

Częstość pracy serca a leczenie niepowikłanego nadciśnienia tętniczego

Heart rate and uncomplicated arterial hypertension treatment

Maciej Kluk¹, Beata Wożakowska-Kapton^{1, 2}

¹I Kliniczny Oddział Kardiologii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

²Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

STRESZCZENIE

Spoczynkową częstość pracy serca zidentyfikowano jako niezależny czynnik ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Główną grupą leków hipotensyjnych, które jednocześnie mogą służyć do kontroli czynności serca, są antagoniści receptorów beta-adrenergicznych (beta-adrenolityki). W wielu dużych badaniach i metaanalizach przeprowadzonych w pierwszej dekadzie XXI wieku zasugerowano, że zastosowanie klasycznych beta-adrenolityków w terapii hipotensyjnej może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia udarów mózgu i przemijających napadów niedokrwiennych, w tym zakończonych zgonem. Postulowany mechanizm tej obserwacji jest związany z brakiem redukcji centralnego ciśnienia w tętnicy głównej, co bezpośrednio wpływa na zwiększenie ryzyka wystąpienia epizodów niedokrwiennych lub krwotocznych w mózgu. Ten niekorzystny efekt nie dotyczy grupy beta-adrenolityków wazodylatacyjnych (karwedilolu i nebiwololu), szczególnie korzystnych i bezpiecznych u młodych chorych z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Leki te nadal pozostają w grupie leków hipotensyjnych pierwszego wyboru podczas rozpoczynania monoterapii niepowikłanego nadciśnienia tętniczego.

Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (3), 123–130

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, częstotliwość pracy serca, chronotropizm, beta-adrenolityki

ABSTRACT

Resting heart rate has been identified as an independent risk factor of cardiovascular events and death in patients with primary hypertension. The main group of antihypertensive agents which can be essentially used to control heart rate are antagonists of beta-adrenergic receptors (beta-blockers). Numerous large trials and meta-analyses carried out in the first decade of the 21st century have revealed a negative effect of classic beta-blockade in antihypertensive therapy, especially on the frequency of fatal and non-fatal cerebrovascular events. It is plausible that classic beta-blockers do not decrease blood pressure in central cardiovascular system which directly increases the risk of cerebral ischaemic or haemorrhagic strokes. On the contrary, the vasodilative beta-blockers, such as carvedilol and nebivolol, seem not to present this negative effect, especially in young patients with uncomplicated hypertension. Thus, beta-blockers still remain one of the main agents to begin the antihypertensive therapy.

Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (3), 123–130

Key words: hypertension, uncomplicated hypertension, heart rate, chronotropism, beta-blockers

Adres do korespondencji:

lek. Maciej Kluk
I Kliniczny Oddział Kardiologii
Świętokrzyskie Centrum Kardiologii
ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce
faks: 41 36 71 396
e-mail: maciej.kluk@mp.pl

WPROWADZENIE

Ciśnienie tętnicze stanowi pochodną następujących czynników fizjologicznych: objętości wyrzutowej serca, obwodowego oporu naczyniowego, częstości pracy serca oraz ciśnienia krwi w centralnym układzie żylnym. Szczególne znaczenie z uwagi na możliwości kontroli farmakologicznej przypisuje się częstości pracy serca (HR, *heart rate*), czyli chronotropizmowi. Podlega ona ścisłej autogennej kontroli przez autonomiczny układ nerwowy, podobnie jak wiele innych zmiennych wpływających na funkcję układu sercowo-naczyniowego. Zaburzenie równowagi w zakresie kontroli układu autonomicznego, przejawiające się przewlekłą hiperaktywacją układu współczulnego z jednoczasowym zmniejszeniem napięcia układu przywspółczulnego, którego efektem jest przyspieszenie spoczynkowej HR, to istotny czynnik patogenetyczny wpływający na rozwój i utrwalanie niekorzystnych zmian narządowych w przebiegu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u znaczącej liczby chorych. Przyspieszona HR, zgodnie z ideą continuum sercowo-naczyniowego, stanowi czynnik pośredniczący w zjawisku negatywnego wpływu nadmiernej aktywacji adrenergicznej na rozwój powikłań nadciśnienia tętniczego: nefropatii nadciśnieniowej, koncentrycznego przerostu mięśnia sercowego z następowym upośledzeniem funkcji rozkurczowej, przebudowy błony mięśniowej ścian tętnic zwiększającej w efekcie sztywność naczyń tętniczych, a także na rozwój niewydolności serca na podłożu kardiomiopatii tachyarytmicznej oraz zwiększenie ryzyka ostrych zespołów wieńcowych poprzez destabilizację podatnych bla-

szek miażdżycowych. Ponadto przyspieszoną HR zidentyfikowano jako czynnik ryzyka rozwoju zaburzeń metabolicznych w postaci cukrzycy, otyłości i zespołu metabolicznego, często współwystępujących u chorych z nadciśnieniem tętniczym [1].

Podstawy patogenetyczne opisywanych zależności potwierdzono w wielu doniesieniach epidemiologicznych, w tym subanalizach dużych randomizowanych badań, w których oceniano efekty leczenia hipotensyjnego, wykazując, że przyspieszona HR występuje stosunkowo często w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym [2]. Przykładowo w populacji ocenianej w badaniu HARVEST (*Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study*), składającej się z młodych chorych z nadciśnieniem tętniczym, u ponad 15% wyjściowa HR wynosiła co najmniej 85/min, zaś u ponad 27% — 80/min lub więcej [3].

Określenie roli przyspieszonej HR jako niezależnego czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym zwiększyło zainteresowanie badaczy problemem wpływu farmakologicznego zwolnienia HR na rokowanie u tych chorych. Badania te w naturalny sposób zostały zogniskowane na grupie leków hamujących aktywność receptorów beta-adrenergicznych, których dobrze udowodniony efekt hipotensyjny wiąże się przede wszystkim z wpływem na chronotropizm serca. Prace prowadzone w pierwszym dziesięcioleciu XXI wieku pokazały nieoczekiwanie, że klasyczne beta-adrenolityki nie tylko nie obniżają ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, ale mogą istotnie zwiększać częstość wybranych incydentów sercowo-

-naczyniowych u osób z tej grupy, w odróżnieniu od chorych po zawale serca, z niewydolnością serca czy zaburzeniami rytmu serca. Znacznie korzystniejsze efekty terapeutyczne w nadciśnieniu tętniczym uzyskano zaś w odniesieniu do grupy beta-adrenolityków wazodylatacyjnych, co pozwoliło utrzymać pozycję wybranych leków z tej grupy w terapii nadciśnienia tętniczego i profilaktyki jego powikłań [4].

WPLYW PRZYSPIESZONEJ HR NA GLOBALNE RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE U CHORYCH Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

Podwyższony chronotropizm jednoznacznie zidentyfikowano jako niezależny czynnik ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym. W badaniu ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) chorzy z podwyższonym ciśnieniem tętniczym, ale niespełniający kryteriów rozpoznania nadciśnienia tętniczego, charakteryzowali się 50-procentowym wzrostem całkowitego ryzyka zgonu przy HR większej lub równej 80/min po uprzednim uwzględnieniu innych czynników wpływających na śmiertelność w badanej grupie [5]. W badaniu Framingham wykazano, że wzrost HR o 40/min powodował zwiększenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych niezależnie od płci, wieku i wartości ciśnienia tętniczego. Analizując wskaźnik śmiertelności ogólnej stwierdzono, że przyspieszona HR powoduje podwojenie ogólnego ryzyka zgonu [6]. Podczas analizy grupy chorych przyjmujących placebo w badaniu Syst-Eur (*the Systolic Hypertension in Europe*) okazało się, że HR 79/min lub większa wiązała się ze wzrostem ry-

Tabela 1. Wpływ przyspieszonej częstości pracy serca (HR, heart rate) na wzrost ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz ogólnego ryzyka zgonu

| Badanie | Charakterystyka grupy chorych | HR (cykl/min) | Wzrost ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych | Wzrost ogólnego ryzyka zgonu |
|----------------|-------------------------------|----------------------------|---|------------------------------|
| ARIC [5] | Wysokie prawidłowe BP | ≥ 80 | — | 50% |
| Framingham [6] | NT | Wzrost o 40 cykli/min | RR (M) — 1,68 RR (K) — 1,70 | RR (łącznie) — 2,0 |
| LIFE [8] | NT + LVH | Wzrost o 10 cykli/min ≥ 84 | 25% 89% | 27% 97% |
| ONTARGET | NT niepowikłane | ≥ 70 | 41–58% | — |
| TRANSCEND [9] | | > 78 | 77% | — |

BP (blood pressure) — ciśnienie tętnicze; RR (relative risk) — ryzyko względne; M — mężczyźni; K — kobiety; LVH (left ventricular hypertrophy) — przerost mięśnia lewej komory serca

zyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o ponad 50%, zaś zgonu z przyczyn ogólnych — o blisko 90% [7]. W badaniu LIFE (*the Losartan Intervention For Endpoint Reduction In Hypertension Study*) w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i elektrokardiograficznymi cechami przerostu mięśnia sercowego dowiedziano, że wzrost HR o 10/min niezależnie od innych czynników powodował zwiększenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 25%, zaś zgonu ogólnie o 27%. W trakcie obserwacji chorych utrzymująca się HR większa lub równa 84/min była związana z dalszym wzrostem ryzyka zgonu, odpowiednio o 89% i 97% [8]. Także w badaniach ONTARGET (*the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i TRANSCEND (*Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease*) wykazano, że ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych było wyższe o 41–58% zależnie od uwzględnienia dodatkowych czynników ryzyka przy HR 70/min lub więcej oraz o 77% przy HR ponad 78/min [9]. Podsumowanie dostępnych danych na temat wpływu przyspieszonej HR na ryzyko sercowo-naczyniowe zawiera tabela 1.

SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO FARMAKOLOGICZNEJ REDUKCJI HR U CHORYCH Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

Ze względu na udowodniony niekorzystny wpływ przyspieszonej częstości rytmu serca na wskaźniki śmiertelności i chorobowości u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym naturalnym wydaje się pytanie o znaczenie leczenia kontrolującego HR w poprawie rokowania w tej grupie chorych. Do obecnie dostępnych farmakologicznych metod redukcji przyspieszonej HR należy podawanie: niejednorodnej grupy leków hamujących aktywność receptorów beta-adrenergicznych, grupy niedihydropirydynowych antagonistów wapnia (werapamil, diltiazem) oraz nowego leku wybiórczo hamującego prąd jonowy If w komórkach węzła zatokowo-przedsionkowego — iwabradyny. Najszersze spektrum wskazań mają obecnie leki beta-adrenolityczne, co przekłada się na powszechność ich stosowania w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego. Redukują one istotnie HR, co łącznie z wieloletnim doświadczeniem dotyczącym ich stosowania oraz udowodnionym działaniem hipotensyjnym sprawia, że należy rozważyć tę grupę leków

w terapii pierwszego wyboru w redukcji HR u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Oczekiwane korzyści związane z działaniem beta-adrenolityków redukującym przyspieszoną HR u chorych z nadciśnieniem tętniczym zrewidowano w 2008 roku w związku z szeroko komentowanymi wynikami metanalizy Bangalore i wsp. [10]. Autorzy poddali ocenie 9 randomizowanych badań z udziałem blisko 70 000 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, wśród których 50% leczono hipotensyjnie beta-adrenolitykiem jako lekiem pierwszego rzutu, stwierdzając istotną przewagę terapii atenololem (78% chorych w grupie leczonej beta-adrenolitykiem). W grupie kontrolnej istotnie przeważali chorzy przyjmujący antagonistów wapnia w celu redukcji wartości ciśnienia tętniczego, przy czym 6% pacjentów w tej grupie poddano randomizacji do podgrupy przyjmującej placebo. W zakresie analizowanego wpływu redukcji częstości rytmu serca wywołanej przez leki beta-adrenolityczne na punkty końcowe, zdefiniowane jako śmiertelność całkowita, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał serca, udar mózgu lub niewy-

dolność serca, wykazano odwrotnie proporcjonalny związek między zależnym od działania beta-adrenolityków zmniejszeniem HR a wzrostem ryzyka wystąpienia każdego z wymienionych punktów końcowych przy braku różnicy w końcowych wartościach skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego między analizowanymi grupami [10]. Doniesienie to potwierdziło sygnalizowane wcześniej potencjalnie niekorzystne efekty monoterapii klasycznymi kardioselektywnymi beta-adrenolitykami w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym i spowodowało reewaluację pozycji tej grupy leków w aktualizacji wytycznych *European Society of Hypertension* (ESH) z 2009 roku [11], chociaż już wcześniejsza metaanaliza Lindholma i wsp., opublikowana w czasopiśmie „Lancet” w 2005 roku [12], wpłynęła na krytyczną ocenę monoterapii hipotensyjnej beta-adrenolitykami w wytycznych kanadyjskich *Canadian Hypertension Education Program* (CHEP) oraz brytyjskich *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z 2006 roku [13, 14]. W 2005 roku ukazały się wyniki badania ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) [15], w którym analizie poddano grupę ponad 19 000 chorych z nadciśnieniem tętniczym obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego z wykluczeniem choroby niedokrwiennej serca. Porównywano w niej monoterapię amlodipiną i atenololem w zakresie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych zakończonych i niezakończonych zgonem oraz śmiertelności całkowitej. We wszystkich analizowanych punktach końcowych wykazano przewagę monoterapii hipotensyjnej antagonistą wapnia nad monoterapią beta-adrenolitykiem [15].

Rok później ukazała się wspomniana metaanaliza Lindholma i wsp., której autorzy zwrócili uwagę na statystycznie istotną przewagę powikłań sercowo-naczyniowych w postaci udaru mózgu w przypadku leczenia beta-adrenolitykami w porównaniu z pozostałymi grupami leków hipotensyjnych przy porównywalnej skuteczności redukcji ciśnienia tętniczego [12]. W 2007 roku Khan i wsp. [16] dokonali metaanalizy uwzględniającej wiek chorych przy stratyfikacji ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i śmiertelności w przebiegu leczenia hipotensyjnego beta-adrenolitykami w monoterapii i politerapii w porównaniu ze stosowaniem placebo lub leków hipotensyjnych z innych grup. Założeniem wstępnym analizy był fakt, że osoby poniżej 60. roku życia powinny odnosić relatywnie większe korzyści ze stosowania leków beta-adrenergicznych z uwagi na mniejszy opór obwodowy i większy rzut serca niż osoby starsze. Metaanaliza objęła łącznie 21 badań randomizowanych z liczbą chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym przekraczającą 145 000. Dowiedziono, że u osób poniżej 60. roku życia częstość wystąpienia złożonego punktu końcowego (wystąpienie zgonu, zawału serca i udaru mózgu ocenianych łącznie) nie wykazywała istotnego związku ze stosowaniem beta-adrenolityków, w przeciwieństwie do osób starszych, u których w grupie osób poddanych terapii lekami z tej grupy istotnie częściej występował udar mózgu [16]. Potwierdziło to zasadnicze wyniki zaprezentowane przez zespół Lindholma, podkreślając jednocześnie słuszność uznania w wytycznych CHEP z 2006 roku beta-adrenolityków za grupę leków równocennych w monoterapii z po-

zostałymi grupami leków hipotensyjnych u osób młodszych. Również w 2007 roku ukazała się metaanaliza Bradley i Wysonge [17] ponownie potwierdzająca mniejszą skuteczność beta-adrenolityków u chorych z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z antagonistami wapnia, lekami hamującymi aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz diuretykami tiazydowymi w zakresie redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, włącznie z zakończonymi zgonem. W opozycji do tych doniesień w 2008 roku pojawiły się, opublikowane w „British Medical Journal” [18], wyniki metaanalizy *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* (BPLTTC), w której oceniano wpływ różnych schematów leczenia hipotensyjnego na częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych zależnie od wieku chorych. Dotyczyła ona 31 badań klinicznych obejmujących łącznie grupę ponad 190 000 chorych. Porównując między innymi skuteczność hipotensyjną inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów wapnia w stosunku do beta-adrenolityków, autorzy nie odnotowali istotnych różnic w częstości poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu) między porównywanymi grupami leków hipotensyjnych niezależnie od wieku chorych [18]. Przytoczone doniesienia w przeważającej części dotyczyły chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym niepowikłanym zmianami narządowymi ani inną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Istotnym doniesieniem na temat chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym z powikłaniami narządowymi były wyniki wspomnianego już badania LIFE z 2002 roku, w którym wykazano, że ateno-

lol jest gorszy od losartanu w redukcji zakończonych i niezakończonych zgonem incydentów sercowo-naczyniowych, w tym udaru mózgu i cukrzyca, w grupie ponad 9000 chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i cechami przerostu lewej komory serca w badaniu elektrokardiograficznym, bez istotnej miażdżycowej choroby naczyń [8].

Chociaż dopiero Bangalore zwrócił w swojej metaanalizie z 2008 roku uwagę na rokowniczo niekorzystne znaczenie redukcji HR w przypadku stosowania beta-adrenolityków [10], to przytoczone wcześniejsze analizy dotyczące wpływu leczenia hipotensyjnego lekami z tej grupy na śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych również obrazują znaczenie głównego mechanizmu działania hipotensyjnego leków beta-adrenolitycznych, jakim jest zwolnienie HR. Zgodnie z badaniami Cucherat i wsp. [19] z 2007 roku beta-adrenolityki istotnie obniżają ryzyko zgonu po przebytym zawale serca w porównaniu z leczeniem antagonistami wapnia. Podobnie korzystny wpływ wykazano u pacjentów z niewydolnością serca i stabilną chorobą niedokrwieną serca, związany z chronotropowo-ujemnym efektem działania leków beta-adrenolitycznych [20, 21]. Potwierdzeniem tych doniesień były wyniki metaanalizy Law i wsp. [22] z 2009 roku, w której oceniono 147 badań klinicznych z grupą 464 000 chorych łącznie. Dowiedziono, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym po zawale serca leczonych beta-adrenolitykiem w dawkach hipotensyjnych występuje redukcja zdarzeń wieńcowych o 29%, zaś w przypadku osób z nadciśnieniem tętniczym i stabilną chorobą wieńcową bez przebitego zawalu serca re-

dukcja ta była podobna do notowanej w odniesieniu do stosowania innych leków hipotensyjnych i wynosiła 13%. Przy porównaniu grup leków hipotensyjnych w zakresie wpływu na częstość udaru mózgu okazało się, że tylko w stosunku do antagonistów wapnia beta-adrenolityki wykazywały mniejszą skuteczność profilaktyczną [22]. Korzyści w postaci obniżonego ryzyka sercowo-naczyniowego, wynikające ze zwolnienia HR, nie odnoszą natomiast pacjenci z nadciśnieniem tętniczym bez współistniejących chorób układu sercowo-naczyniowego [23]. Dotyczy to zarówno chorych bez powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego, którzy stanowili docelową grupę w analizie Bangalore i wsp. [10], jak i chorych z uszkodzeniami narządowymi związanymi z przewlekłym podwyższonym ciśnieniem tętniczym, do których odnoszą się wyniki badania LIFE [8]. Potencjalny patomechanizm tego zaskakującego efektu przybliżyły wyniki subanalizy wspomnianego badania ASCOT — badania CAFE (*Conduit Artery Function Evaluation*), w którym wykazano, że monoterapia hipotensyjna beta-adrenolitykiem jest istotnie związana z podwyższonym ciśnieniem centralnym w aortie, mimo istotnie obniżonego ciśnienia tętniczego w obwodowym łożysku tętniczym [23]. Wpływ blokady receptorów beta₂ tętniczek oporowych mikrokrążenia obwodowego prawdopodobnie jest ważnym czynnikiem wpływającym na hemodynamiczne wzmocnienie krążenia centralnego poprzez zwiększanie wskaźnika wzmocnienia — parametru obrazującego addytywne działanie ciśnienia skurczowego w lewej komorze serca i w początkowym odcinku aorty oraz ciśnienia związanego ze wsteczną falą krwi odbitej od obkurzonego

łożyska oporowego. Chronotropowo-ujemne działanie beta-adrenolityków powodujące wydłużenie cyklu serca, w tym fazy skurczu, łącznie z efektem wazokonstrykcji obwodowej zwiększającej ładunek ciśnieniowy fali odbitej oraz zmniejszoną, szczególnie u chorych z powikłanym nadciśnieniem tętniczym, elastycznością tętnic wpływają na kumulację ładunku ciśnienia w tętnicy głównej. Wpływa to bezpośrednio na podwyższone ryzyko udaru mózgu z powodu zwiększonego ciśnienia skurczowego w tętnicach dogłowych oraz podwyższone ryzyko zawału serca z uwagi na obniżone ciśnienie rozkurczowe w opuszcze aorty, zmniejszające perfuzję w łożysku wieńcowym, a także na podwyższone ryzyko rozwoju powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego, przede wszystkim przerostu lewej komory serca. Postuluje się, że wymienione niekorzystne efekty patofizjologiczne nie dotyczą beta-adrenolityków wazodylatacyjnych, pozbawionych między innymi działania presyjnego na tętniczkę oporową [23].

Oprócz wpływu na ciśnienie centralne w aortie, także niepożądane właściwości metaboliczne klasycznych beta-adrenolityków mogą niekorzystnie wpływać na efekty terapii lekami z tej grupy w nadciśnieniu tętniczym. Szczególnie leki I generacji (propranolol, nadolol, pindolol, oksprenolol), ze względu na brak selektywności względem receptorów beta, nasilają proaterogenne zaburzenia lipidogramu (podwyższenie stężenia triglicerydów, obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL) i upośledzają insulinowrażliwość, prowadząc do zwiększonego ryzyka rozwoju cukrzyca względem leków II (bisoprolol, metoprolol, atenolol, betaksolol, celiprolol, acebutolol)

i III generacji (karwedilol, nebiwolol) [24]. Leki te powodują również zwiększenie masy ciała [25], zaburzenia erekcji oraz w mniejszym stopniu chronią przed rozwojem powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego [26]. Stosowanie leków II generacji, dzięki ich selektywności względem receptora beta₁, w mniejszym stopniu wiąże się z negatywnymi skutkami metabolicznymi.

W piśmiennictwie podkreśla się brak „efektu klasy” w obrębie wymienionej grupy leków. Większość badań przeprowadzonych dotychczas u chorych z nadciśnieniem tętniczym, w tym badań nad znaczeniem działania chronotropowo-ujemnego, dotyczyła atenololu [4]. Interesujące wydają się wyniki uzyskane po analizie grupy hipotensyjnego badania ASCOT (ASCOT-BPLA, *ASCOT-Blood Pressure Lowering Arm*), które wykazały, że osiągnięcie niższych wartości HR po 6 tygodniach od zawału serca wiązało się z niższym ryzykiem zgonu u chorych z nadciśnieniem tętniczym [15]. Wydaje się więc, że efekty działania atenololu na układ sercowo-naczyniowy mogą mieć charakter przeciwstawny zależnie od sytuacji klinicznej: w przypadku choroby wieńcowej i zawału serca efekt zwolnienia HR działa ochronnie, zmniejszając ryzyko zgonu, natomiast u chorych z nadciśnieniem tętniczym obserwowany jest efekt niekorzystny, na który składają się indukcja zmian metabolicznych i podwyższenie ciśnienia centralnego w aorcie [4].

Obecnie dostępne dane naukowe na temat właściwości farmakologicznych beta-adrenolityków III generacji wydają się potwierdzać brak „efektu klasy”, którego istnienie zakładano na podstawie dostępnych badań z użyciem beta-adrenolityków

II generacji. Karwedilol i nebiwolol nie powodują wzrostu ciśnienia centralnego w aorcie i wskaźnika wzmocnienia, co korzystnie wpływa na zdolności protekcyjne w odniesieniu do udaru mózgu [27]. Efekty wazodylatacyjne wpływają korzystnie na lokalne obszary mikrokrążenia, szczególnie u osób z upośledzonym przesączaniem kłębuszkowym lub chorobą naczyń obwodowych [27]. Zwrócono również uwagę na istotne zdolności antyoksydacyjne obu leków, które w przypadku karwedilolu mogą znaleźć kliniczne zastosowanie w kardioprotekcji u chorych z kardiomiopatią o etiologii toksycznej [28]. W przypadku nebiwololu zaś istotny wydaje się jego nowo poznany wpływ na receptor beta₃-adrenergiczny, który z jednej strony uruchamia mechanizmy antyoksydacyjne i wazodylatacyjne, z drugiej natomiast może mieć znaczenie w kontroli masy ciała, szczególnie u chorych z nadciśnieniem tętniczym i zespołem metabolicznym lub jego składowymi [29]. W randomizowanym badaniu Celik i wsp. [30], w którym porównywano nebiwolol z metoprololem w monoterapii hipotensyjnej, nie wykazano różnic w zakresie efektu hipotensyjnego ani wpływu na lipidogram, jakkolwiek nebiwolol uzyskał przewagę w zwiększaniu stężenia malonyldialdehydu — wykładnika efektu antyoksydacyjnego oraz w zmniejszaniu insulinoporności. Leki te porównano również w badaniu o akronimie MRNOED (*Nitric Oxide, Erectile Dysfunction And Beta-Blocker Treatment*) pod kątem wywoływania zaburzeń sfery seksualnej. W przypadku nebiwololu obserwowano istotnie mniej nowych zaburzeń erekcji niż w odniesieniu do metoprololu, przy porównywalnym efekcie hipoten-

syjnym [31]. Z kolei Hauf-Zachariou i wsp. [32] wykazali korzystny wpływ trwającego pół roku leczenia karwedilolem w dawce 25–50 mg/dobę w zmniejszaniu stężeń triglicerydów, cholesterolu całkowitego i frakcji LDL u chorych z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią. Na podstawie przytoczonych argumentów postuluje się możliwe korzystne efekty terapii beta-adrenolitykami III generacji w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym, co znalazło swoje potwierdzenie w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 roku [33]. Leki te są obecnie rekomendowane w monoterapii niepowikłanego nadciśnienia tętniczego u osób młodych. W praktyce klinicznej wykazują mniejszą skuteczność zwalniania HR niż beta-adrenolityki kardioselektywne, co w świetle metanalizy Bangalore stanowi korzystną właściwość u chorych z nadciśnieniem tętniczym, niepożądaną zaś u pacjentów z niedokrwinną chorobą serca lub niewydolnością serca. Warto jednak podkreślić, że do tej pory nie są dostępne dane na temat długoterminowej śmiertelności i chorobowości u chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonym beta-adrenolitykami wazodylatacyjnymi.

W odróżnieniu od leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, lek selektywnie zwalniający HR — iwabradyna wydłuża fazę rozkurczu mięśnia sercowego, co potencjalnie pozwala na zmniejszenie ciśnienia centralnego w aorcie, jak również poprawę perfuzji naczyń wieńcowych podczas rozkurczu. Właściwości te w przyszłości mogą stanowić o istotnej korzyści z efektu zwolnienia HR u chorych z nadciśnieniem tętniczym w stosunku do dotychczas powszechnie stosowanych beta-

-adrenolityków, których skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w nadciśnieniu tętniczym podważyła metaanaliza Bangalore [10, 34].

W zaleceniach PTNT z 2011 roku [33] odniesiono się również do pozycji leków z grupy niedihydropirydynowych pochodnych antagonistów wapnia — werapamilu i diltiazemu — w terapii nadciśnienia tętniczego. Mają one zarówno właściwości hipotensyjne, jak i chronotropowo-ujemne, przy braku metabolicznych efektów niepożądanych, co czyni je potencjalnie przydatnymi w terapii nadciśnienia tętniczego ze współwystępującym utrwalonym migotaniem przedsionków, chorobą niedokrwinną serca i zespołem metabolicznym [33].

Zwolnienie HR za pomocą nowego leku, iwabradyny, niezarejestrowanego w terapii chorych z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, mogłoby przynieść korzyści u chorych z nadciśnieniem i współistniejącym przerostem mięśnia sercowego, rozkurczową niewydolnością serca i objawową dławicą piersiową poprzez poprawę ukrwienia mięśnia sercowego, szczególnie w warunkach zwiększonego zapotrzebowania tlenowego, dzięki wydłużeniu fazy rozkurczu, przy jednoczesnym braku wpływu na ciśnienie tętnicze i interferencji z lekami hipotensyjnymi.

PODSUMOWANIE

Zwiększona HR stanowi zarówno element patogenezy nadciśnienia tętniczego, jak i dodatkowy niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym. Spośród pięciu głównych grup leków hipotensyjnych stosowanych w monoterapii nadciśnienia tętniczego leki beta-adrenolityczne skutecznie obniża-

ją ciśnienie tętnicze oraz zwalniają HR. W wielu doniesieniach naukowych z pierwszej dekady XXI wieku udowodniono, że w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym leki beta-adrenolityczne I i II generacji (tzw. klasyczne), przede wszystkim atenolol, wykazują niekorzystny wpływ zarówno na śmiertelność, jak i częstość incydentów sercowo-naczyniowych niezakończonych zgonem. Prawdopodobnie efekt ten ma związek z brakiem korzystnego wpływu klasycznych beta-adrenolityków na warunki hemodynamiczne w tętnicy głównej i ciśnienie centralne. Ponadto leki te wykazują niekorzystny wpływ na gospodarkę lipidową i węglowodanową, powodują istotne klinicznie zaburzenia erekcji oraz w mniejszym stopniu hamują postęp powikłań narządowych w porównaniu z innymi grupami leków hipotensyjnych. W najnowszych wytycznych hipertensjologicznych towarzystw naukowych podkreśla się, że beta-adrenolityki III generacji (tzw. wazodylatoryjne) są pozbawione niekorzystnych właściwości klasycznych beta-adrenolityków, zarówno w zakresie wpływu na ciśnienie centralne w aorcie, jak i wpływu na rozwój powikłań metabolicznych. Stanowią one grupę leków preferowanych w monoterapii nadciśnienia tętniczego w przypadku wskazań do rozpoczęcia terapii od beta-adrenolityków, takich jak między innymi niepowikłane nadciśnienie tętnicze u osób w młodym wieku, towarzysząca choroba niedokrwinną serca, niewydolność serca, kardiomiopatia przerostowa, tętniak rozwarstwiająca aorty i jaskra [4]. Częstość pracy serca uznaje się obecnie nie tylko za wskaźnik rokowniczy u osób ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, ale także za cel terapii

kardiologicznej. Stanowisko polskich ekspertów dotyczące pożądanej HR w różnych schorzeniach układu sercowo-naczyniowego zawiera dokument opublikowany na łamach „Kardiologii Polskiej” [35].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Palatini P. Role of elevated heart rate in the development of cardiovascular disease in hypertension. *Hypertension* 2011; 58: 745–750.
2. Palatini P., Benetos A., Grassi G. i wsp. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J. Hypertens.* 2006; 24: 603–610.
3. Palatini P., Dorigatti F., Zaetta V. i wsp. Heart rate as a predictor of development of sustained hypertension in subjects screened for stage 1 hypertension: the HARVEST Study. *J. Hypertens.* 2006; 24: 1873–1880.
4. Filipiak K.J., Tykarski A., Czarnecka D. i wsp. Miejsce wazodylatoryjnych leków beta-adrenolitycznych w terapii nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych. Stanowisko ekspertów. *Nadciśnienie Tętnicze* 2010; 14: 421–433.
5. King D.E., Everett C.J., Mainous A.G., Liszka H.A. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 796–800.
6. Gillman M.W., Kannel W.B., Belanger A., D'Agostino R.B. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am. Heart J.* 1993; 125: 1148–1154.
7. Palatini P., Thijs L., Staessen J.A. i wsp. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 2313–2321.
8. Okin P.M., Kjeldsen S.E., Julius S. i wsp. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2271–2279.
9. Rambihar S., Gao P., Teo K. i wsp. Heart rate is associated with increased risk of major cardiovascular events, cardiovascular and all-cause death in patients with stable chronic cardiovascular disease: an analysis of ONTARGET/TRANSCEND. *Circulation* 2010; 122: A12667.
10. Bangalore S., Messerli F.H., Kostis J.B., Pepine C.J. Cardiovascular protection

- using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 563–572.
11. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. i wsp. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27: 2121–2158.
 12. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–1553.
 13. Campbell N., Onysko J.; for the Outcomes Research Task Force. The Outcomes Research Task Force and the Canadian Hypertension Education Program (CHEP). *Can. J. Cardiol.* 2006; 22: 556–558.
 14. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS, 2006: www.nice.org.uk/CG034
 15. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
 16. Khan N., Finlay A., McAlister F. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2007; 174: 1737–1742.
 17. Bradley H.A., Wysong C.S. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.* 2006; 24: 2131–2141.
 18. Turnbull F., Neal B., Ninomiya T. i wsp. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *Br. Med. J.* 2008; 336: 1121–1123.
 19. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 3012–3019.
 20. Kjekshus J., Gullestad L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure. *Eur. Heart J. Suppl.* 1999; 1 (supl. H): H64–H69.
 21. VanderVring J.A., Daniels M.C., Holwerda N.J. i wsp. Combination of calcium channel blockers and beta-adrenoreceptor blockers for patients with exercise-induced angina pectoris: a double-blind parallel-group comparison of different classes of calcium channel blockers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 47: 493–498.
 22. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Br. Med. J.* 2009; 338: 1–19.
 23. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. i wsp.; for the CAFE Investigators. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225.
 24. Mancia G., Grassi G., Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J. Hypertens.* 2006; 24: 3–10.
 25. Sharma A.M., Pischon T., Hardt S. i wsp. Hypothesis: beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37: 250–254.
 26. Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M. i wsp.; for the European Lacidipine Study on Atherosclerosis Investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) — a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422–2427.
 27. Messerli F.H., Grossman E. Beta-blockers in hypertension: is carvedilol different? *Am. J. Cardiol.* 2004; 93 (supl. B): 7B–12B.
 28. Oliveira P.J., Bjork J.A., Santos M.S. i wsp. Carvedilol-mediated antioxidant protection against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2004; 200: 159–168.
 29. Sarzani R., Bordicchia M., Scappini L. i wsp. Lipolysis and uncoupling protein 1 (UCP1) expression in human visceral adipocytes are induced by nebivolol but not by other beta-1-blockers. Presented at ESC Congress, Barcelona 2009.
 30. Celik T., Lyisoy A., Kursaklioglu H. i wsp. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2006; 24: 591–596.
 31. Brixius K., Middeke M., Lichtenthal A. i wsp. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2007; 34: 327–331.
 32. Hauf-Zachariou U., Widmann L., Zulsdorf B. i wsp. A double-blind comparison of the effects of carvedilol and captopril on serum lipid concentrations in patients with mild to moderate essential hypertension and dyslipidaemia. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 45: 95–100.
 33. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 55–92.
 34. Di Francesco D., Camm J.A. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs* 2004; 64: 1757–1765.
 35. Kasprzak J., Stępińska J., Woźakowska-Kapłon B. i wsp. Stanowisko Grupy Ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej PTK. Optymalna częstość pracy serca — aktualny cel terapii kardiologicznej. *Kardiologia Pol.* 2012; 70: 1081–1094.