

# AKTUÁLNE MOŽNOSTI OVPLYVNENIA FREKVENCIE SRDCA PRI STABILNEJ ANGÍNE PEKTORIS

Ivan Majerčák

III. interná klinika FNLP a LF UPJŠ, Košice

Liečba stabilnej anginy pectoris vychádza z jej patofyziologického podkladu, ktorým je nepomer medzi dodávkou a potrebou kyslíka v myokarde. Z klinického hľadiska možno spotrebu kyslíka v myokarde vyjadriť súčinom frekvencie srdca a systolického tlaku. Liečba stabilnej AP sa preto musí posudzovať podľa vplyvu na frekvenciu srdca. Zníženie frekvencie srdca možno dosiahnuť pravidelným cvičením, beta-blokátormi, niektorými blokátormi kalciového kanála a ivabradínom.

**Kľúčové slová:** stabilná angina pectoris, frekvencia srdca, kardiovaskulárne riziko.

## HEART RATE AND STABLE CORONARY ARTERY DISEASE – CURRENT DECISIONS

The treatment of chronic stable coronary artery disease is based on pathophysiological principle – disproportion between myocardial oxygen demand and delivery. The oxygen demand could be simply expressed from the clinical point of view as a composition of heart rate and systolic pressure. Heart rate is the target in considering stable coronary artery disease treatment. Regular physical activity, betablockers, some calcium channel blockers and ivabradin are treatment of choice in lowering hear rate.

**Key words:** stable angina pectoris, heart rate, cardiovascular risk.

Via pract., 2008, roč. 5 (2): 76–79

### Úvod

Ischemická choroba srdca (ICHS) je ochorenie spôsobené akútnym alebo chronickým obmedzením až zastavením prietoku krvi v určitej oblasti myokardu v dôsledku zmien na koronárnych artériách (koronárna zložka), ktoré vedie k ischémií až nekróze myokardu (myokardiálna zložka). V 90 % prípadov ischemickej choroby srdca je za poškodenie koronárnych artérií zodpovedná koronárna ateroskleróza. Podľa klinického obrazu rozdeľujeme ICHS na bolestivú, nebolestivú a asymptomatickú formu. Prejavy ICHS, pri ktorých je dominujúcim príznakom bolesť, sú akútne a chronické. Medzi chronické bolestivé formy ICHS patria stavy po infarkte myokardu a stabilná angína pectoris. Napriek neustálemu pokroku v oblasti primárnej a hlavne sekundárnej prevencie ICHS ostáva chronická stabilná angína pectoris jedným z najčastejších prejavov postihnúť koronárnych artérií. Správna diagnostika a adekvátna „up-to-date“ liečba tohto ochorenia významnou mierou prispieva ku zníženiu úmrtnosti na srdcovo-cievne ochorenia, ako aj ku zníženiu morbiditu a zvýšeniu kvality života pacientov s chronickou stabilnou angínou pectoris.

### Diagnostika

Stabilná angína pectoris je definovaná ako diskomfort na hrudníku spôsobený ischémiou myokardu bez nekrózy. Zámerne uvádzame slovo **dyskomfort**, nie bolesť, pretože subjektívnym pocitom pri angíne pectoris (AP) v prevažnej väčšine prípadov nie je bolesť. V diferenciálnej

diagnostike bolestí na hrudníku zohráva stále najdôležitejšiu úlohu anamnéza, na základe ktorej, po vylúčení traumatickej etiológie ťažkostí, potrebujeme zodpovedať základnú otázku: či ide o kardiálnu príčinu alebo nie. Ak charakter ťažkostí svedčí o chronickej stabilnej AP, mala by nasledovať adekvátna diagnostika a liečba. Pacienti s AP udávajú pálenie, zvieranie, tlak alebo ťažobu na hrudníku, nie bolesť. V každodennej praxi sa celkom dobre dá uplatniť pravidlo, že ak pacient udáva vyslovene „bolesť na hrudníku“, je menej pravdepodobné, že ide o angínu pectoris. Vo vysokom percente prípadov slovo „bolesť“ ako prvý použije lekár, nie pacient. Angína pectoris typicky vzniká počas námahy (nie po námahe), je lokalizovaná za hrudnou kosťou (smerom doľava od sternu klesá pravdepodobnosť, že ide o AP) a trvá od 15 až 20 sekúnd do 15 až 20 minút.

Na potvrdenie stabilnej AP ako príčiny ťažkostí na hrudníku využívame **neinvazívne elektrocardiografické vyšetrovacie metódy** (pokojoiný EKG záznam, záťažové ekg, holterovské EKG monitorovanie), **echokardiografiu** (kludovú aj záťažovú) a **rádionuklidovú diagnostiku**. Zlatým štandardom invazívnej diagnostiky je **selektívna koronarangiografia**, stále dostupnejšou sa stáva možnosť zobrazenia koronárneho riečiska **počítačovou tomografiou**.

### Patofyziologické súvislosti

Medikamentózna liečba stabilnej angíny pectoris vychádza z jej patofyziologického podkladu, ktorým je **nepomer medzi dodávkou a nárokmi na kyslík**

v myokarde. Spotrebu kyslíka v myokarde určuje mechanická práca ľavej komory za jednu minútu. Mechanická práca srdca je daná stredným tlakom v aorte a srdcovým výdajom, pričom srdcový výdaj je súčin frekvencie srdca a systolického objemu. Na mechanickú prácu (teda na samotný „výkon“) srdce využije len 20 % z dodávky energie („z príkonu“), ostatná energia sa premení na teplo. Efektivita práce srdca (pomer medzi výkonom a príkonom), ako aj spotreba kyslíka je teda ovplyvňovaná stredným tlakom v aorte, systolickým objemom a frekvenciou srdca.

Ak sa zvyšuje systolický objem a nemení sa frekvencia srdca ani tlak (tzv. objemová práca), dochádza ku zlepšeniu efektivity práce srdca pri takmer nezmenenej spotrebe kyslíka. Pri tzv. odporovej práci sa priamo úmerne so zvýšením periférneho odporu zvyšuje mechanická práca srdca a teda aj spotreba kyslíka, ale efektivita práce srdca sa nemení (nemení sa systolický objem, ani frekvencia srdca). Ak však dochádza iba ku samotnému zvýšeniu frekvencie srdca pri nezmenenom tlaku a systolickom objeme, zvýšenie frekvencie srdca má za následok **pokles efektivity mechanickej práce srdca** pri výrazne zvýšenej spotrebe kyslíka (1).

Z klinického hľadiska postačuje, ak sa uvedené patofyziologické súvislosti premietnu do pohľadu na spotrebu kyslíka v myokarde ako na súčin frekvencie srdca a systolického tlaku. Ak má teda medikamentózna liečba stabilnej AP priaznivo ovplyvniť nepomer medzi dodávkou a spotrebou kyslíka v myokarde, musí sa posudzovať podľa **vplyvu na frekvenciu srdca**.

## Frekvencia srdca v pokoji

Frekvencia srdca v pokoji je dôležitá nielen u pacientov so stabilnou AP, ale aj u zdravej populácie. Zjednodušene možno povedať, že čím má jedinec nižšiu frekvenciu srdca v pokoji, tým dlhšie bude žiť. Vzťah medzi predpokladanou dĺžkou života a frekvenciou srdca platí v živočíšnej ríši aj u ostatných cicavcov (2). U pacientov s ischemickou chorobou srdca znamená zvýšená frekvencia srdca v pokoji **nezávislý rizikový faktor** kardiovaskulárnej aj celkovej úmrtnosti, pričom tento vzťah platí pre chronické aj akútne formy ICHS, aj u pacientov po aortokoronárnom bypasse. Na druhej strane, zníženie frekvencie srdca pôsobí protektívne pri všetkých formách ICHS, aj u pacientov s chronickým zlyhávaním srdca. Vyššia hodnota frekvencie srdca v pokoji v strednom veku signifikantne zvyšuje aj výskyt diabetu a úmrtnosť vo veku nad 65 rokov (3).

## Možnosti liečby stabilnej AP

Liečba stabilnej AP pozostáva z **diétno-životných opatrení** zameraných na ovplyvnenie rizikových faktorov (fajčenie, aterogénna strava, nadváha a obezita, nedostatok pohybu, artériová hypertenzia, diabetes mellitus), **medikamentózne liečby** a **intervenčných postupov**. Z liekov, ktoré majú dokázaný priaznivý vplyv na morbiditu a mortalitu pacientov so stabilnou AP pred aj po prekonej akútnej koronárnej príhode, patria do dlhodobej medikamentózne liečby chronickej stabilnej AP kyselina acetylosalicylová, klopidogrel, beta-blokátory, niektoré blokátory kalciového kanála, ACE-inhibítory a statíny. Symptomatically úľavu pacientovi poskytnú rýchlo účinkujúce nitráty vo forme tablety alebo spreja, ktoré zlepšujú kvalitu života, zvlášť ak sú užívané preventívne pred očakávanou záťažou. Dlhो účinkujúce nitráty je dobré v liečbe skôr obmedziť. **Základom modernej chronickej antianginózne liečby** sú v súčasnosti beta-blokátory (BB), blokátory kalciového kanála (BKK), trimetazidín a ivabradín.

## Možnosti ovplyvnenia frekvencie srdca pri stabilnej AP

Frekvenciu srdca z nemedikamentózne liečby priaznivo ovplyvňuje cielene ordinovaná **aeróbná pohybová aktivita** a je dokázaný aj priaznivý vplyv **10 % redukcie hmotnosti** u pacientov s nadváhou. Je známa randomizovaná štúdia, ktorá porovnávala ročnú pohybovú aktivitu s intervenčným prístupom pri liečbe stabilnej AP, pričom sa nedokázal jednoznačný benefit perkutánnej koronárnej angioplastiky oproti 20-minútovému cvičeniu na stacionárnom bycikli denne. Pacienti porovnateľne profitovali z oboch prístupov, zlepšená výkonnosť bola zaznamenaná len v skupine cvičiacich (4).

## Beta-blokátory a blokátory kalciového kanála

**Základnými liekmi** na zníženie frekvencie srdca u pacientov so stabilnou AP sú **kardioselektívne beta-blokátory (BB)**. Znížením frekvencie srdca v pokoji aj pri záťaži znižujú nároky myokardu na spotrebu kyslíka. Selektívne BB znižujú frekvenciu záchvatov AP a predlžujú čas do vzniku záchvatu. Okrem toho majú aj preventívny význam, znižujú riziko vzniku infarktu myokardu a náhlejšieho srdcovej smrti, aj riziko reinfarktu. V spojení s cielene ordinovanou kontrolovanou fyzickou aktivitou vedú až k vymiznutiu záchvatov AP. Okrem kardioselektivity má na farmakologický účinok BB vplyv ich hydrofilita alebo lipofilita. Typickým zástupcom lipofilných BB sú karvedilol a metoprolol, z hydrofilných je to atenolol, v strede sa nachádza bisoprolol, ktorý sa vylučuje obličkami a pečťou v pomere 50 % ku 50 %. Ostatné vlastnosti BB, ako vnútorná sympatomimetická aktivita (ISA) alebo alfa-blokáda, sa podieľajú na nižšej redukcii frekvencie srdca a majú preto menší význam. V liečbe chronickej stabilnej AP uprednostňujeme kardioselektívne BB bez vnútornej sympatikomimetickej aktivity (ISA). BB s vazodilatačným efektom a s ISA sa uplatňujú u pacientov s pridruženou chronickou obštrukčnou bronchopulmonálnou chorobou (CHOBPCH) alebo s ischemickým syndrómom dolných končatín (ICHSDK). Kontraindikované sú však pri ICHSDK s kritickou ischemiou, astme, ťažkých formách CHOBPCH a labilným diabetes mellitus so sklonom ku hypoglykémii.

Pri kontraindikácii beta-blokátorov podávame **retardované formy blokátorov kalciového kanála (BKK)**. Uprednostňujeme non-dihydropyridínové BKK – verapamil a diltiazem. Na pokles frekvencie srdca má najväčší vplyv **verapamil**, ktorý je v retardovanej forme liekom voľby pri stabilnej AP, menej bradykardizujúcim BKK je **diltiazem**. Znížením vstupu vápnika do buniek hladkého svalstva ciev spôsobujú vazodilataciu koronárneho riečiska a rovnakým ovplyvnením buniek vodivého systému srdca znižujú frekvenciu sínusového uzla. Kontraindikáciou podania verapamilu aj diltiazemu je atrioventrikulárna blokáda 2. a 3. stupňa, pretože tieto liečivá predlžujú vedenie vzruchu aj cez atrioventrikulárny uzol. Pri preexcitačných syndrómoch ich podanie môže viesť ku komorovej tachykardii. Ich výhodou je, že sú metabolicky neutrálne.

Beta-blokátory aj non-dihydropyridínové blokátory kalciového kanála v retardovanej forme sú v súčasnosti už etablovanou liečbou stabilnej AP s priaznivým dopadom na zníženie frekvencie srdca. Obe skupiny liekov však majú aj ďalšie farmakologické účinky, ktoré môžu limitovať ich použiteľnosť. Keďže frekvencia srdca zohráva centrálnu úlohu v patogenéze ischemickej choroby srdca a jej zvýšenie sa identifikovalo ako prediktor celkovej

aj kardiovaskulárnej mortality v bežnej populácii, stále pokračuje hľadanie iných mechanizmov ovplyvnenia frekvencie srdca u kardiologických pacientov, či už u pacientov po infarkte myokardu, u hypertonikov aj u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním.

## Nová skupina antianginózných liekov so selektívnym účinkom

Najnovším liekom, ktorý účinkuje výlučne cestou zníženia frekvencie srdca, je **ivabradín**. Je predstaviteľom **novej skupiny antianginózných liekov**, keďže pôsobí selektívne a špecificky len na pacemakerový I<sub>1</sub> prúd v sinoatriálnom uzle. I<sub>1</sub> prúd v sinoatriálnom uzle zohráva centrálnu úlohu v procese spontánnej depolarizácie, ktorá je unikátnou vlastnosťou buniek pacemakera srdca. Ak je tento prúd silnejší, frekvencia srdca stúpa a naopak (5). Ivabradín je prvým z tejto skupiny liekov, ktorý bol schválený na liečbu stabilnej AP. Priamou inhibíciou I<sub>1</sub> prúdu spôsobuje zníženie sklonu krivky spontánnej diastolickej depolarizácie, čo vedie ku predĺženiu časového intervalu do začiatku nasledujúceho akčného potenciálu. Tento **elektrofyziológicky selektívny účinok** spôsobuje spomalenie frekvencie srdca bez ovplyvnenia átrioventrikulárneho vedenia alebo repolarizácie komôr (6). Ivabradín je metabolicky neutrálny, neovplyvňuje negatívne kontraktilitu, periférnu cirkuláciu ani bronchiálny strom. Môže sa preto podávať aj u pacientov s chronickou obštrukčnou bronchopulmonálnou chorobou alebo s ischemickým syndrómom dolných končatín. Znížením frekvencie srdca vedie ku zníženiu spotreby kyslíka v myokarde a je teda efektívny pri znížení frekvencie záchvatov AP. Výhodou ivabradínu je aj dobrá znášanlivosť. Nežiaduce vizuálne symptómy (tzv. fosfény) viedli ku vysadeniu liečby len u 1 % pacientov. Jeho miesto v manažmente stabilnej AP podľa aktuálne platných odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti je v symptomatickej liečbe stabilnej AP po vyčerpaní iných možností liečby, ktoré vedú ku zníženiu frekvencie srdca.

## Záver

Stabilná angína pectoris ostáva napriek pokrokom v liečbe a primárnej aj sekundárnej prevencii ischemickej choroby srdca stále významným problémom. Aj pri relatívne nízkej úmrtnosti v porovnaní s inými formami ICHS významne znižuje kvalitu života pacientov a predstavuje značnú ekonomickú záťaž. Liečba stabilnej AP vychádza z jej patofyziologického podkladu, ktorým je nepomer medzi dodávkou a potrebou kyslíka v myokarde. Z klinického hľadiska môžeme spotrebu kyslíka v myokarde vyjadriť súčinnom frekvencie srdca a systolickeho tlaku. Ak má liečba stabilnej AP priaznivo ovplyvniť nepomer medzi dodávkou a spotrebou kyslíka v myokarde, musí sa

posudzovať podľa vplyvu na frekvenciu srdca. Z nemedikamentózných prístupov má na pokles frekvencie srdca v pokoji najväčší vplyv cielene ordinovaná kontrolovaná pravidelná fyzická aeróbna aktivita. V medikamentóznej liečbe dominujú kardioselektívne beta-blokátory a retardované formy blokátorov kalciového kanála non-dihydropyridínového typu. Po zohľadnení kontraindikácií uvedených dvoch liekových skupín sa javí ako sľubná nová možnosť selektívneho a špecifického ovplyvnenia frekvencie srdca ivabradínom – inhibítorom pacemakerového prúdu v sinoatrálnom uzle. Spoločným menovateľom uvede-

ných liečebných prístupov je zníženie frekvencie srdca, zlepšenie kvality a predĺženie života u pacientov s chronickou stabilnou angínou pectoris.

#### Literatúra

1. Štefja M a spol. Kardiologie. Grada 2007: 13–14.
2. Levin H J. Rest heart rate and life expectancy. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1104–1106.
3. Mercedes RC et al. Resting Heart Rate in Middle Age and Diabetes Development in Older Age. Diabetes Care 2008; 31: 335–339.
4. Hambrecht R et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease. Circulation 2004; 109: 1371–1378.
5. DiFrancesco D. Cardiac pacemaker If current and its inhibition by heart rate-reducing agents. Curr Med Res Opin 2005; 21: 1115–1122.
6. Camm AJ, Lau CP. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine (S 16257) in adult patients with normal electrophysiology. Drugs R&D 2004; 4: 83–89.

**MUDr. Ivan Majerčák**

III. interná klinika FNLP a LF UPJŠ

Rastislavova 43, 040 66 Košice

e-mail: majercak@medicalgroup.sk

## PHILIPS POVEDE PROJEKT HEARTCYCLE PRO PACIENTY S NEMOCEMI SRDCE

Praha, Česká republika, Amsterdam, Nizozemí – Spoločnosť Philips 1. března 2008 začala s realizáciou veľkého biomedicínskeho výskumného projektu v Európskej únii s názvom HeartCycle. Cieľom projektu, na ktorom sa bude podieľať celkom 18 výskumných, akademických, priemyslových a zdravotníckych organizácií z deväť evropských zemí a Číny, je zlepšiť péču o pacientov s nemocami srdca pomocou vytvorenia progresívnych telemonitoringových riešení. Projekt HeartCycle potrvá štyri roky a jeho rozpočet činí zhruba 21 miliónov eur, z čoho približne 14 miliónov eur bude poskytnuto Európskou úniou v rámci 7. rámcového programu EU.

*tlačová správa*

Konsorcium HeartCycle bude pracovať na zlepšovaní kvality péče o pacientov s ischemickou chorobou srdca a s srdečným selhávaním pomocou vývojových systémov monitorovania ich stavu v prostredí ich domova. Súčasťou týchto systémov sú napríklad biosenzory zabudované do pacientovho oblečenia, povlečení či domácich spotrebičov (napr. osobná váha, prístroje na meranie krvného tlaku apod.). Cieľom výskumu je rovněž vytvoriť špeciálny software, ktorý analyzuje získané údaje, ktoré pak automaticky sdieľuje lekárom.

Každý rok zemre v EU 1,9 miliónov ľudí v dôsledku kardiovaskulárnych chorôb, v ČR až 5 000 ľudí mesačne. Nalezení lepších spôsobov zvládania a liečby ischemických chorôb srdca a chronického srdečného selhávania je vnímané ako jedna z neefektívnejších ciest snižovania počtu úmrtí i finančnej záťaže spojené s týmito nepriaznivými zdravotnými stavmi.

„Dúfame, že vytvorením systémov, ktoré na diaľku monitorujú pacientov s nemocami srdca a motivujú je k dodržiavaniu liečebného režimu a ke zdravému životnému štýlu, povede ke zvýšeniu počtu pacientov, ktorí nemoci srdca s úspechom prežijú, a zároveň ke snižovaniu celkových nákladov na zdravotnú péču v tejto oblasti,“ hovorí Henk van Houten, senior viceprezident Philips Research a šéf programu Healthcare Research.

Spoločnosť Philips predstavila na tiskovej konferencii venovanej tématu kardiovaskulárnych chorôb biomedicínske monitorovacie ložné prádlo – novú technológiu, ktorá umožňuje lepšie bojovať s kardiovaskulárnymi chorobami. Umožňuje sledovať činnosť srdca pacienta počas noci a analyzovať kvalitu jeho spánku. Údaje sú merané pomocou špeciálnych senzorov vetkaných do látky povlečení polštára a dolného konca prostieradla. Povlečení dokáže pri kontakte s pokožkou merať EKG, sleduje tiež pulz spiacieho človeka a jeho rozťahujúci či smršťujúci sa hrudník. Pacient má k dispozícii tiež informačné zariadenie podobné mobilnému telefónu, na jehož displeji si môže prečítať vyhodnotenie nočného monitorovania hneď nasledujúci ráno.

Dalším nástrojom včasného diagnostického riešenia srdečného ochorenia je špeciálny nočný odev a denná vesta, ktoré pomocou všetkých textilných elektrod EKG miera činnosť srdca spiacieho človeka. Veľkou rolou tu hrajú design odevu – úlohou vedcov spoločnosti Philips bolo zistiť, aby bolo pohodlné z hľadiska nošenia, omyvatelné, udržovalo dobrý kontakt s pokožkou pri pohybe pacienta a neobťažovalo jej pri spánku a pri dennom nošení.

Špeciálny pyžamo a vesta sú spoločne s manžetou na meranie krvného tlaku zdrojom kľúčových merateľných údajov, ktoré lekári potrebujú pre úspešnú detekciu dekompenzácií. Dokáže napríklad merať

**Obrázok 1. Biomedicínske spodné prádlo vyrobené v laboratóriách Philips.**



klidovú tepovú frekvenciu, ktorá je cenným parametrom pri predikcii selhania srdca. Měřicí zariadenie umiestnené v prádle je pomocou technológie Bluetooth napojeno na „komunikátor“, ktorý poskytuje pacientovi údaje o jeho zdravotnom stave.

**Mgr. Hana Klímová**

Philips Česká republika

e-mail: hana.klimova@philips.com