

Zvýšená aktivita sympatiku a možnosti terapeutického ovlivnění

M. Souček, J. Nevrlka, I. Řiháček, P. Fráňa, M. Plachý

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: 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 lze hodnotit pomocí jednoduchých testů, jakým je například měření klidové srdeční frekvence. Betablokátory jsou nejúčinnější skupinou pro chronickou léčbu nadměrné aktivity sympatiku.

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

Increased activity of the sympathetic nervous system and the possibilities for therapeutic influence

Summary: Breakdown in the function of the autonomic nervous system (ANS) due to chronic stress is very probably one of the main pathophysiological mechanisms in the onset and development of essential hypertension, especially in younger hypertonic patients. The degree of dysfunction can be assessed by means of simple tests such as measurement of resting heart rate. Beta-blockers are the most effective group for chronic treatment of excessive activity of the sympathetic nervous system.

Key words: chronic stress – autonomic nervous system – essential hypertension – heart rate – treatment

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. Hledání ovlivnitelných rizikových faktorů, které vedou ke vzniku a rozvoji hypertenze, metabolických a kardiovaskulárních chorob, je v současné době v popředí medicínského výzkumu. Mezi systémy, které hrají základní roli v tomto komplexu dějů, patří zejména autonomní nervový systém (ANS). ANS je tvořen dvěma částmi – sympatikem a parasympatikem a kombinací svých regulačních a integračních funkcí zabezpečuje stabilitu organismu jako celku [1].

Bylo prokázáno, že chronický – tj. dlouhodobě působící a opakující se – stres a další rizikové faktory vedou ke zvýšené stimulaci autonomních nervových center v oblasti hypotalamu [2]. Výsledkem je porucha rovnováhy mezi tonem sympatiku a parasympatiku ve smyslu zvýšené aktivity sympatiku [1].

Chronický stres a dysfunkce autonomního nervového systému

ANS 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. 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 2. polovině 20. století. Změněné vnější podmínky jsou stěžejním momentem, který vedl k nárůstu incidence hypertenze a ostatních kardiovaskulárních onemocnění. 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. Primárním centrem, kde stres působí narušení činnosti ANS, je hypotalamus. V oblasti hypotalamu dlouhodobě působící stres vede ke zvýšení aktivity sympatiku

a snížení aktivity parasympatiku. Z hypothalamu se poměrně složitými cestami přenáší tato dysbalance do ostatních částí centrálního nervového systému, zejména pak do hypofýzy a dále pak do mozkového kmene. Dysfunkce autonomních center v mozgovém kmeni vede sekundárně k narušení činnosti srdce, cév a ledvin. Působení chronické aktivace sympatiku na organismus je proto velmi komplexní. Zjednodušeně jej lze rozdělit na 4 základní účinky:

- **cirkulační:** zvýšení srdeční frekvence, zvýšení kontraktility, zvýšení periferní a renální vazokonstrikce,
- **renální:** zvýšení reabsorpce sodíku v ledvinách, zvýšení hladiny angiotenzinu II,
- **metabolicko-endokrinní:** zvýšení sekrece ACTH, TSH, leptinu, narušení uvolňování hormonů řídících sexuální funkce, zvýšení hladiny cirkulujících katecholaminů,
- **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 vzestupu krevního tlaku, ale také například ke zvýšení agregability krevních destiček, zvýšení koagulačních vlastností krve, zvýšení hladin glukózy, porušení citlivosti receptorů k inzulinu, narušení citlivosti receptorů leptinu atd. [3–5]. Pokud spojíme všechny uvedené souvislosti v jeden celek, pak už není překvapením, že chronický stres cestou dlouhodobé aktivace sympatiku může vést až ke vzniku tzv. metabolického syndromu, který je charakterizován obezitou, hypertenzí, dyslipidemií, poruchou glukózové tolerance, hyperinzulinemií a hyperleptinemií [6].

Pro praxi je důležité, že nadměrně zvýšená aktivita sympatiku je významným komplexním rizikovým faktorem z hlediska kardiovaskulární morbidity a mortality [7]. Základním klinickým projevem zvýšeného tonu sympatiku je zvýšená srdeční frekvence, kterou můžeme využít jako jednoduchý uka-

zatel kardiovaskulárního rizika. Dysfunkce ANS se však projeví i v ovlivnění dalších „nezávislých“ kardiovaskulárních rizikových faktorů [7].

Zvýšená srdeční frekvence jako kardiovaskulární (KV) rizikový faktor

Existuje několik epidemiologických studií prokazujících, že zvýšená srdeční frekvence (SF) výrazně koreluje se zvýšenou koronární, kardiovaskulární i celkovou morbiditou a mortalitou [8,9,26]. Kritická hodnota SF v klidu se pohybuje kolem 75/min [9,10]. Zajímavé je, že pro muže se zdá být klidová hodnota SF lepším prognostickým faktorem než pro ženy, a že vliv SF na mortalitu nezávisí na věku [9,26].

Již v roce 1945 Levy et al 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]. Na tuto práci navázal již roku 1957 u nás prof. Widimský, který prokázal, že pacienti s mírnou hypertenzí mají téměř vždy zvýšenou SF a zvýšený srdeční výdej [12].

Zhodnocení dat z tzv. Framinghamské studie (soubor více než 4 500 hypertoniků) provedené Gillmanem et al ukázalo, že zvýšená SF u hypertoniků má souvislost se zvýšenou mortalitou. Hypertonici s klidovou SF pod 75/min měli dvouletou celkovou mortalitu přibližně 1,5 %. Naproti tomu hypertonici se SF 75–84/min měli 2letou celkovou mortalitu přibližně dvojnásobnou a hypertonici se SF nad 85/min dokonce trojnásobnou. Mimo celkové mortality byla hodnocena i mortalita kardiovaskulární a koronární, kde byl obdobně nepříznivý vztah ke zvýšené klidové SF. Je tedy zřejmé, že hypertonici se zvýšenou klidovou SF představují rizikovou skupinu a jejich léčbě by měla být věnována zvýšená pozornost [9].

Velmi zajímavá byla studie GISSI-2, která hodnotila u 10 000 pacientů

s akutním infarktem myokardu různé nezávislé rizikové faktory ve vztahu k hospitalizační až půlroční mortalitě. Jako prognostický faktor s nejlepším výpovědním hodnotou se ukázala hodnota SF při přijetí pacienta k hospitalizaci. Nejhorší prognózu měli pacienti se SF při přijetí nad 100/min. Avšak i pacienti s hodnotou SF 80 až 100/min měli vyšší riziko než pacienti při přijetí s dysfunkcí levé komory, recidivou infarktu myokardu, známkami srdečního selhání, věkem nad 70 let, komorovou ektopií či hypertenzí. Vyjádřeno v absolutních číslech, byla úmrtnost na akutní infarkt myokardu v půlročním horizontu po příhodě ve skupině pacientů se SF při přijetí do 80/min 7,1 %, ve skupině se SF při přijetí 81–100/min již 13,6 % a ve skupině se SF při přijetí nad 100/min dokonce 23,4 % [13].

Studie Tecumseh prokázala statisticky významný vztah zvýšené srdeční frekvence k četným typickým kardiovaskulárním rizikovým faktorům jako hypertenzi, hyperinzulinemii, hyperglykemií, hypercholesterolemii, indexu tělesné hmotnosti (BMI) a hematokritu. Studie tedy dobře ukázala, jak komplexní jsou následky dysfunkce autonomního nervového systému [14].

Podobné výsledky jako studie Tecumseh, a to na ještě větším vzorku populace (až 100 000 vyšetřených), poskytla francouzská studie Morceta et al provedená v Centru pro preventivní a klinická vyšetření v Paříži (CIPC) v letech 1992–1996. Také ona potvrdila vztah mezi vyšší SF a zvýšenými hodnotami krevního tlaku, cholesterolu, triacylglycerolů a glykemie u takto postižených. Studie také ukázala statisticky významný rozdíl v průměrné klidové SF u mužů a žen – ženy měly SF v průměru o 4–5/min vyšší [10]. Tým CIPC pod vedením Benetose posoudil i vliv klidové SF na mortalitu, a to na velmi reprezentativním vzorku asi 25 000 osob v průměrné době sledování 18 let (1974/1977–1994). Potvrdil se vztah mezi zvýšenou klidovou SF a zvýšenou mortalitou celkovou

i KV u mužů. Naopak u žen byla tato korelace pouze v případě celkové mortality, nikoli již v případě KV mortality. Tento výstup vysvětluje Benetos obecně velmi nízkou kardiovaskulární mortalitou u žen v hodnoceném vzorku. V závěrečném zhodnocení je velmi zajímavý poznatek, že potenciace KV rizika při zvýšené SF o 20/min je obdobné jako u potenciace KV rizika při zvýšeném systolickém krevním tlaku o 20 mm Hg [26].

Také podle experimentálních studií je srdeční frekvence významným kardiovaskulárním mortalitním rizikovým faktorem. Zjistilo se, že blokáda parasympatických receptorů značně zvyšuje pohotovost k arytmiím a současně je tento sklon k arytmiím dále umocňován stimulací sympatiku. Možnost vzniku komorových arytmií je také potencována hypertrofií levé komory srdeční, k jejímuž rozvoji dysfunkce ANS přispívá [15]. Tepová frekvence hraje roli také v rozvoji poškození stěn velkých cév při hypertenzi, protože toto poškození je závislé nejenom na výši krevního tlaku, ale také na pulzujícím průtoku [16,17].

U savců je z hlediska jednotlivých druhů prokázán inverzní vztah mezi srdeční frekvencí typickou pro příslušný druh a průměrnou délkou života. Klidová SF u malých savců dosahuje vyšších hodnot, zatímco u velkých savců – přežívajících déle – je nižší [18]. Nízká hodnota klidové SF je podle některých autorů analogicky považována za možný ukazatel dlouhověkosti i u člověka a normalizace (se snížením) srdeční frekvence za pozitivní krok pro zdraví a délku života.

Možnosti hodnocení dysfunkce autonomního nervového systému v klinické – ambulantní praxi

Vyšetřování a posouzení funkce ANS by mělo být v dnešní době součástí nejenom výzkumných projektů, ale i klinické a ambulantní praxe. Přehled diagnostických možností ve vztahu k ANS uvádíme ve schématu.

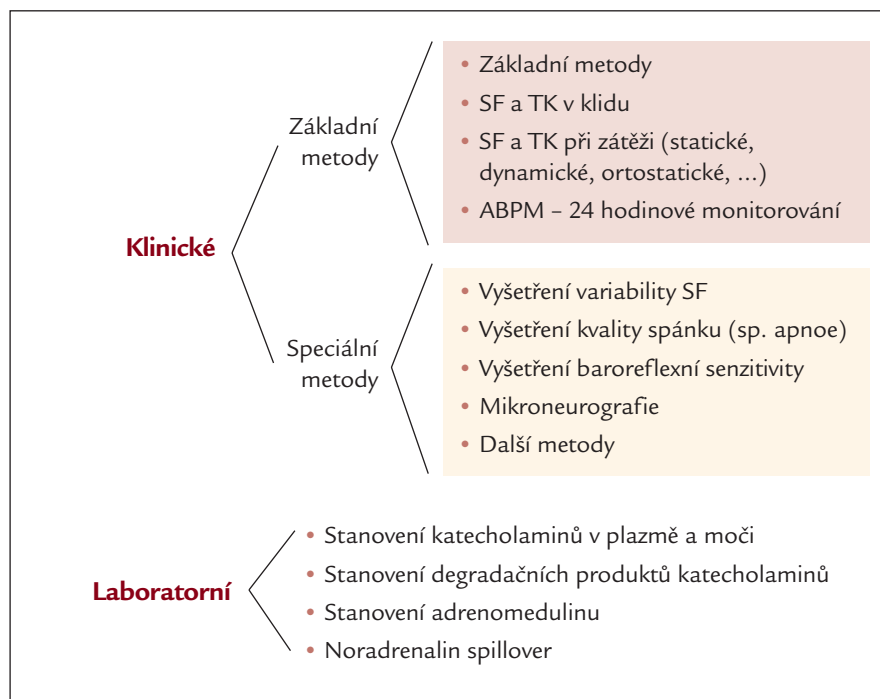


Schéma. Možnosti diagnostiky funkce a dysfunkce SNS.

Nejpřesnější metody hodnocení funkce ANS, jako například tzv. mikroneurografie, vyžadují speciální přístrojovou techniku a další vybavení. Existuje však řada méně přesných, ale jednoduchých metod, kterých lze v ambulantní a klinické praxi využít. Většina těchto metod je postavena na sledování snadno měřitelných hodnot krevního tlaku a srdeční frekvence. Je třeba říci, že již „pouhé“ měření klidové srdeční frekvence umožňuje relativně spolehlivé individuální hodnocení stupně aktivace sympatiku a může mít tedy zásadní význam pro stanovení léčebné strategie.

Složitější, ale dostupné i pro ambulantní praxi, je hodnocení reakce srdeční frekvence na různé typy zátěže. Kromě klidové SF (a klidového krevního tlaku) můžeme zhodnotit i reakci SF (a TK) na ortostázu, zátěž statickou a zátěž dynamickou. Zejména reakce na zátěž dynamickou se zdá být prognostickým parametrem s vysokou výpovědní hodnotou. Například práce Nishimeho et al na rozsáhlém souboru prokázala, že pacienti s poklesem SF po maximální zátěži menším než 12/min měli čtyřnásobně vyšší riziko úmrtí

během následujících 5 let než ostatní pacienti (s poklesem SF po maximální zátěži větším než 12/min) [19]. Zátěžové parametry navíc mohou poskytnout komplexnější informaci o účinnosti nastavení farmakoterapie. Vlastní postupy snímání zátěžových parametrů jsou podrobně zpracovány ve specializované literatuře, například monografii Plachety, Sieglóvé, Štejfky et al z roku 1999 [20].

Co se týče frekvence kontrol SF, můžeme vyjít z principu hodnocení SF minimálně při současném měření TK. Měření SF v klidu i po zátěži je ovšem obecně dostupnější než měření TK a lze tu dobře využít self-monitoringu pacientů. Návrh na frekvenci pravidelných kontrol krevního tlaku a SF vychází z doporučení českých odborných společností [21,22] a uvádíme jej v tab. 1.

Možnosti léčebného ovlivnění zvýšené aktivace sympatiku

V léčebném ovlivnění zvýšené aktivace sympatiku využíváme velmi časté koincidence s hypertenzí, respektive se zvý-

Tab. 1. Kontroly krevního tlaku – frekvence podle typu pacienta.

• Normotenzní osoba	Stačí jednou za 2 roky
• Neriziková osoba s normálním vysokým TK	Stačí jednou za 1 rok
• Hypertonik stabilizovaný na monoterapii s nízkým celkovým kardiovaskulárním rizikem	Stačí jednou za 6 měsíců
• Hypertonik běžný stabilizovaný	Stačí jednou za 3 měsíce
• Riziková osoba s normálním vysokým TK	
• Hypertonik nestabilizovaný:	Častější kontroly,
– při komplikované či nevyrovnané hypertenzi	např. jednou za 2–4 týdny
– na počátku léčby	
– při změně antihypertenziva	

Tab. 2. Skupiny antihypertenziv s prokázaným účinkem na snížení aktivity sympatiku.

Blokátory beta-adrenergních receptorů – **betablokátory**

Blokátory vápníkových kanálů non-dihydropyridinového typu (verapamil)

Antagonisté receptorů AT₁ pro angiotenzin II – **sartany**

Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu – **ACE-inhibitory**

Látky selektivně se vážící na I1-imidazolinové receptory – **I1-imidazolinoví agonisté**

(Centrální agonisté α_2 -receptorů – nepatří mezi léky volby pro řadu negativních vedlejších účinků)

šeným krevním tlakem. U osob mladšího a středního věku lze dokonce předpokládat rozhodující patogenetický podíl právě zvýšené sympatoadrenální aktivity na vzniku hypertenze. Léky a léčebně-preventivní postupy, které účinně blokují zvýšenou aktivitu sympatiku, nejenom normalizují srdeční frekvenci, ale normalizují i hodnoty krevního tlaku.

a) nefarmakologická opatření

Základním postupem je důsledné dodržování režimových opatření, které zamezují aktivaci autonomního nervového systému. Patří sem především:

- pravidelná životospráva s respektováním biorytmů, pravidelný kvalitní spánek;
- prevence psychického (chronického) stressu;
- dostatek pohybové aktivity zejména dynamického typu, a to minimálně 3krát týdně po alespoň 30 min, doporučuje se plavání, rychlá chůze, běh, cyklistika, v zimě běžky;

- zajímavě se jeví cvičení využívající techniky hlubokého nízkofrekvenčního dýchání (meditace, jóga, tai-chi).

K tomu je třeba samozřejmě přičíst další režimová opatření patřící do spektra prevence kardiovaskulárních onemocnění, i tyto ovšem mají vliv na aktivaci ANS:

- racionální, vyvážená a pravidelná střídavá strava – kontrola energetického příjmu, prevence příjmu živočišných tuků a restrikce příjmu solí;
- prevence abúzu alkoholu;
- důsledné vystříhání se či zanechání kouření.

b) farmakologická opatření

Pokud nefarmakologická prevence a léčba nestačí, je třeba přistoupit k léčbě farmakologické. Tato je dnes primárně zaměřena na normalizaci vysokého krevního tlaku. U pacientů s dysfunkcí ANS se snažíme samozřejmě použít ty látky, které kromě antihypertenzního účinku ovlivňují auto-

nomní nervový systém ve smyslu snížení aktivity sympatiku. Nejvíce potentní v tomto smyslu jsou látky ze skupiny betablokátorů, účinek na ANS však vykazují také další skupiny antihypertenziv (tab. 2). Z těchto skupin pak vybereme ty látky, které působí centrálně, tj. ovlivňují přímo aktivitu center sympatiku v oblasti hypotalamu a mozkového kmene. U jednotlivých látek z těchto skupin musíme zejména zvážit, zda dobře pronikají do centrální nervové soustavy – předpokladem je jejich lipofilita.

Betablokátory

Betablokátory jsou považovány za nejvhodnější skupinu látek ovlivňující krevní tlak i srdeční frekvenci cestou ovlivnění sympatické hyperaktivity. Toto jejich působení je s velkou pravděpodobností hlavním podkladem jejich bohatě dokumentovaného úspěchu v léčbě většiny kardiovaskulárních onemocnění [23–25]. Mezi jednotlivými látkami z této skupiny však existují v intenzitě centrálního účinku na ANS rozdíly. Pro tento žádoucí účinek je nutné, aby vybraná účinná látka naplňovala tyto kritéria:

- **dostatečný stupeň lipofility:** zaručuje dobrý průnik do CNS (i ostatních tkání) a tím účinné ovlivnění hlavních center sympatiku v hypotalamu a mozkovém kmeni. Rizikem vysokého průniku do CNS mohou být nežádoucí vedlejší účinky, jako poruchy spánku, halucinace či deprese, jde však jen o ojedinělé případy. Vhodné jsou zejména v praxi velmi oblíbené betablokátory se středním stupněm lipofility, jako betaxolol, bisoprolol, karvedilol a metoprolol. Nevhodná je z tohoto hlediska naopak skupina hydrofilních betablokátorů jako atenolol, acebutolol a celiprolol.
- **dlouhodobý vyrovnaný účinek:** zaručuje úspěšnou normalizaci regulačních mechanismů krevního oběhu i metabolismu. Léky s nedostatečně dlouhým účinkem mohou působit kolísání aktivity sympatiku se

Tab. 3. Vybrané betablokátory a jejich charakteristika.

účinná látka	kardioselektivita	ISA aktivita	dávkování	lipofilita	další specifika
metipranolol	ne	ne	2–3krát denně	ne	
sotalol	ne	ne	1–2krát denně	ne	
pindolol	ne	ano ++	2krát denně	ano +	
bopindolol	ne	ano	1krát denně	ano	
karvedilol	ne	ne	1–2krát denně	ano	blokáda α_1 -receptorů
betaxolol	ano ++	ne	1krát denně	ano	
bisoprolol	ano ++	ne	1–2krát denně	ano	
nebivolol	ano ++	ne	1krát denně	ano	stimulace tvorby NO
atenolol	ano	ne	1krát denně	ne	
metoprolol	ano	ne	2krát denně (retard 1krát denně)	ano	
acebutolol	ano	ano	1–2krát denně	ne	
celiprolol	ano	ano	1krát denně	ne	

střídáním epizod nízké a vysoké aktivity. Důležité je tu adekvátní dávkování zvolené účinné látky. Při její volbě musíme samozřejmě odhadnout compliance pacienta k léčbě.

- **nulová tzv. vnitřní sympatomimetická aktivita (ISA):** přítomnost ISA způsobuje oslabení účinku na nadměrnou sympatickou aktivitu.

Shrme-li výše uvedené předpoklady a uvážíme-li navíc některé vedlejší nežádoucí účinky neselektivních betablokátorů, je nejlépe použít léky ze skupiny lipofilních kardioselektivních betablokátorů bez ISA (tab. 3). Mezi takové účinné látky patří nebivolol (není v ČR registrován), betaxolol, bisoprolol a metoprolol.

Další skupiny

Betablokátory mají vzhledem k ovlivnění aktivity autonomního nervového systému v léčbě hypertenze spojené se zvýšenou SF a obecně v léčbě kardiovaskulárních onemocnění výsadní místo. Z ostatních lékových skupin se betablokátorům svým účinkem nejvíce přibližují retardované formy verapamilu, které patrně ovlivňují nejen pochody na úrovni CNS, ale i na úrovni sympatických ganglií. ACE inhibitory a sartany mají účinek na ANS slabší, jejich účinek je primárně zaměřen na periferní systém RAAS, velmi vhodné však mohou účinek betablokátorů doplnit v kombinaci. I1-imidazolinový

agonisté jsou poměrně novou a pro kombinace také slibnou lékovou skupinou [26].

Závěr

Autonomní nervový systém se cestou zvýšené sympatické aktivity velmi významně podílí na vzniku a rozvoji hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění. Stupeň aktivace sympatiku lze přitom individuálně sledovat, nejednodušeji pomocí měření klidové srdeční frekvence. Zvýšení klidové SF nad 80–85/min je třeba považovat za abnormální, protože je průkazně spojeno se zvýšením kardiovaskulárního rizika. Korekce nadměrné aktivity sympatiku je možná a měla by být běžnou součástí medicínské péče o pacienty s hypertenzí a chorobami kardiovaskulárního systému. Základem této péče by mělo být dodržování vhodných režimových opatření. Při nutnosti farmakologické intervence jako nejúčinnější skupinu z hlediska ovlivnění dysfunkce sympatiku volíme beta-blokátory a z nich nejlépe látky s dostatečně vysokou lipofilitou, stabilním účinkem v čase a bez ISA.

Práce podpořena výzkumným záměrem MSM0021622402 Časná diagnostika a léčba kardiovaskulárních chorob.

Literatura

1. Kára T, Souček M. Autonomní nervový systém. In: Souček M, Kára T et al. Klinic-

ká patofyziologie hypertenze. Praha: Grada Publishing, 2002: 37–100.

2. Pickering TG. The effects of environmental and lifestyle factors on blood pressure and the intermediary role of the sympathetic nervous system. J Hum Hypertens 1997; 11 (Suppl 1): S9–S18.

3. Fišer B. Škodlivý účinek zvýšené sympatické aktivity u arteriální hypertenze. Cor Vasa 1999; 41: 241–246.

4. Rosolová H. Úloha sympatické nervové aktivity u esenciální arteriální hypertenze. Cor Vasa 1998; 40: 273–275.

5. Palatini P, Casiglia E, Pauletto P et al. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. Hypertension 1997; 30: 1267–1273.

6. Julius S Interaction between renin and the autonomic nervous system in hypertension. Am Heart J 1988; 116: 611–616.

7. Julius S, Majahalme S. The changing face of sympathetic overactivity in hypertension. Ann Med 2000; 6: 365–370.

8. Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. J Hypertens 1997; 15: 1–15.

9. 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: 1148–1154.

10. Morcet JF, Safar M, Thomas F et al. Associations between heart rate and other risk factors in a large French population. J Hypertens 1999; 17: 1671–1676.

11. Levy RL, Hillman CC, Stroud WD et al. Transient hypertension: its significance in terms of later development of sustained hypertension and cardiovascular-related diseases. JAMA 1944; 126: 829–833.

12. Widimsky J, Fejfarova MH, Fejfar Z. Changes of cardiac output in hypertensive disease. *Cardiologia* 1957; 31: 381–389.
13. Zuanetti G, Mantini L, Hernández-Bernal F. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insight from the GISSI-2 study. *Eur Heart J* 1998; (Suppl F): 19–26.
14. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl F): 14–18.
15. Palatini P, Julius S Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological considerations. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (Suppl. 1): S19–S27.
16. Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C et al. Heart rate-dependence of arterial distensibility in vivo. *J Hypertens* 1996; 14: 897–901.
17. Kaplan J, Manuck SB, Clarkson TB. The influence of heart rate on coronary artery atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 (2 Suppl): S100–S102.
18. Schmidt-Nielsen K Animal physiology: adaptation and environment. New York: Cambridge University Press, 1975: 133.
19. 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.
20. Placheta Z, Sieglová J, Štejfá M et al. Zátěžová diagnostika v ambulantní a klinické praxi. Praha: Grada Publishing, 1999.
21. Cífková R, Horký K, Widimský J et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék* 2004; 50: 709–722.
22. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku – Společné doporučení českých odborných společností. *Vnitř Lék* 2005; 51: 3–15.
23. Widimský J Betablokátory. In: Souček M, Kára T et al. *Klinická patofyziologie hypertenze*. Praha: Grada Publishing, 2002: 572–580.
24. Janoušek S. Beta-blokátory v klinické praxi. *Causa Subita* 2003; 6: 461–465.
25. Vítovec J, Špinar J. *Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění*. 2. ed. Praha: Grada Publishing 2004: 53–68.
26. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F et al. HTA – fréquence cardiaque et risque cardiovasculaire. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1993; (Suppl 11): 1371–1376.

doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.
www.fnusa.cz
e-mail: miroslav.soucek@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 29. 1. 2007