

Význam senzitivity baroreflexu pre stratifikáciu kardiovaskulárneho rizika u hypertonikov

D. Čelovská¹, J. Staško², J. Gonsorčík³, A. Dukát¹

¹ II. interná klinika Lekárskej fakulty UK a FNsP Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Andrej Dukát CSc., FESC

² Klinika kardiológie FNsP J. A. Reimana Prešov, Slovenská republika, prednosta doc. MUDr. Alexander Kiško, CSc.

³ Klinika kardiológie Lekárskej fakulty UPJŠ a VÚSCH Košice, Slovenská republika, prednosta MUDr. Branislav Stančák, CSc.

Súhrn: Redukovaná baroreflexná senzitivita (BRS) je neinvazívnym markerom dysfunkcie autonómneho nervového systému, ktorá z dlhodobého hľadiska môže prispievať ku vzniku artériovej hypertenzie, jej komplikácií a zvýšeniu globálneho kardiovaskulárneho rizika. Cieľom prezentovanej štúdie bolo stanoviť klinický význam baroreflexnej senzitivity (BRS) pre rizikovú stratifikáciu u hypertonikov bez/s prídruženými kardiovaskulárnymi ochoreniami. Zistili sme, že esenciálna artériová hypertenzia je asociovaná s redukciou BRS, medzi hodnotami BRS a kategóriou artériovej hypertenzie existuje inverzný vzťah. Hodnota spontánnej BRS bola signifikantne nižšia u hypertonikov s prídruženým kardiovaskulárnym ochorením (CMP, IM) ako u hypertonikov bez tohto ochorenia ($p < 0,05$). Vyšetrenie spontánnej BRS je klinicky aplikovateľná, neinvazívna metóda s aditívnym významom pre adresnejší, individuálny stratifikačný proces u chorých s artériovou hypertenziou.

Kľúčové slová: senzitivita baroreflexu – autonómny nervový systém – artériová hypertenzia – cievna mozgová príhoda – infarkt myokardu

The value of baroreflex sensitivity for cardiovascular risk stratification in hypertensives

Summary: Impaired baroreflex sensitivity (BRS) is a marker of autonomous dysfunction, which may play an important role in the long-term development of arterial hypertension, disease progression as well as complications related to global cardiovascular risk. The aim of the study was to evaluate the clinical significance of baroreflex sensitivity in hypertensives with/without major cardiovascular events. We found out that essential hypertension is associated with decreased BRS, and that grade of hypertension is inversely related to BRS values. Spontaneous BRS values in hypertensives with major cardiovascular event (stroke, myocardial infarction) were significantly lower even 6 months and more after myocardial infarction and stroke onset compared to remaining patients ($p < 0.05$). BRS is a clinically applicable, noninvasive method for assessing early dysfunction of autonomic nervous system, which seems to be an additive emerging marker of cardiovascular risk stratification in hypertensive patients.

Key words: baroreflex sensitivity – autonomic nervous system – arterial hypertension – stroke – myocardial infarction

Úvod

Baroreflex je základný reflex pre udržanie homeostázy tlaku krvi (TK) v organizme [1]. Poškodená funkcia baroreflexu je asociovaná s posunom autonómnej rovnováhy ku sympatikovej dominancii, ktorá z dlhodobého hľadiska môže prispievať ku vzniku a progresii kardiovaskulárneho (KV) kontinua [1,2]. V ostatnom čase je veľká pozornosť sústredená na interakciu autonómnej dysfunkcie a globálneho KV rizika jedinca.

Baroreflex tlmí krátkodobú variabilitu TK, preto je považovaný za tlakový „pufrovací“ systém [1]. Pri zvýšení TK baroreflexnou ochranou dochádza k inhibícii sympatikovej aktivity, vazodilatácii, spomaleniu srdcovej frekvencie a k zníženiu minútového výdaja

srdca [1,2]. Baroreceptory sú nervové zakončenia v stene artérií, ktoré sú citlivé na tlak. Sú široko distribuované, najviac v oblúku aorty a blízko karotickej bifurkácie [2,3]. Nízkotlakové kardioreceptory sú aj v stene predsiení srdca a artérií. Ventrolaterálna predĺžená miecha – vazokonstrikčné centrum – je kľúčová zložka baroreflexu, ktorej deštrukcia vedie k poklesu sympatikového tonusu, a tým k zníženiu TK [1]. Dorzomediálna predĺžená miecha, prevažne nucleus tractus solitarius, je depresorické centrum, ktoré tlmí aktivitu vazokonstrikčného centra [1,3]. Schopnosť baroreceptorov tlmieť aktuálne výkyvy TK je limitovaná procesom „resetovania“ [4]. Po akútnom vzostupe TK proces resetovania začína v priebehu 4–15 min [5]. Toto

prestavenie baroreceptorov je iba parciálne. Je dokázané, že u myší musí byť TK zvýšený 48 hod, aby došlo ku kompletnému, trvalému prestaveniu baroreceptorov [5]. Rýchle prestavenie úrovne nastavenia arteriálnych baroreceptorov v cirkulácii rozširuje rozsah tlakových zmien, pri ktorých baroreflex pracuje rýchlo, má vysokú senzitivitu. Neustále výstupy TK podnecujú prestavenie prahu reflexu na vyššie hodnoty, čím baroreflex stráca schopnosť tlmieť fluktuáciu TK, a to prispieva k vzniku hypertenzie [2].

Dlho sa predpokladalo, že význam baroreceptorov pri dlhodobej regulácii TK, pre schopnosť ich kompletného prestavenia a podľa aktuálneho stredného arteriálneho tlaku, je menší [6]. V ostatnom čase narastajú dôkazy, že

baroreflex má väčší význam pri dlhodo-
bej regulácii TK, ako sa pôvodne pred-
pokladalo [6,7]. Navyše dysfunkcia ba-
roreflexu môže predstavovať dedičnú
zložku v etiopatogenéze esenciálnej hy-
pertenzie [8,9]. Výskum v ostatných
rokoch poukazuje na prepojenosť
funkcie baroreflexu a polymorfizmu re-
ceptorového génu pre endotelín A [8].
Štúdie potvrdili, že ľudia so zníženou
aktivitou eNOSyntázy majú zvýšenú va-
riabilitu TK, ktorá postupne vedie k re-
modelácii cievnej steny, zvýšeniu vazo-
motorického tonusu a zvýšeniu TK [9].
Genetické faktory sú spolu s vekom,
TK a obezitou dôležité determinanty
BRS, potvrdzuje to polymorfizmus
CYP11B2 v géne pre aldosterónsynte-
tázu, ktorý je asociovaný s redukciou
BRS [10]. Redukovaná hodnota BRS
a obezita u detí a adolescentov sú ne-
závislé rizikové faktory pre včasný vývoj
esenciálnej hypertenzie [11].

Baroreflexná senzitivita (BRS) je ne-
invazívnym markerom integrity auto-
nómneho nervového systému (ANS).
BRS je definovaná zmenou dĺžky R-R
intervalu na EKG zázname ako funkcia
zmeny TK počas predchádzajúceho srd-
cového cyklu [12]. Priemerná hodnota
BRS u zdravých jedincov sa v literatúre
uvádza približne 15 ms/mm Hg [13].
Baroreflexná aktivita vykazuje veľké in-
terindividuálne rozdiely [14]. BRS má
cirkadiánnu variáciu a stúpa počas
spánku. Fyzická námaha, mentálny
stres, vek, diabetes mellitus, obezita,
nízka ejekčná frakcia ľavej komory aj faj-
čenie spôsobujú zníženie senzitivity ba-
roreflexu [2,13]. V súvislosti s redukciou
BRS bol potvrdený zvýšený oxidatívny
stres u normotonikov i hypertonikov
[15]. Porušená baroreflexná odpoveď
organizmu umožňuje upozorniť na dys-
funkciu ANS a prípadné zvýšené KV ri-
ziko ešte v predklinickom štádiu och-
orenia [16]. Narastá význam hodnotenia
tohto markera aj pri sledovaní liečby, či
prognózy ochorenia [16,17].

Cieľ

Cieľom prezentovanej štúdie bolo
stanoviť klinický význam baroreflex-

nej senzitivity pre rizikovú stratifikáciu
u hypertonikov s/bez pridružených kar-
diovasculárných ochorení.

Súbor pacientov

V štúdiu bolo vyšetrených 114 pacien-
tov, 56 žien (49,12 %) a 58 mužov
(50,88 %). Vekový priemer celého sú-
boru pacientov bol 65 ± 13 roka (roz-
ptyl 32–85 rokov), index telesnej hmot-
nosti (BMI) $30 \pm 3,4$ kg/m². Esenciálna
hypertenzia bola diagnostikovaná
a liečená u 105 chorých (92,1 %). Chorí
so sekundárnou formou hypertenzie
neboli do súboru zaradení. Deväť je-
dinci (7,9 %) mali vysoký normálny tlak
krvi, BMI 27 kg/m², neužívali farmako-
logickú liečbu, boli u nich realizované
len režimové nefarmakologické opatre-
nia. 26 pacientov (23,0 %) (15 M/11 Ž,
 69 ± 10 rokov) malo neuroradiologicky
potvrdenú (CT, NMR) prvú manifestá-
ciu ischemickej cievnej mozgovej prí-
hody (CMP, 6 mesiacov a viac po pre-
konaní akútneho ataku) a 37 (32,5 %)
(24 M/13 Ž, 67 ± 8 rokov) prekonalo
infarkt myokardu (IM, 3 mesiace a viac
po prekonaní IM). 41 (35,9 %) pacien-
tov malo diabetes mellitus 2. typu na
diéte alebo poruchu glukózovej to-
lerancie. Podmienkou pre zaradenie
do štúdie bola dlhodobá dobrá kom-
penzácia diabetu $HbA_{1c} < 6,5\%$ a ne-
prítomnosť klinickej manifestácie
diabetickej autonómnej neuropatie.
Každého pacienta sme stratifikovali
podľa výšky TK a globálneho kar-
diovasculárneho rizika. Všetci pacienti
boli vyšetrení podľa štandardizova-
ného protokolu, so súhlasom o zara-
dení do štúdie. S ohľadom na závaž-
nosť dôsledkov vynechania aktuálne
aplikovanej liečby, všetci pacienti s AH
užívali antihypertenzívnu liečbu (ACE
inhibítory – perindopril, ramipril, tran-
dolapril, blokátory AT₁ receptorov –
telmisartan, losartan, valsartan, be-
ta-blokátory – metoprolol sukcinát,
karvedilol, bisoprolol, nebivolol, Ca-
-blokátory – amlodipín, felodipín, laci-
dipín, verapamil, diuretiká – tiazidové
diuretiká, indapamid, centrálné anti-
hypertenzíva – rilmenidin, moxonidin),

v prípade indikácie hypolipidemickú
(atorvastatín, simvastatín), a an-
tiagregačnú liečbu (kyselina acetylsali-
cylová alebo thienopyridín tiklopidín,
klopidogrel).

Výberové kritériá boli: primárna arté-
riová hypertenzia, vysoký normálny tlak
krvi, sinusový rytmus, vek nad 18 rokov,
hemodynamická stabilita v čase vyšet-
renia BRS. **Vylučovacie kritériá boli:**
nesplnenie výberových kritérií, fibrilá-
cia predsiení alebo iná porucha rytmu
srdca, záznam viac ako 5 ektópií na
EKG, aktuálny systolický TK viac ako
160 mm Hg alebo diastolický TK viac
ako 100 mm Hg v čase vyšetrenia BRS,
akútny koronárny syndróm, anamnéza
alebo prítomnosť srdcového zlyháva-
nia, poškodená renálna funkcia (kreati-
nín viac ako 200 μmol/l), nespolupra-
cujúci pacient.

Metodika

Vyšetrenie sme realizovali v tichej miest-
nosti s tlmeným svetlom pri konštant-
nej izbovej teplote. Pacientov sme po-
žiadali o abstinenciu kofeínu, nikotínu
24 hod pred vyšetrením. Vyšetrovaní le-
žali v horizontálnej polohe s vyššie ulo-
ženou hlavou. Za účelom neinvasívneho
kontinuálneho 5-minútového mera-
nia srdcovej frekvencie (SF) a TK bol
použitý špeciálny piezoelektrický sen-
zor umiestnený na zápästie v mieste
najviac pulzujúcej a. radialis. Kontrolný
TK sme merali klasickou auskultačnou
metódou na druhej končatine. Pre kon-
tinuálny záznam R-R intervalov boli
použité tri povrchové EKG zvody prilo-
žené na hrudník. Po 15 min prípravnej
fázy, stabilizácii hodnôt TK i SF, dosiah-
nutí vhodného EKG i TK signálu z mo-
nitora sme pristúpili k vyšetreniu BRS.
Pacientov sme požiadali spontánne dý-
chať 17–20 dychov za minútu. Neskôr
bolo dýchanie pacientov synchronizo-
vané pomocou elektronického metro-
nómu riadeného počítačom na frekven-
ciu 0,33 Hz. Vyšetrenie sme realizovali
neinvasívnym monitorom TK a SF ja-
ponskej výroby COLLIN-CBM 7000,
ktorý uvedené parametre zaznamenáva
kontinuálne – „od úderu k úderu“, čo

Tab. 1. Stratifikácia súboru pacientov vyšetrením baroreflexnej senzitivity.

Kategória krvného tlaku n (%)	Kardiovaskulárne riziko	n (%)	BRS sekven vs BRS spekt ms/mm Hg
vysoký normálny TK 9 (7,89)	nízke pridané riziko	4 (44,44)	10,74 ± 5,97 vs 12,75 ± 9,73
	vysoké pridané riziko	5 (55,55)	9,58 ± 6,23 vs 10,02 ± 8,69
artériová hypertenzia			
stupeň 1 11 (9,65)	stredné pridané riziko	2 (18,18)	9,45 ± 7,52 vs 9,95 ± 7,53
	vysoké pridané riziko	4 (36,36)	8,97 ± 5,18 vs 9,74 ± 5,01
	veľmi vysoké pridané riziko	5 (45,45)	8,24 ± 3,55 vs 8,99 ± 3,08
stupeň 2 35 (30,70)	stredné pridané riziko	5 (14,28)	8,09 ± 5,38 vs 8,75 ± 4,15
	vysoké pridané riziko	16 (45,71)	8,16 ± 3,93 vs 8,38 ± 4,21
	veľmi vysoké pridané riziko	14 (40,00)	6,99 ± 3,54 vs 7,10 ± 3,28
stupeň 3 65 (57,02)	vysoké pridané riziko	2 (3,07)	4,66 ± 3,25 vs 5,94 ± 3,01
	veľmi vysoké pridané riziko	63 (96,92)	4,16 ± 3,02 vs 4,27 ± 3,22

BRS sekven – baroreflexná senzitivita vyšetrená sekvenčnou metódou, BRS spekt – baroreflexná senzitivita vyšetrená spektrálnou metódou

je potrebné pre výpočet hodnôt baroreflexu. Vstupné údaje u každého jedinca boli použité z priemeru troch 5-minútových záznamov EKG za súčasného monitorovania TK. Spontánna fluktuácia sTK a R-R intervalov bola analyzovaná použitím vzájomnej spektrálnej metódy (cross-spectral BRS, BRS spekt) s použitím protokolu kontrolovaného dýchania (korekcia na dychovú frekvenciu). Základné hodnoty BRS boli analyzované aj použitím sekvenčnej metódy (BRS sekven). Sekvenčná metóda bola založená na identifikácii 3 a viac po sebe idúcich sekvencií, kde zmena systolického TK bola nasledovaná súhlasnou zmenou R-R intervalov.

Štatistika

Asociácia BRS s kontinuálnymi premennými bola určená pomocou Pearsonovho korelačného koeficientu a lineárnej regresnej analýzy. Porovnanie stredných hodnôt kontinuálnych premenných pre dve a viac skupín bolo realizované použitím programu ANOVA (analysis of variance) po logaritmickú transformáciu dát, ktoré nezodpovedali normálnej gaussovskej distribúcii v populácii. Za signifikantnú bola považovaná hodnota $p < 0,05$. Štatistická analýza bola spracovaná softwarom Microsoft Office Excel 2003 a GNU Octave 2.1.73.

Výsledky

Medzi hodnotou BRS a výškou systolického TK sme zistili signifikantnú negatívnu koreláciu ($r = -0,52$, $p < 0,001$). Pomocou analýzy rozptylu sme dokázali, že stupeň artériovej hypertenzie (AH) bol asociovaný s hodnotami BRS inverzne, čím vyšší stupeň AH, tým nižšia hodnota BRS ($p = 0,0012$). Priemerná hodnota spontánnej BRS v sledovanom súbore bola $5,62 \pm 4,43$ ms/mm Hg použitím spektrálnej metódy a $4,89 \pm 2,51$ ms/mm Hg použitím sekvenčnej metódy. Analýza celého súboru vyšetrením BRS dokumentovala rozdiely v hodnotách spontánnej BRS aj v rámci jednej kategórie TK v závislosti od KV rizika (tab. 1). Hodnota BRS spekt bola nižšia u hypertenzných pacientov s ischemickou CMP ($n = 26$) než u kontrolnej skupiny hypertenzných pacientov bez CMP a IM ($n = 42$) ($4,06 \pm 2,20$ vs $6,41 \pm 3,47$ ms/mm Hg, $p = 0,0237$). Signifikantne nižšia hodnota BRS spekt bola aj v skupine hypertenzných pacientov s IM ($n = 37$) oproti kontrolnej skupine ($5,01 \pm 2,69$ vs $6,41 \pm 3,47$ ms/mm Hg, $p = 0,0461$). Hypertonici s CMP aj IM ($n = 8$) mali hodnotu BRS spekt signifikantne nižšiu oproti kontrolnej hypertenznej skupine pacientov bez pridruženej KV alebo cerebrovaskulárnej príhody ($3,02 \pm 1,63$ vs $6,41 \pm 3,47$ ms/mm Hg,

$p = 0,0201$). Štatisticky významné rozdiely v hodnotách BRS u jedincov s vysokým normálnym TK a artériovou hypertenziou stupňa 1 neboli zaznamenané.

Vzhľadom na vysokú prevalenciu AH u seniorov a významný vplyv veku na hodnoty BRS sme zhodnotili aj vplyv starnutia na funkciu baroreflexu. Vypočítaním lineárnej regresnej analýzy bol medzi hodnotami spontánnej BRS a vekom zistený inverzný vzťah, signifikantná negatívna korelácia ($r = -0,34$, $p < 0,01$). Napriek tomu, že v štúdiu bola prevažná väčšina žien v menopauze (80%), významný rozdiel u oboch pohlaví v hodnotách BRS nebol zistený (BRS spekt u žien $6,03 \pm 3,95$ vs $6,15 \pm 3,82$ ms/mm Hg, BRS sekven u žien $5,52 \pm 2,64$ vs $5,88 \pm 2,73$ ms/mm Hg u mužov). Priemerná hodnota BMI v sledovanom súbore bola $30 \pm 3,4$ kg/m², obvod pásu bol u mužov v priemere viac ako 105 cm a u žien viac ako 93 cm. Korelácia BMI a obvodu pásu v našom súbore s hodnotou BRS spekt nebola štatisticky významná. Porovnaním spontánnej baroreflexnej senzitivity v prezentovanom súbore hypertonikov s laboratórnymi parametrami pomocou Pearsonovho korelačného koeficientu bola zistená signifikantná negatívna korelácia len medzi hodno-

Tab. 2. Porovnanie spontánnej baroreflexnej senzitivity s laboratórnymi a klinickými parametrami pomocou Pearsonovho korelačného koeficientu.

	Pearsonov korelačný koeficient	P-hodnota
BMI	-0,0764	NS
vek	-0,340	P < 0,05
hemoglobín	0,0100	NS
trombocyty	0,0431	NS
glykémia	-0,1140	NS
kreatinín	-0,0300	NS
kyselina močová	-0,0670	NS
cholesterol	-0,3920	P < 0,05
triacylglyceroly	-0,010	NS
LDL-cholesterol	-0,4100	P < 0,05
HDL-cholesterol	-0,0750	NS

Tab. 3. Modifikácia spektrálnej baroreflexnej senzitivity liekovými skupinami u hypertonikov.

Liečba	Počet pacientov (%)	BRS spekt ms/mm Hg	P-hodnota
Ca-blokátory	áno 41 (35,96) nie 73 (64,03)	4,82 ± 3,41 4,43 ± 3,75	NS
beta-blokátory	áno 71 (62,28) nie 43 (37,72)	6,24 ± 4,90 5,60 ± 5,13	NS
ACE-inhibítory /AT ₁ blokátory	áno 86 (75,43) nie 28 (24,56)	5,43 ± 3,55 4,89 ± 4,12	NS
diuretiká	áno 38 (33,33) nie 76 (66,66)	3,90 ± 3,15 4,47 ± 3,98	NS
centrálne antihypertenzíva	áno 21 (18,42) nie 93 (81,57)	5,13 ± 4,65 5,45 ± 4,70	NS
statíny	áno 60 (52,63) nie 54 (47,36)	5,16 ± 4,75 3,42 ± 3,10	P < 0,05
kyselina acetylsalicylová	áno 71 (62,28) nie 43 (37,72)	4,92 ± 4,35 4,06 ± 3,69	NS

Tab. 4. Rozdelenie súboru pacientov podľa kritickej hodnoty spektrálnej baroreflexnej senzitivity.

	BRS spekt ≤ 3 ms/mm Hg n (%) = 36 (31,60 %)	BRS spekt > 3 ms/mm Hg n (%) = 78 (68,4 %)	P-hodnota
muži n (%)	24 (66,80 %)	34 (43,50 %)	P < 0,05
prekonaná CMP n (%)	9 (34,61 %)	17 (65,38 %)	NS
prekonaný IM n (%)	14 (37,84 %)	23 (62,16 %)	NS
DM n (%)	15 (41,60 %)	26 (57,77 %)	NS
vek (roky)	64 ± 5,86	68 ± 6,54	NS
EF ĽK (%)	45 ± 4,56	60 ± 5,78	P < 0,01
cholesterol (mmol/l)	4,20 ± 1,50	5,34 ± 1,25	P < 0,05
BMI (kg/m ²)	32,46 ± 3,40	28,10 ± 3,67	P < 0,05

CMP – cievná mozgová príhoda, IM – infarkt myokardu, DM – diabetes mellitus, EF ĽK – ejekčná frakcia ľavej komory, BMI – index telesnej hmotnosti, NS – nesignifikantný

tou BRS spekt a sérovou hladinou cholesterolu, LDL-cholesterolu (tab. 2). Modifikáciu hodnoty BRS liekovými skupinami v súbore pacientov vyjadruje tab. 3. Pacienti, ktorí užívali hypolipidemickú liečbu – statíny, mali signifikantne vyššiu hodnotu BRS v porovnaní s chorými, ktorí ich vo svojej liečbe nemali.

Viaceré štúdie, ktoré skúmali klinický prínos vyšetrenia spontánnej BRS u pacientov s rôznym spektrom KV ochorení, potvrdili, že hodnota BRS znížená pod 3 ms/mm Hg je spojená s horšou prognózou pre pacienta v zmysle zvýšenia KV komplikácií i mortality [18,19]. Hodnotu BRS 3 a menej ms/mm Hg možno označiť za kritickú. Skúmaný súbor pacientov bol preto rozdelený na 2 skupiny: s hodnotou BRS ≤ 3 ms/mm Hg a s hodnotou BRS > 3 ms/mm Hg, ktorá bola analyzovaná spektrálnou metódou (tab. 4).

Diskusia

V prezentovanej štúdii bola u vyšetrených chorých zistená signifikantná negatívna korelácia medzi hodnotami BRS a výškou systolického TK (-0,52, p < 0,001). Tieto výsledky sú v súlade s viacerými prácami, ktoré potvrdili redukciu hodnôt BRS u ľudí s artérovou hypertenziou [6,11]. V našej štúdii bol potvrdený aj inverzný vzťah medzi hodnotami BRS a kategóriou AH (čím vyšší stupeň AH, tým nižšia hodnota BRS, p = 0,0012). Hodnota spontánnej BRS bola signifikantne nižšia u hypertonikov s pridruženým KV ochorením (CMP, IM) ako u hypertonikov bez nich (p < 0,05). Štatisticky významné rozdiely v hodnotách BRS u jedincov s vysokým normálnym TK a artérovou hypertenziou stupňa 1 v našej štúdii neboli zaznamenané. Tento fakt potvrdil Mussalo et al v štúdii, v ktorej sa dlhodobá medikamentózne liečenie hypertonici ľahkého stupňa neodlišovali v dosiahnutých hodnotách BRS od zdravých jedincov, normotonikov [20]. Prezentované výsledky len dokazujú, že hranice AH a jej jednotlivých kategórií sú dané arbitrárne a každý pacient vyžaduje individuálny prístup. Mussalo

et al zistili, že baroreflexná dysfunkcia je asociovaná so závažnosťou arteriovej hypertenzie, nie s jej etiológiou [20]. Je známe, že BRS je znížená u pacientov s ťažkou centrálnou obezitou [21]. Keďže hodnota BMI v našom súbore bola $30 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$, nepotvrdili sme koreláciu medzi hodnotou BRS a BMI. Obezita predstavuje ochorenie jednotlivých orgánov a tkanív, keď sa produkty lokálnych tukových buniek môžu podieľať aj na vzniku arteriovej hypertenzie a jej komplikácií [22]. Obezita a hypertenzia predstavujú neuroadrenergické abnormality, preto nie je prekvapením zníženie BRS pri ich prítomnosti [21]. Porovnaním celého súboru pacientov podľa kritického hodnoty BRS sme zistili, že pacienti s $\text{BRS} \leq 3 \text{ ms/mm Hg}$ boli prevažne muži hypertonici s pridruženými klinickými ochoreniami, s obezitou ľahkého stupňa, redukovanou ejekčnou frakciou a nižšou hladinou celkového cholesterolu pri vyššom zastúpení hypolipidemickej liečby. Starnutím sa aktivita sympatika zvyšuje, čo je jedna z príčin vzostupu krvného tlaku, ale aj redukcie BRS [23]. V štúdiu sme potvrdili signifikantne inverzný vzťah medzi hodnotou BRS a vekom ($r = -0,34$, $p < 0,01$). Starnutie a hypertenzia majú synergický účinok na redukciu funkcie baroreflexu [23]. Vyšetrenie BRS na základe výsledkov našej práce je vhodnou metódou pre identifikovanie vysokého kardiovaskulárneho rizika aj v populácii hypertonikov seniorov.

Lantelme et al vo svojej štúdiu zistili, že BRS koreluje s vekom, systolickým TK, srdcovou frekvenciou, hladinou cholesterolu v sére pri použití multivariačnej analýzy a s masou ľavej komory a rýchlosťou šírenia pulzovej vlny použitím univariantnej analýzy [24]. Na základe signifikantnej korelácie medzi BRS a už známymi RF autori navrhli, že BRS by mohla predstavovať ideálny globálny index pre KV ochorenia [24]. Čo nie je prekvapujúce, pretože BRS odráža rovnováhu ANS v organizme a je silne ovplyvnená KV ochoreniami. V súlade s touto hypotézou sme v našej pre-

zentovanej štúdiu potvrdili signifikantnú koreláciu medzi hodnotou BRS, výškou TK, vekom a sérovou hladinou cholesterolu, LDL-cholesterolu v rámci skúmaných laboratórnych parametrov. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) bola prvá multicentrická štúdia, ktorá potvrdila význam redukovanej senzitivity baroreflexu ako cenného predpovedného ukazovateľa mortality po prekonaní IM, ktorý je nezávislý na hypertrofii ľavej komory, HRV a komorových dysrýmiách [18]. Kardiálna mortalita u pacientov po IM v ATRAMI štúdiu s hodnotou $\text{BRS} < 3 \text{ ms/mm Hg}$ bola signifikantne vyššia oproti ostatným pacientom (9% vs 2%, RR 2,8, 95% CI 1,2–6,2) [18]. Štúdia poukázala na fakt, že hodnota $\text{BRS} < 3 \text{ ms/mm Hg}$ je silný rizikový faktor pre náhlu srdcovú smrť po IM, hlavne u chorých mladších ako 65 rokov v kombinácii s redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory $< 35\%$ [18]. Humánne štúdie nie veľkého rozsahu potvrdili redukciu BRS v akútnej fáze mozgovej hemorágie [25], ale aj ischemie [19]. Robinson et al predstavil štúdiu so 124 pacientmi po prvej manifestácii ischemickej CMP, ktorá dokázala prognostický význam porušenej funkcie baroreflexu po akútnej CMP. Pacienti v tejto štúdiu s hodnotou $\text{BRS} \leq 5 \text{ ms/mm Hg}$ mali horšiu prognózu v priebehu 4-ročného sledovacieho obdobia (28% vs 8% mortalita), bez ohľadu na vek, typ CMP, rozsah CMP alebo aktuálny TK [19]. Ziegler et al potvrdili funkciu BRS pre včasnú diagnostiku diabetickej neuropatie [26].

Významné zníženie BRS u ľudí s hypertenziou bieleho plášťa oproti hypertonikom by mohlo byť odpoveďou na otázku, čo je skôr – hypertenzia alebo redukovaná BRS? [27]. Existujú dôkazy, že kardiálne a cerebrovaskulárne príhody majú najvyššiu prevalenciu v skorých ranných hodinách, čo súvisí s rýchlym vzostupom TK a srdcovej frekvencie po prebudení, ako aj so zvýšenou agregabilitou trombocytov a zníženou fibrinolytickou aktivitou a aktiváciou sympatika [2]. Strata pufrovacej schopnosti baroreflexu v týchto skorých

ranných kritických hodinách vedie k významnejšiemu vzostupu TK, čo môže prispievať k zvýšeniu výskytu KV príhod. Omezzano et al boli prví, ktorí potvrdili prognostickú hodnotu BRS v kohorte 451 hypertonikov bez zjavnej KV choroby v priebehu 6-ročného sledovania. Redukcia hodnoty BRS bola nezávislým predpovedným ukazovateľom zvýšenej celkovej mortality a kardiovaskulárnej morbidity u hypertenzných pacientov [28]. Prítomnosť subklinickej aterosklerózy práve v regióne s vysokou denzitou baroreceptorov je asociovaná s redukciami BRS [29]. Práve kombinácia vyšetrení IMT a BRS by mohla v budúcnosti prispieť k identifikácii subklinickej aterosklerózy u asymptomatických jedincov a svojou diagnostickou a prognostickou hodnotou doplniť a spresniť stratifikačný algoritmus chorých s KV. Dispenzarizácia a edukácia rizikových jedincov s vysokým normálnym TK a porušenou BRS môže predstavovať zlepšenie liečby a ich dlhodobú prognózu. U hypertonikov s pridruženým KV ochorením môže vyšetrenie BRS prispieť k odhaleniu reziduálneho KV rizika.

Modulácia baroreflexnej funkcie vplyvom antihypertenzív vyžaduje dôkladné preskúmanie v prospektívnych multicentrických štúdiách. Porovnaním vplyvu rôznych liekových skupín na hodnoty BRS spekt v celom súbore hypertonikov sme zistili signifikantné zvýšenie hodnôt BRS spekt ($p < 0,05$) len pri užívaní statínov. Beta-blokátory, napriek možnému nežiadúcemu ovplyvneniu metabolizmu sacharidov a lipidov, sú najúčinnnejšie lieky, ktoré môžu blokovať nadmernú aktivitu SNS [1,30]. Sú výhodné v kombinovanej liečbe u chorých so súčasnou ischemickou chorobou srdca, kde môžu priaznivo ovplyvniť KV riziko [31]. Prostredníctvom ACE-I možno blokovať vplyv angiotenzínu II na sympatickú funkciu a zároveň blokovaním RAAS dosiahnuť priaznivé hemodynamické, metabolické a nefroprotektívne pôsobenie [30,32]. Nápomocné v liečbe DANS sú preto ACE-inhibítory hlavne v spolupôsobení s beta-blokátormi [1,32]. V štúdiu VAM-

PHYRE bola baroreflexná funkcia zlepšená pri liečbe modernými Ca-blokátormi, ale signifikantne lepší efekt mal verapamil v porovnaní s amlodipínom (8,47 vs 8,06 ms/mm Hg, $p = 0,01$) [33]. Parasympatomimetiká znižujú aktivitu sympatikového systému, ale ich efekt na zlepšenie mortality sa v klinických štúdiách nedokázal [1]. Centrálne účinkujúce antihypertenzíva ako rilmenidin a moxonidin sú prospešné u chorých so zvýšenou aktivitou SNS, u osobností typu A, u chorých s metabolickým syndrómom, soľnou senzitivitou, pri syndróme spánkového apnoe [2,34]. Podľa najnovších poznatkov je perspektívne využívať v liečbe AH melatonín, ktorý vo vysokých koncentráciách svojím antioxidantným pôsobením zlepšuje funkciu baroreflexu [35]. Vhodnou terapiou je možné zvrátiť funkčné zmeny a zlepšiť funkciu baroreflexu dlho pred zmenou vaskulárnych štruktúr [2].

Výšetrenie BRS je zdrojom hodnotných informácií v klinickom manažmente pacientov s KV ochorením v súčinnosti s aktuálnymi klinickými, laboratórnymi a diagnostickými štandardami v našej praxi. Predstavuje jednoduchú, klinicky aplikovateľnú a hlavne neinvazívnu metódu, ktorá umožňuje detekciu dysfunkcie autonómneho nervového systému s aditívnym významom pre adresnejší, individuálny stratifikačný proces u chorých s artériovou hypertenziou.

Literatúra

- Schachter M. The sympathetic nervous system and hypertension. London: Martin Dunitz Ltd 1997.
- Izzo JL, Black HR. Hypertension Primer Second Edition. The Essentials of High Blood Pressure. Dallas: American Heart Association 1999.
- Robertson RM, Robertson D. Cardiovascular manifestations of autonomic disorders. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO et al (eds). Braunwald's heart disease: A text book of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005: 2173–2182.
- Korner PI. Baroreceptor resetting and other determinants of baroreflex properties in hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl 1989; 15: 45–64.
- Krieger EM. Mechanisms of complete baroreceptor resetting in hypertension. Drugs 1988; 35 (Suppl 6): 98–103.
- Persson PB. Baroreflexes in hypertension: a mystery revisited. Hypertension 2005; 46: 1095–1096.
- Lanfranchi PA, Somers VK. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2002; 283: R815–R826.
- Ormezzano O, Poirier O, Mallion JM et al. A polymorphism in the endothelin-A receptor gene is linked to baroreflex sensitivity. J Hypertens 2005; 23: 2019–2026.
- Jíra M, Závadná E, Honzíková N et al. Association of eNOS gene polymorphisms T-786C and G894T with blood pressure variability. Physiol Res 2006; 55: 26P.
- Ylitalo A, Airaksinen J, Hautanen A et al. Baroreflex sensitivity and variants of the renin angiotensin system genes. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 194–200.
- Krontorádová K, Honzíková N, Fišer B et al. Overweight and decreased baroreflex sensitivity as independent risk factors for hypertension in children, adolescents and young adults. Physiol Res 2008; 57: 385–391.
- Parati G, Di Rienzo MD, Mancia G. How to measure baroreflex sensitivity: from cardiovascular laboratory to daily life. J Hypertens 2000; 18: 7–19.
- La Rovere MT, Gnemmi M, Vaccarini C. Baroreflex sensitivity. Ital Heart J Suppl 2001; 2: 472–477.
- Jíra M, Zavadná E, Honzíková N et al. Baroreflex sensitivity as an individual characteristic feature. Physiol Res 2006; 55: 349–351.
- Ormezzano O, Cracowski JL, Baguet JP et al. Oxidative stress and baroreflex sensitivity in healthy subjects and patients with mild-to-moderate hypertension. J Hum Hypertens 2004; 18: 517–521.
- Borchard U. The role of the sympathetic nervous system in cardiovascular disease. J Clin Basic Cardiol 2001; 4: 175–177.
- Liu AJ, Ma XJ, Shen FM et al. Arterial baroreflex: a novel target for preventing stroke in rat hypertension. Stroke 2007; 38: 1916–1923.
- La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI et al. Baroreflex sensitivity and heart variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI Investigators. Lancet 1998; 351: 478–484.
- Robinson TG, Dawson SL, Eames PJ et al. Cardiac baroreceptor sensitivity predicts long-term outcome after acute ischemic stroke. Stroke 2003; 34: 705–712.
- Mussalo H, Vanninen E, Ikäheimo R et al. Baroreflex sensitivity in essential and secondary hypertension. Clin Auton Res 2002; 12: 465–471.
- Del Colle S, Milan A, Caserta M et al. Baroreflex sensitivity is impaired in essential hypertensives with central obesity. J Hum Hypertens 2007; 21: 473–478.
- Svačina Š. Systém renin-aldosteron v tuku a v ďalších orgánoch a tkánich. Vnitř Lék 2008; 54: 508–510.
- Monahan KD. Effect of aging on baroreflex function in humans. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007; 293: R3–R12.
- Lantelme P, Khettab F, Custaud MA et al. Spontaneous baroreflex sensitivity: toward an ideal index of cardiovascular risk in hypertension? J Hypertens 2002; 20: 935–944.
- Sykora M, Diedler J, Rupp A et al. Impaired baroreflex sensitivity predicts outcome of acute intracerebral hemorrhage. Crit Care Med 2008; 36: 3074–3079.
- Ziegler D, Laude D, Akila F et al. Time and frequency-domain estimation of early diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Clin Auton Res 2001; 11: 369–376.
- Honzíková N, Lábrová R, Fišer B et al. Influence of age, body mass index and blood pressure on the carotid-media thickness in normotensive and hypertensive patients. Biomed Tech 2006; 51: 159–162.
- Ormezzano O, Cracowski JL, Quesada JL et al. Evaluation of the prognostic values of baroreflex sensitivity in hypertensive patients: the EVABAR study. J Hypertens 2008; 26: 1373–1378.
- Lábrová R, Honzíková N, Maděrová E et al. Age-dependent relationship between the carotid intima-media thickness, baroreflex sensitivity and the inter-beat interval in normotensive and hypertensive subjects. Physiol Res 2005; 54: 593–600.
- Souček M, Kára T. Hypertenze a sympatický nervový systém: možnosti ovlivnění. Farmakoterapie 2005; 1: 167–171.
- Widimský J Jr. Léčba hypertenze u metabolického syndromu. Vnitř Lék 2009; 55: 631–635.
- Mancia G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F et al. Angiotensin-sympathetic system interactions in cardiovascular and metabolic disease. J Hypertens Suppl 2006; 24: S51–S56.
- Lefrandt JD, Heitmann J, Sevre K et al. The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE study. Am J Hypertens 2001; 14: 1083–1089.
- Julius S, Majahalme S. Meniaca sa tvár nadmernej aktivity sympatika pri hypertenzii. Ann Med 2000; 32: 365–370.
- Ray CA. Melatonin attenuates the sympathetic nerve response to orthostatic stress in humans. J Physiol 2003; 551: 1043–1048.

MUDr. Denisa Čelovská, Ph.D.

www.nspr.sk

e-mail: denisa.celovska@gmail.com

Doručeno do redakce: 29. 5. 2010