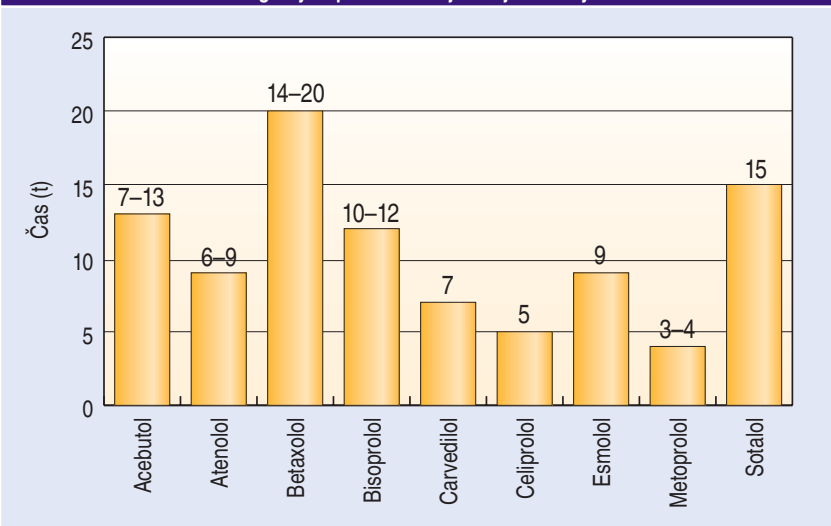
- **Nulová tzv. vnitřní sympatomimetická aktivita (ISA)**. Přítomnost ISA způsobuje oslabení účinku na blokaci nadměrné sympatické aktivity; u betablokátorů s ISA byla m.j. prokázána nižší účinnost ve snížení mortality u pacientů s infarktem myokardu. Jako hlavní zástupce betablokátorů bez ISA lze uvést atenolol, betaxolol, bisoprolol a metoprolol.

Na otázku výhodnosti **kardioselektivity betablokátorů** vzhledem k účinku na autonomní nervový systém zatím není jednoznačná odpověď. Vzhledem k některým vedlejším nežádoucím účinkům neselektivních betablokátorů je však obecně doporučováno preferovat kardioselektivní betablokátory. Mezi selektivní betablokátory bez ISA patří např. atenolol, betaxolol, bisoprolol a metoprolol.

Pro svoji jedinečnou kombinaci účinků na aktivitu autonomního nervového systému mají betablokátory nezastupitelné místo v léčbě hypertenze i kardiovaskulárních onemocnění a to jak v monoterapii, tak i v kombinované léčbě. I když betablokátory musejí čelit stále větší konkurenci, lze říci, že vývoj nových molekul, jako je např. betaxolol, bisoprolol či carvedilol, a také nových lékových forem (např. retardovaná forma metoprololu) odstartoval na přelomu století renezanci betablokátorů. Z ostatních lékových skupin se betablokátorům svým účinkem nejvíce přibližují retardované formy verapamilu (pravděpodobně díky svojí schopnosti blokovat přenos vzruchů v CNS a také v oblasti sympatických ganglií).

Antagonisté receptorů pro angiotenzin II, typ AT₁ a inhibitory angiotenzin-konvertující-

Obrázek 4. Porovnání biologických poločasů nejčastěji užívaných betablokátorů



cho enzymu mají účinek na ANS slabší než betablokátory, neboť jsou primárně zaměřeny na blokování účinků systému renin-angiotenzin-aldosteron; velmi příznivě však účinky betablokátorů doplňují (zejména inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu), což je zřejmě jednou z příčin výhodnosti této lékové kombinace. Látky selektivně se vážící na I_1 imidazolinové receptory jsou teoreticky slibnou lékovou skupinou. V oblasti klinického výzkumu a klinických studií však zatím tyto léky nedosáhly výsledků, které by mohly konkurovat betablokátorům.

Závěr

Jedním z hlavních mechanismů, kterým chronický stres působí vznik hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění, je nadměrné dlouhodobé zvýšení aktivity sympatiku. Individuální stupeň aktivace sympatiku lze sledovat pomocí jednoduchých testů, jakým je například klidové měření srdeční frekvence. Ovlivnění nadměrného tonu sympatiku by mělo být nedílnou součástí moderní lékařské péče o pacienty s hypertenzí a chorobami kardiovaskulárního systému. Esenciální součástí léčby je striktní dodržování režimových opatření. V oblasti farmakologického ovlivnění hyperaktivace sympatiku

jsou nejúčinnější skupinou betablokátory, lipofilitou, dlouhodobým stabilním účinkem zejména pak preparáty s dostatečně vysokou a absencí ISA.

Literatura

1. Dvořák I, Blaha M, Němcová H. Význam izometrické zátěžové zkoušky u hraniční hypertenze. *Vnitřní lékařství* 1986; 10: 956–963.
2. Filipovsky J, Ducimetiere P, Safar ME. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle aged men. *Hypertension* 1992; 20: 333–339.
3. Fišer B. Škodlivý účinek zvýšené sympatické aktivity u arteriální hypertenze. *Cor et Vasa*, 1999; 41 (5): 241–246.
4. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125 (4): 1148–1154.
5. Horký K. Genetické aspekty arteriální hypertenze. In Souček M, Kára T a kol. *Klinická patofyziologie hypertenze*. Praha: Grada Publishing, 2002: 17–27.
6. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl F): 14–18.
7. Kára T, Somers VK. The sympathetic nervous system in human hypertension. In Izzo JL, Black HR (eds.). *Hypertension primer: the essentials of high blood pressure*. Baltimore: Williams & Wilkins, 2003: 123–125.
8. Kára T, Souček M: Autonomní nervový systém. In Souček M, Kára T a kol. *Klinická patofyziologie hypertenze*. Praha: Grada Publishing, 2002: 37–99.
9. Kára T, Souček M. Společné působení patofyziologických faktorů při vzniku esenciální arteriální hypertenze. In Souček M, Kára T a kol. *Klinická patofyziologie hypertenze*. Praha: Grada Publishing, 2002: 290–309.
10. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1104–1106.
11. Levy RL, Hillman CC, Stroud WD et al. Transient hypertension: its significance in terms of later development of sustained hypertension and cardiovascular-renal diseases. *JAMA* 1944; 126: 829–833.
12. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, et al. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA* 2000; 284: 1392–1398.
13. Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens* 1997; (15): 1–15.
14. Placheta Z, Siegllová J, Štefja M, a kol. *Zátěžová diagnostika v ambulantní a klinické praxi*. Praha: Grada Publishing, 1999.
15. Rosolová H. Úloha sympatické nervové aktivity u esenciální arteriální hypertenze. *Cor Vasa* 1998; 40, 273–275.
16. Špinar J, Vítovec J, Kubecová L, Pařenica J. *Klinické studie v kardiologii*. Praha: Grada Publishing, 2001.
17. Vítovec J, Špinar J. *Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění*. Praha: Grada Publishing, 2000: 45–62.
18. Widimský J. Betablokátory. In Souček M, Kára T a kol. *Klinická patofyziologie hypertenze*. Praha: Grada Publishing, 2002: 572–580.
19. Wolk R, Kára T, Somers VK. Sleep Disordered Breathing and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2003; 108: 9–12.
20. Zuanetti G, Mantini L, Hernández-Bernal F. 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): 19–26.