

Pregledni prispevek/Review article

## POSPEŠEN SRČNI UTRIP: NAPOVEDNI KAZALEC IN SRČNOŽILNI DEJAVNIK TVEGANJA

ELEVATED HEART RATE: PROGNOSTIC MARKER AND CARDIOVASCULAR RISK FACTOR

Matjaž Šinkovec

Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

### Izvleček

**Izhodišča** *S tem preglednim prispevkom želimo opozoriti na napovedni kazalec in dejavnik tveganja, ki ga doslej nismo dovolj upoštevali – pospešeni srčni utrip v mirovanju. V prvem delu razpravljamo o vzrokih in posledicah pospešenega utripa. Kasneje predstavimo obsežno literaturo, ki dokazuje pomen pospešenega utripa tako pri srčnih bolnikih, kakor tudi v splošni populaciji.*

**Zaključki** *Ugotovimo, da je pospešen srčni utrip v mirovanju neodvisen dejavnik tveganja za splošno in srčnožilno umrljivost ter zbolewnost. Še posebej velja to za pojav nenadne srčne smrti. Govorimo še o ugodnih učinkih zaviralcev receptorjev beta na preživetje srčnih bolnikov, kar je med drugim posledica upočasnitve srčnega utripa. Na koncu omenimo novo zdravilo ivabradin, selektivni zaviralec avtomacije sinusnega vozla.*

**Ključne besede** *srčni utrip; patofiziologija; napoved izida; blokatorji beta; ivabradin*

### Abstract

**Background** *The purpose of this review was to highlight the role of a prognostic marker and risk factor that has largely been neglected – elevated resting heart rate. In the first part, we discuss the causes and consequences of fast heart rate. Later on, extensive data are presented that prove the prognostic role of elevated heart rate in cardiac patients as well as in general population.*

**Conclusions** *We find out that elevated resting heart rate is an independent risk factor for all cause – and cardiovascular mortality and morbidity. This is particularly true for the risk of sudden cardiac death. We also discuss the favourable effects of beta receptor blocking drugs on long-term survival of cardiac patients that may be due to heart rate slowing effect. At the end, we briefly comment on ivabradine, a new selective sinus node automaticity blocking drug.*

**Key words** *heart rate; pathophysiology; prognosis; beta blocking drugs; ivabradine*

### Uvod

V tem prispevku govorimo o srčnem utripu, ki nastane v sinusnem vozlu in je genetsko določen<sup>1</sup> ter podvržen številnim avtonomnim in zunanjim vplivom. Imenujemo ga tudi sinusni ali normalni srčni ritem. Ta utrip je pod nadzorom živčnega in hormonskega avtonomnega sistema, ki se odziva med drugim na spremembe arterijskega tlaka in venskega priliva, na telesni napor, spremembe telesnega položaja, na dihalne maneuvre (pri vdihu se utrip pospeši), na bole-

čino, spremembe zunanje temperature in na razna duševna stanja. Srčna črpalka se s pospešenim utripom (in utripnim volumnom) prilagaja večji telesni presnovi in preko barorefleksa vzdržuje srednji krvni tlak in minutni volumen. Pospešitev srčnega utripa je torej prilagoditveni fiziološki dejavnik in hkrati kazalec presnovne dejavnosti.

Normalen srčni utrip v mirovanju je pri človeku med 60 in 100 utripi/min, pri večini odraslih oseb je med 60 in 80 utripi/min. Pri ženskah je utrip nekoliko hitrejši kot pri moških.<sup>2</sup> Meritev hitrosti srčnega utripa

je sestavni del telesnega pregleda in sodi med vitalne znake. Prvi stik z nezavestnim bolnikom je prav oena utripa na vratni arteriji.

V mirovanju prevladuje dejavnost vagalnega parasimpatičnega nitja. Ta je še posebej izražena pri treniranih atletih, pri katerih lahko ugotovimo bradikardijo do 30 utripov/min. Če blokiram avtonomne vplive, utripa srce v ritmu sinusnega vozla, ki je običajno za 10–15 utripov/min hitrejši od tistega brez blokade. Ta lastni utrip se s starostjo upočasnjuje (podobno kot največji doseženi utrip med naporom). Izračunamo ga lahko z enačbo:  $118,1 - (0,57 \times \text{starost})$ .<sup>3</sup> Kadar je srčni utrip hitrejši, kaže na prevlado simpatične aktivnosti.

S tem prispevkom bi radi opozorili na pomen preprostega napovednega dejavnika, ki ga doslej nismo dovolj upoštevali – na pospešen srčni utrip v mirovanju.

## Presnova srčne mišice in srčni utrip

Srce je aerobni organ. Za svoje nemoteno delovanje porablja veliko kisika (in hranil), kar dobi predvsem s prilagajanjem koronarnega pretoka in le v manjši meri z boljšim prevzgom kisika iz krvi. Zato je razumljivo, da se koronarni pretok med naporom lahko poveča za 4- do 5-krat, in da gre 5–10 % utripnega volumna za presnovne potrebe srčne mišice. Najpomembnejši fiziološki dejavniki porabe kisika v srčni mišici so: a) hitrost srčnega utripa, b) krčljivost in c) naponost v steni.<sup>4</sup> Približno 60 % porabe kisika gre na račun teh treh dejavnikov, medtem ko gre za bazalno celično presnovo 20 %, za sprostitvev mišice (relaksacija) 15 % in za električno aktivnost 3–5 %.<sup>5</sup> Izračunali so, da se razgradi približno 300 mg ATP za energetske potrebe enega samega srčnega utripa (89 ml krvi), in to predvsem za krčenje in za prenos kalcija v celici. Če bi zmanjšali hitrost za 10 utripov/min, bi srce prihranilo skoraj 5 kg ATP dnevno!<sup>6</sup> Srčni utrip je pomemben energetski porabnik že pri utripu, ki velja za normalnega. Pri pospešenem utripu je presnova večja, čas diastoličnega koronarnega pretoka pa krajši. Večja količina presnovnih posrednikov povzroči razširitev koronarnega žilja. Zadostna oskrba s kisikom (in hranili) je tako odvisna od razširitvene zmožnosti koronarnega žilja. Zaradi kratke diastolične polnitve se, po Frank-Starlingovem mehanizmu, zmanjša tudi utripni volumen, minutni volumen pa ne narašča več ali se pri zelo pospešenem utripu celo zmanjša. Te razmere spominjajo na tiste pri slabi prekrvljenosti srčne mišice (ishemiji).<sup>7</sup> Razumljivo je, da pospešen srčni utrip prizadene še zlasti bolnike z okrnjeno srčnožilno rezervo.

## Pospešen srčni utrip kot bolezenski znak

Pospešen srčni utrip pa je tudi znak bolezenskega dogajanja. Vzroki so številni: od t. i. neustrezne sinusne tahikardije in neustrezne tahikardije pri ortostazi do tahikardije pri povišani telesni temperaturi in okužbi. Pospešen utrip vidimo med drugim pri nekaterih zastrupitvah ali med sopojavi nekaterih zdravil, pri hipovolemiji zaradi dehidracije ali krvavitve, pri hi-

pertirozi, akutni ishemiji, hipertenzivni krizi in pri srčnem popuščanju. Neustrezna sinusna tahikardija je morda posledica učinka specifičnih protiteles na celice sinusnega vozla.<sup>8</sup> V drugih primerih gre za povečan simpatični odziv (hipovolemija) ali pa za okvaro refleksnih avtonomnih mehanizmov s prevlado simpatične aktivnosti (neustrezna tahikardija pri ortostazi, srčno popuščanje). V pogojih večje simpatične aktivnosti se med drugim zniža prag za pojav aritmij. Poveča se koncentracija inzulina v krvi, pojavita se inzulinska rezistenca in debelost, kar spodbudi aterosklerotični proces.<sup>9</sup> To stanje se najpreprosteje pokaže s pospešenim srčnim utripom v mirovanju. Nekateri kazalci, kot so spremenljivost srčnega utripa, občutljivost barorefleksa ali način spremembe utripa med naporom in po njem,<sup>10</sup> zahtevajo dodatne teste in analize.

## Neposredni učinki pospešenega srčnega utripa

Pospešen srčni utrip ima tudi neposredne neugodne učinke na žilje, srčno mišico in medceličnino. Bowditch je že leta 1871 opazil, da se ob pospešitvi utripa poveča krčljivost srčne mišice. Zaradi večjega pulznega tlaka, srednjega arterijskega tlaka in večjih strižnih, fleksijskih ali cirkumferentnih sil se poveča mehanski stres v srčni in žilni steni. Iz zdravega endotela se pri pospešenem utripu (in pretoku) med drugim sproščata prostaciklin in dušikov oksid,<sup>11</sup> zato se žilje razširi. Pri bolnikih, ki so imeli zaradi aterosklerotične bolezni okvarjen endotel, pa je pospešen utrip povzročil paradoksnost skrčitev koronarnih arterij.<sup>12</sup> Še več, s poskusom na opicah so ugotovili, da pospešen srčni utrip spodbuja koronarni aterosklerotični proces.<sup>13</sup> Poveča se tudi možnost razpoka aterosklerotične lehe s pojavom akutnega koronarnega dogodka, kar je mogoče preprečiti z uporabo zaviralcev receptorjev beta (zaviralcev beta).<sup>14</sup> Pri osebah z majhnim srčnožilnim tveganjem in pospešenim utripom so ugotovili slabšo raztegljivost (komplianco) velikih arterij in večjo hitrost utripnega vala.<sup>15</sup> Ta dejavnik bi lahko prispeval tudi k nastanku arterijske hipertenzije. Zanimiva je še raziskava na podganah s srčnim popuščanjem.<sup>16</sup> Potem ko so za 90 dni upočasnili srčni utrip, so ugotovili večji srčni utripni volumen, pa tudi manj zunajceličnega kolagena, večjo gostoto kapilar, boljše delovanje endotela in manjšo količino noradrenalina v krvi.

Omenjamo še posebno obliko kardiomiopatije, ki nastane po več mesecih pospešenega srčnega utripa (praviloma zaradi tahiaritmije). Imenujemo jo tahikardna kardiomiopatija.<sup>17</sup> Ko aritmijo odpravimo ali upočasnimo utrip, se po približno 6 mesecih delovanje srčne mišice povsem popravi.<sup>18</sup>

## Pospešen srčni utrip kot napovedni kazalec

Pri sesalcih je hitrost srčnega utripa v mirovanju obratno sorazmerna s pričakovano življenjsko dobo in s telesno velikostjo.<sup>19</sup> Izjema je človek, ki ima nesoraz-

merno dolgo življenjsko dobo glede na utrip in telesno velikost, kar pripisujemo boljšim življenjskim razmeram in napredku medicine. Kljub temu je število srčnih utripov v času pričakovane življenjske dobe presenetljivo stalno – okrog milijarde. Zaradi tega naj bi osebe s počasnim srčnim utripom živele dlje kot tiste s pospešenim. Izid številnih epidemioloških raziskav pri človeku je pokazal na visoko raven povezanosti med pospešenim srčnim utripom v mirovanju in umrljivostjo (Razpr. 1).<sup>20–47</sup> Te raziskave zaradi različne metodologije težko neposredno primerjamo, vendar v splošnem lahko rečemo, da pospešitev utripa za 20 v minuti poveča smrtnost za 30–50 %. V večini primerov je bil utrip pospešen, če je bil nad 80 utripov/min, najmanjše tveganje pa je bilo pri tistih pod 70 utripi/min; v nekaterih primerih je bilo tveganje najmanjše v območju med 60 in 69 utripi/min.<sup>20,35</sup> Mejo so določili arbitrarno ali s statistično metodo (npr. zgornja kvartila ali zgornjih 5 % vzorca). Pospešen srčni utrip se je izkazal kot neodvisni dejavnik tveganja,

saj so v večini raziskav upoštevali sočasne dejavnike, ki bi lahko vplivali na utrip ali pa na preživetje (kajenje, telesna dejavnost, sladkorna bolezen, hipertenzija, holesterol, slabokrvnost, testi pljučne funkcije, srčnožilne bolezni – osebne in družinske, zdravila itd.). Pospešen utrip je ostal neodvisen napovedni dejavnik tudi po tem, ko so iz analize odstranili smrtne primere iz prvih dveh,<sup>31</sup> petih<sup>37,44</sup> in enajstih let spremljanja,<sup>29</sup> in tako zmanjšali verjetnost, da je bil pospešen utrip znak skrite srčnožilne bolezni. Utrip so merili na različne načine: s štetjem arterijskega utripa, iz zapisov običajnega ali Holterjevega EKG ali z avtomatičnim merilcem utripa in krvnega tlaka. Meritve so opravili preiskovanci sami ali pa različno zdravstveno osebje v bolnišnici. Med temi načini merjenja ni bilo bistvenih razlik.<sup>40,45</sup> Palatini<sup>31</sup> priporoča dve 30-sekundni štetji utripa med počitkom leže pri dveh zaporednih ambulantnih pregledih. Enako primerna je tudi meritev utripa iz zapisa običajnega EKG, ker takrat preiskovanec leži in počiva.

### Razpr. 1. Pomembnejše epidemiološke raziskave o povezanosti med pospešenim srčnim utripom v mirovanju in celotno ter srčnožilno umrljivostjo.

Table 1. Literature review of epidemiologic studies on the relationship between resting heart rate and overall and cardiovascular mortality.

Raziskava (leto objave)	Vzorec	Spremljanje (let)	Srčni utrip v mirovanju (utripov/min)	Celotna umrljivost (tveganje)	Srčnožilna umrljivost (tveganje)	Opombe
Research (year of publication)	Sample	Follow-up (years)	Resting heart rate (beats/min)	Overall mortality (risk ratio)	Cardiovascular mortality (risk ratio)	Comments
Chicago peoples gas (1980) <sup>20</sup>	♂: 1233 40–59 let / age	15	>94↔≤60	2,7	2,3	
Chicago western electric (1980) <sup>20</sup>	♂: 1899 40–55 let / age	17	≥100↔≤60	1,7	1,8*	* n. s. po upoštevanju drugih dejavnikov * n. s. after considering other factors
Chicago Heart Association (1980) <sup>20</sup>	♂, ♀: 33781 18–74 let / age	22	≥90↔<70	–	♂: 1,6 ♀: n. s.	
Framingham (1987) <sup>21</sup>	♂, ♀: 5070 35–95 let / age	30	≥92↔≤67	♂: 2,2 ♀: 1,8	♂: 2,4 ♀: n. s.	značilno za nenadno smrt za ♂ in ♀ significant for sudden death for ♂ and ♀
Hjalmarson (1990) <sup>22</sup>	♂, ♀: 1807 63 let (x̄) / age AMI	1	>90 ≥110	41 % 48 %	–	utrip ob sprejemu heart rate on admission
NHANES I (1991) <sup>23</sup>	♂, ♀: 5995 45–74 let / age	10	>84↔<74	♂: 1,8 ♀: n. s.	♂: 1,4 ♀: n. s. ♂: 1,5* ♀: 3,0*	* temnopolti * black
Framingham (1993) <sup>24</sup>	♂, ♀: 4530 35–74 let / age hipertenzija / hypertension	36	>100-<60	♂: 2,0 ♀: 1,9	♂: 1,5 ♀: n. s.	≥85/min = pospešen utrip ≥85/min = elevated heart rate
Hoes (1993) <sup>25</sup>	♂, ♀: 6057 ≥20 let / age	11,5	za 10/min↑	♂: 1,1 ♀: n. s.	–	
Shaper (1993) <sup>26</sup>	♂: 7735 40–59 let / age	8	≥90↔<60	–	3,3	posebej značilno pri tistih brez znakov koronarne bolezni in za nenadno smrt especially significant for those without any coronary disease signs and for sudden death
Aronow (1996) <sup>27</sup>	♂, ♀: 1311 81 let (x̄) / age	4	za 5/min↑	–	1,14*	* koronarni dogodek * coronary event
Mensink (1997) <sup>28</sup>	♂, ♀: 4756 40–80 let / age	12	za 20/min↑	♂: 1,7 ♀: 1,4	♂: 1,7 ♀: 1,3 5,2*	* nenadna smrt ≥80/min = pospešen utrip * sudden death ≥80/min = elevated heart rate

Raziskava (leto objave)	Vzorec	Spremljanje (let)	Srčni utrip v mirovanju (utripov/min)	Celotna umrljivost (tveganje)	Srčnožilna umrljivost (tveganje)	Opombe
Research (year of publication)	Sample	Follow-up (years)	Resting heart rate (beats/min)	Overall mortality (risk ratio)	Cardiovascular mortality (risk ratio)	Comments
Chicago heart association project (1999) <sup>29</sup>	♂, ♀: 33781 18-74 let / age	22	≥90↔70	♂: 1,8 ♀: n. s.*		* značilno za ♂ in ♀ 40-59 let * significant for ♂ and ♀ 40-59 years
Benetos (1999) <sup>30</sup>	♂, ♀: 19386 40-69 let / age	18,2	>100↔<60	♂: 2,0 ♀: 1,9	♂: 2,2 ♀: n. s.	
Palatini (1999) <sup>31</sup>	♂: 763 ♀: 1175 ≥65 let / age	12	>80↔<64	-	♂: 1,38 ♀: n. s.	
Paris (1999) <sup>32</sup>	♂: 7746 43-52 let / age	23	za 10,2↑		1,2	nenadna smrt sudden death
CORDIS (2000) <sup>33</sup>	♂: 3527 44,8 (x̄) ≥ 25 let / years	8	≥90↔<70	2,2	2,0	
Reunanen (2000) <sup>34</sup>	♂, ♀: 10717 30-59 let / age	23	♂: >84↔<60 ♀: >94↔<66	♂: 1,3 ♀: 1,5	♂: 1,4 ♀: 0,5	n. s. - ob upoštevanju krvnega tlaka n. s. - when considering blood pressure
Fujiura (2001) <sup>35</sup>	♂: 573 40-64 let / age Japonci / Japanese	18	≥90↔60-69	2,7	-	
Thomas (2001) <sup>36</sup>	♂: 60343 hipertenzija / hypertension	14	>80↔≤80	-	1,5: <55 let 1,3: >55 years	
FINE (2001) <sup>37</sup>	♂: 2285 65-84 let / age Evropejci / European	10	za 5/min↑	1,1	-	
Nilsson (2001) <sup>38</sup>	♂: 22444 ♀: 10902	12 17	≥71	♂: 2,7* ♂: 1,38 ♀: n. s.	♂: 1,3 ♀: 1,33	* tudi motnje spanja * also sleep disturbances
MATISS (2001) <sup>39</sup>	♂: 2533 40-69 let / age	9	za 20/min↑ ≥90↔<60	1,52	1,63 2,7	
Syst-Eur (2002) <sup>40</sup>	♂, ♀: 2293 ≥60 let / age sist. hipertenzija / syst. hypertension placebo skupina / placebo group	2	>79↔≤79 za 10/min↑	1,89 1,4	1,6 n. s.	
Kado (2002) <sup>41</sup>	♀: 9702 ≥65 let / age		>80	1,4	1,5	
WHAS I (2003) <sup>42</sup>	♀: 942 ≥65 let / age oskrbovanke / care dependent	3	>90↔60-89	2,0	-	
Perk (2003) <sup>43</sup>	♂, ♀: 422 ≥70 let / age	6	>77-<60	♀: 3,37 ♀: 8,5* ♂: n. s.	♀: 13,9 ♂: n. s.	* brez blokatorja beta * without beta blocker
Okamura (2004) <sup>44</sup>	♂, ♀: 8800 30-59 let / age Japonci / Japanese	16,5	za 11/min↑ >74 70-77	1,2	♂: 1,3 ♀: n. s. ♂: 2,6 ♀: 3,6	n. s. po 60. letu n. s. after age 60
Hozawa (2004) <sup>45</sup>	♂, ♀: 1780 ≥40 let / age Japonci Japanese	10	≥70 za 5/min↑		2,16 17%↑	↑5/min = ↑17 %
Diaz (2005) <sup>46</sup>	♂, ♀: 24913 53 let (x̄) / age angina pectoris / angina pectoris	14,7	≥80↔≤62	1,32	1,31	
Jouven (2005) <sup>10</sup>	♂: 5713 42-53 let / age	23	>75↔60	1,9	3,5*	* nenadna smrt * sudden death
ARIC (2006) <sup>47</sup>	♂, ♀: 3275 45-64 let / age mejna hipertenzija / borderline hypertension	10,1	≥80↔60-69	1,5	♂: n. s.* ♀: 2,18	* po upoštevanju drugih dejavnikov * considering other factors

♂ - moški, ♀ - ženske, AMI - akutni srčni infarkt, x̄ - aritmetična sredina, n. s. - statistično neznačilno, ↑ - povečanje, ↔ - primerjava območij srčnih frekvenc

♂ - men, ♀ - female, AMI - acute myocardial infarction, x̄ - mean, n. s. - statistically nonsignificant, ↑ - elevation, ↔ - comparison of heart rate ranges

## Pospešen srčni utrip kot srčnožilni dejavnik tveganja

Pospešen srčni utrip v mirovanju je združen: a) z večjim tveganjem za pojav arterijske hipertenzije,<sup>29, 30, 34</sup> b) z večjo srčnožilno zbolevalnostjo<sup>46</sup> in c) z večjo srčnožilno umrljivostjo (Razpr. 1). Le izid raziskave Honolulu Heart Program<sup>48</sup> je bil glede srčnožilne umrljivosti negativen. Na splošno je bil pospešen utrip v pomembni zvezi z večjo srčnožilno umrljivostjo pri: a) moških (Razpr. 1), b) temnopoltih,<sup>23</sup> c) starejših ženskah,<sup>41, 43</sup> č) hipertonikih<sup>21, 36, 40, 47</sup> in d) koronarnih bolnikih.<sup>46</sup> Pospešen utrip je bil še posebej pomemben dejavnik tveganja za nenadno smrt.<sup>10, 20, 21, 26, 32</sup> Nasprotno pa je bila pri moških, starejših od 70 let, večja srčnožilna umrljivost prisotna pri tistih s počasnejšim utripom.<sup>43</sup> Izidi številnih raziskav (izjema je raziskava Ruanana in sod.<sup>34</sup>) so tudi glede srčnožilne umrljivosti pokazali, da je pospešen srčni utrip v mirovanju neodvisen srčnožilni dejavnik tveganja.<sup>23, 24, 28-30, 32, 39</sup>

## Upočasnitev srčnega utripa in napoved

Na voljo je torej veliko prepričljivih podatkov, ki kažejo, da je pospešen srčni utrip v mirovanju neodvisen dejavnik tveganja za celotno in srčnožilno umrljivost (še zlasti za nenadno smrt) tako v splošni populaciji, kakor tudi pri hipertonikih, koronarnih bolnikih ali bolnikih s srčnim infarktom. Na drugi strani pa so rezultati številnih kontroliranih raziskav jasno pokazali, da je zdravljenje z zaviralci beta zmanjšalo celotno in srčnožilno umrljivost pri bolnikih po srčnem infarktu<sup>49, 50</sup> in pri bolnikih s srčnim popuščanjem.<sup>51-53</sup> Vprašanje je, če so ti ugodni učinki zaviralcev beta zgolj posledica upočasnitve srčnega utripa, saj zavirajo simpatično aktivnost na različnih prijemališčih živčnega in hormonskega sistema. Delujejo namreč tudi na centralno živčevje in zavirajo sproščanje renina ter noradrenalina. Tako znižujejo še krvni tlak. Zaviralci beta ščitijo srčno mišico v pogojih ishemije tudi zato, ker zmanjšajo njeno krčljivost in spodbujajo glikolizo.<sup>54</sup> Poleg tega preprečujejo neposredne toksične učinke kateholaminov na srčno mišico in imajo dokazan protiaritmični učinek. Zaviralci beta izboljšajo beta-adrenergično signalizacijo<sup>55</sup> in prenos kalcija v mišični celici<sup>56</sup> ter ohranjajo gostoto receptorjev beta, kar izboljša krčljivost pri srčnem popuščanju. In končno, s poskusom na opicah so ugotovili, da uporaba zaviralcev beta upočasnjuje koronarni aterosklerotični proces, čeprav med zdravljenjem in kontrolno skupino ni bilo razlik v mirovnem srčnem utripu.<sup>57</sup>

Pomemben učinek zaviralcev beta pa je nedvomno tudi upočasnitev srčnega utripa. Ugoden vpliv na preživetje je bil namreč največji pri tistih zaviralcih beta, ki najbolj upočasnijo srčni utrip.<sup>58</sup> Zaviralci beta z delnim agonističnim učinkom (npr. oksprenolol, pindolol) so izgubili ugodne vplive na preživetje bolnikov po srčnem infarktu.<sup>58</sup> Bucindolol pa ni izboljšal preživetja bolnikov s srčnim popuščanjem,<sup>59</sup> morda prav zaradi slabše izražene učinka na srčni utrip. Nedavno je bilo pri nas registrirano novo zdravilo iz skupine specifičnih zaviralcev avtomacije sinusnega

vozla – ivabradin.<sup>60</sup> Ta zaviralec kanalčkov I-f je podoben verapamilu in upočasnjuje srčni utrip podobno kot običajni zaviralci beta. Nima pa nekaterih njihovih neželenih učinkov, ki jih moramo upoštevati, kadar zdravimo bolnike s hudo obliko bronhialne astme, z akutnim srčnim popuščanjem, s preddvorno-prekatnimi prevodnimi motnjami, z vazospastično angino, s hudo obliko periferne arterijske bolezni in z izraženo depresijo. V najnovejših priporočilih za zdravljenje stabilne angine pektoris priporočajo ivabradin v vseh tistih primerih, ko bolnik zaradi omenjenih sopojava ne prenaša zdravljenja z zaviralcem beta.<sup>61</sup> V teku sta dve veliki raziskavi o dolgoročnih učinkih ivabradina na preživetje bolnikov s stabilno angino pektoris (BEUTIFUL) in bolnikov s srčnim popuščanjem (SHIFT).<sup>62</sup> Z velikim zanimanjem pričakujemo rezultate teh raziskav.

## Zaključki

Pospešen srčni utrip v mirovanju (npr. nad 80 utripov/min) je pomemben napovedni kazalec in srčnožilni dejavnik tveganja, ki ga moramo upoštevati pri oceni dolgoročne napovedi in izida bolezni, v enaki meri kot običajne dejavnike tveganja.

Pri srčnih bolnikih bomo utrip upočasnili z zaviralci beta. Če ti povzročajo sopojava, pa lahko poskušamo z zaviralcem sinusnega vozla – ivabradinom. Dolgoročni učinki ivabradina še niso znani. Prav tako ne vemo, ali je smiselno srčni utrip upočasniti pri zdravih osebah.

## Literatura

1. Martin LJ, Comuzzie AG, Sonnenberg GE, Myklebust J, James R, Marks J, et al. Major quantitative trait locus for resting heart rate maps to a region on chromosome 4. *Hypertension* 2004; 43: 1146–51.
2. Gillum RF. Epidemiology of resting pulse rate of persons ages 25–74. Data from NHANES 1971–74. *Public Health Rep* 1992; 107: 193–201.
3. Jose A, Taylor RR. Autonomic blockade by propranolol and atropine to study intrinsic myocardial function in man. *J Clin Invest* 1996; 48: 2019–31.
4. Braunwald E. Myocardial oxygen consumption: the quest for its determinants and some clinical fallout. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1365–8.
5. Kern MJ, Lim MJ. Evaluation of myocardial blood flow and metabolism. In: Baim DS, ed. *Grossman's cardiac catheterization, angiography, and intervention*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 335–70.
6. Ferrari R, Censi S, Mastrorilli F, Boraso A. Prognostic benefits of heart rate reduction in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2003; 5 Suppl G: 10–14.
7. Maughan WL, Sunagawa K, Burkoff D, Graves WL, Hunter WC, Sagawa K. Effects of heart rate on the canine end-systolic pressure-volume relationship. *Circulation* 1985; 72: 654–9.
8. Chiale PA, Garro HA, Schmidberg J, Sanchez RA, Acunzo RS, Lago M, et al. Inappropriate sinus tachycardia may be related to an immunologic disorder involving cardiac beta adrenergic receptors. *Heart Rhythm* 2006; 3: 1182–6.
9. Palatini P, Julius S. Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26: 637–44.
10. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005; 352: 1951–8.
11. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986; 250: H1145–9.

12. Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 349-56.
13. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984; 226: 180-2.
14. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477-82.
15. Sa Cunha R, Pannier B, Benetos A, Siche JP, London GM, Mallion JM, et al. Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens* 1997; 15: 1423-30.
16. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, Richard V, Henry JP, Lallemand F, et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective If current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation* 2004; 109: 1674-9.
17. Peters KG, Kienzle MG. Severe cardiomyopathy due to chronic rapidly conducted atrial fibrillation: complete recovery after restoration of sinus rhythm. *Am J Med* 1988; 85: 242-4.
18. Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, Olshansky B. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation* 2004; 110: 247-52.
19. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1104-6.
20. Dyer AR, Persky V, Stamler J, Paul O, Shekelle RB, Berkson DM, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 736-49.
21. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489-94.
22. Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, Schieman G, Nicod P, Henning H, Ross J Jr. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65: 547-53.
23. Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANESI Epidemiologic follow-up study. *Am Heart J* 1991; 121: 172-7.
24. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148-54.
25. Hoes AW, Grobbee DE, Valkenburg HA, Lubsen J, Hofman A. Cardiovascular risk and all-cause mortality; a 12 year follow-up study in The Netherlands. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 285-92.
26. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993; 70: 49-55.
27. Aronow WS, Ahn C, Mercado AD, Epstein S. Association of average heart rate on 24-hour ambulatory electrocardiograms with incidence of new coronary events at 48-month follow-up in 1,311 patients (mean age 81 years) with heart disease and sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1175-6.
28. Mensink GB, Hoffmeister H. The relationship between resting heart rate and all-cause, cardiovascular and cancer mortality. *Eur Heart J* 1997; 18: 1404-10.
29. Greenland P, Daviglus ML, Dyer AR, Liu K, Huang CF, Goldberger JJ, Stamler J. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 853-62.
30. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33: 44-52.
31. Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med* 1999; 159: 585-92.
32. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999; 99: 1978-83.
33. Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, Froom P. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality. Eight year follow-up of 3527 male Israeli employees (the CORDIS Study). *Eur Heart J* 2000; 21: 116-24.
34. Reunanen A, Karjalainen J, Ristola P, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A. Heart rate and mortality. *J Intern Med* 2000; 247: 231-9.
35. Fujiura Y, Adachi H, Tsuruta M, Jacobs DR Jr, Hirai Y, Imaizumi T. Heart rate and mortality in a Japanese general population: an 18-year follow-up study. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 495-500.
36. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001; 37: 1256-61.
37. Menotti A, Mulder I, Nissinen A, Feskens E, Giampaoli S, Tervahauta M, Kromhout D. Cardiovascular risk factors and 10-year all-cause mortality in elderly European male populations; the FINE study. Finland, Italy, Netherlands, Elderly. *Eur Heart J* 2001; 22: 573-9.
38. Nilsson PM, Nilsson JA, Hedblad B, Berglund G. Sleep disturbance in association with elevated pulse rate for prediction of mortality—consequences of mental strain? *J Intern Med* 2001; 250: 521-9.
39. Seccareccia F, Pannozzo F, Dima F, Minoprio A, Menditto A, Lo Noce C, Giampaoli S. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS project. *Am J Public Health* 2001; 91: 1258-63.
40. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpiet CJ, Clement DL, et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2313-21.
41. Kado DM, Lui LY, Cummings SR; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Rapid resting heart rate: a simple and powerful predictor of osteoporotic fractures and mortality in older women. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 455-60.
42. Chang M, Havlik RJ, Corti MC, Chaves PH, Fried LP, Guralnik JM. Relation of heart rate at rest and mortality in the Women's Health and Aging Study. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1294-9.
43. Perk G, Stessman J, Ginsberg G, Bursztyjn M. Sex differences in the effect of heart rate on mortality in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1260-4.
44. Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Elliott P, Ueshima H. Resting heart rate and cause-specific death in a 16.5-year cohort study of the Japanese general population. *Am Heart J* 2004; 147: 1024-32.
45. Hozawa A, Ohkubo T, Kikuya M, Ugajin T, Yamaguchi J, Asayama K, et al. Prognostic value of home heart rate for cardiovascular mortality in the general population: the Ohasama study. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1005-10.
46. Diaz A, Bourassa MG, Guertin M-C, Tardif J-C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967-74.
47. King DE, Everett CJ, Mainous AG 3rd, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19: 796-800.
48. Goldberg RJ, Burchfiel CM, Benfante R, Chiu D, Reed DM, Yano K. Lifestyle and biologic factors associated with atherosclerotic disease in middle-aged men. 20-years findings from the Honolulu Heart Program. *Arch Intern Med* 1995; 155: 686-94.
49. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-71.
50. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Brit Med J* 1999; 318: 1730-7.
51. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1295-302.
52. Anon. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
53. Bristow MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 558-69.
54. Wallhaus TR, Taylor M, DeGrado TR, Russell DC, Stanko P, Nickles RJ, et al. Myocardial free fatty acid and glucose use after carvedilol treatment in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2001; 103: 2441-6.

55. Koch WJ, Rockman HA. Exploring the role of beta-adrenergic receptor kinase in cardiac disease using gene-targeted mice. *Trends Cardiovasc Med* 1999; 9: 77-81.
56. Reiken S, Wehrens XH, Vest JA, Barbone A, Klotz S, Mancini D, et al. Beta-blockers restore calcium release channel function and improve cardiac muscle performance in human heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2395-7.
57. Kaplan JR, Manuck SB, Adams MR, Weingand KW, Clarkson TB. Inhibition of coronary atherosclerosis by propranolol in behaviorally predisposed monkeys fed an atherogenic diet. *Circulation* 1987; 76: 1364-72.
58. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986; 57: F43-9.
59. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 334: 1659-67.
60. Vilaine JP, Thollon C, Villeneuve N, Peglion JL. Procortalan, a new selective If current inhibitor. *Eur Heart J* 2003; 5 Suppl G: 26-35.
61. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.
62. Tardif J-C, Berry C. From coronary artery disease to heart failure: potential benefits of ivabradine. *Eur Heart J* 2006; 8 Suppl D: 24-9.

---

Prispelo 2007-04-23, sprejeto 2007-08-07.