

Az emelkedett nyugalmi szívfrekvencia és a cardiovascularis halálozás kockázata

Borbola József

Az ókori orvoslás óta ismeretes, hogy a szív-működés a szervezet általános testi és lelki állapotának mércéje.

Az elmúlt évtizedekben világszerte végzett epidemiológiai vizsgálatok eredményei rávilágítottak arra, hogy az egyszerűen mérhető nyugalmi szívfrekvencia csökkentése előnyösen és direkt módon befolyásolja a cardiovascularis kockázatot. Ez a konzisztensen kedvező, nemtől, életkortól, etnikai hovatartozástól független kockázatcsökkentő hatás kimutatható nemcsak a tünetmentes átlaglakosságban, hanem hypertóniában, stabil coronariabetegségben, akut szívizominfarktusban, keringési elégtelenségben egyaránt. A tünetmentes átlagpopulációban elsősorban a korai coronariabetegség klinikai eseményeinek és a hirtelen szívhalál kockázatának a mérséklése révén fejt ki hatását. A vizsgálati adatok egyértelműen arra utalnak, hogy a nyugalmi szívfrekvencia csökkentése fizikai tréning vagy gyógyszeres kezelés révén javítja a cardiovascularis túlélést, csökkenti az össz- és a cardiovascularis halálozást. Olyan gyógyszereknek, úgynevezett sinuscsomó-modulátoroknak (I_f -csatorna-gátlók) az alkalmazása körvonalazódik a modern cardiovascularis farmakoterápiában, amelyek szelektíven csökkentik a szívfrekvenciát a sinuscsomó pacemaker-aktivitására kifejtett direkt hatásuk révén.

szívfrekvencia, átlagpopuláció, hypertonia, akut szívizominfarktus, keringési elégtelenség

ELEVATED RESTING HEART RATE AND THE RISK OF CARDIOVASCULAR MORTALITY

In ancient times medical practitioners already knew that heart rate is a measure of the general condition of the soul and body. Worldwide epidemiologic studies in the past decades indicated that decreased resting heart rate, a parameter that can be simply measured, has a favourable direct effect on cardiovascular risk. This consistent beneficial risk-reducing effect can be clearly shown in the asymptomatic general population as well as in patients with hypertension, stable coronary artery disease, acute myocardial infarction and congestive heart failure irrespective of gender, age or ethnic origin. In the asymptomatic general population this beneficial effect is mainly due to reduced early coronary artery disease events and diminished risk of sudden cardiac death. Population studies have clearly shown that decreasing resting heart rate – either by physical exercise or medical treatment – improves cardiovascular survival, and decreases the overall and cardiovascular mortality. It seems reasonable to conclude that in modern pharmacotherapy of cardiovascular disease the use of selective heart rate lowering drugs that directly act on the pacemaker activity of the sinus node (I_f -channel blockers) are warranted.

heart rate, general population, hypertension, acute myocardial infarction, congestive heart failure

dr. Borbola József (levelezési cím/correspondence): Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet/
Gottsegen György Hungarian Institute of Cardiology;
H-1450 Budapest, Pf. 88. E-mail: borbola@kardio.hu

Érkezett: 2006. november 6. Elfogadva: 2006. november 28.

Az egyszerű pulzustapintással történő szívfrekvencia-mérés évezredek óta az egyik leggyakoribb tevékenység a mindennapos orvosi gyakorlatban. Az ókori Ebers-papiruszból kiderült: az egyiptomi orvosok már ismerték, hogy a szív működés a szervezet általános lelki és testi állapotának a mércéje (1). Ennek ellenére csak az utóbbi évtizedek epidemiológiai vizsgálatai hívták fel a figyelmet a nyugalmi pulzusszám és a várható élettartam közötti összefüggésre (2–5). Ezek a vizsgálati adatok arra utalnak, hogy a lassúbb nyugalmi pulzusszám előnyös a hosszabb élettartam, a túlélés növelése szempontjából. Az állatvilágból is ismeretes, hogy azok az emlős állatfajok élnek hosszú életet, amelyeknek szívfrekvenciája alacsony, vagyis fordított, egyenes arányú összefüggés mutatható ki a nyugalmi pulzusszám és a várható élettartam között. Ezen összefüggés alól egyedül a Homo sapiens számít kivételnek, mert az átlagos várható élettartama (80 év) több, mint amit a 70 ütés/perc átlagos nyugalmi pulzusszámmal számíthatnánk (amely körülbelül 25–30 év lenne) (2–7). Nasz lady megállapította, hogy az emlősök testsúlyának köbgyöke fordítva arányos pulzusszámukkal (8). Ennek alapján egy 65 kg súlyú ember átlagos pulzusszáma 75/percnek adódik.

Mértékadó kardiológiai tankönyvek (9) a humán nyugalmi, normális (referens) szívfrekvenciát 60–100 ütés/percként definiálják. A szívfrekvencia függ a testtömegtől, a testhőmérséklettől, az életkortól, a nemtől, a napszaktól és az edzettségtől. Érdekes, hogy az úgynevezett intrinsic sinusfrekvencia 110/min körül van a szimpatikus és a vagusrendszer intravenás blo-

kádja után (9). A szívfrekvencia ütemét, gyorsaságát a sinuscsomó pacemakersejtjei (az úgynevezett I_F-csatornák működése) szabályozzák, amelyek autonóm és neurohumoralis beidegzés alatt állnak (10). Bár a tankönyvek az optimális szívfrekvenciaszámot nem adják meg, az ismertetésre kerülő adatok alapján bizonyos, hogy a normális nyugalmi pulzusszám a kevesebb mint 80 ütés/perc tartományban van felnőttkorban. Számítások szerint a nyugalmi pulzusszám 60/perc körül tartása a várható élettartamot 80 évről 93 évre emelné (4–7). A gyorsabb szívfrekvencia az aránytalan autonóm beidegzés jele lehet, amikor a veszélyes szimpatikus tónusfokozódás elnyomja a protektív paraszimpatikus hatásokat. Sinustachycardia észlelhető – többek között – azoknál is, akik edzetlenek, elhízottak, dohányoznak, metabolikus szindrómájuk, diabetesük vagy más betegségük (például anaemia, hyperthyreosis) van. Amikor a szív teljesítőképessége és a perifériás ellenállás között eltérés alakul ki (például terhelés, patológiás állapotok: tüdőembolia, szívizominfarktus stb.), a szervezet tachycardiával válaszol (8).

Az elmúlt évtizedekben végzett nagyszámú populációs, epidemiológiai és klinikai vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a lassúbb nyugalmi szívfrekvencia hosszabb élettartammal jár együtt nemcsak a tünetmentes átlaglakosságban és az idősebb életkorúaknál, hanem bizonyos betegcsoportokban (hypertonia, koszorúér-betegség, posztinfarktusos állapotok, keringési elégtelenség) is. Ezenfelül a lassúbb nyugalmi szívfrekvencia révén bizonyos kardiológiai veszélyállapotokra (például plakkruptura) való hajlam is mérsékelhető.

1. TÁBLÁZAT

Epidemiológiai vizsgálatok (1948–2006) a szívfrekvencia mint cardiovascularis rizikófaktor szerepének megítélésére az átlaglakosságban

Epidemiológiai vizsgálat	Kezdet	Résztevők száma	Nem	Életkor (év)	Utánkövetés (év)
Chicago Western Electric (11)	1957	1 899	férfi	40–55	17
Chicago Peoples Gas (11)	1958	1 233	férfi	40–59	15
Chicago HA Detection (11)	1973	5 784	férfi	45–69	5
Framingham Heart Study (12, 13)	1948	5 070	férfi, nő	35–94	36
MPP Trial Goteborg (14)	1970	10 004	férfi	45–55	12
National Health Examination (15)	1959–1962	6 672	férfi, nő	18–79	26
NHANES-I (16)	1971–1975	5 595	férfi, nő	25–74	10
British Regional Heart (17)	1984	7 735	férfi	40–59	8
Robert Koch Inst. Berlin (18)	1984	4 756	férfi, nő	40–80	12
Chicago HA Detection (19)	1970	33 781	férfi	18–79	22
IPC in France (20)	1974	19 386	férfi, nő	40–69	20
Israel Male industr. (21)	1991	3 527	férfi		8
Finnish PHI Helsinki (22)	1991	10 717		30–59	23
MATISSE Italy (23)	1984	2 533	férfi	40–69	17
Japan Gen. Population (24)	1983	573	férfi	40–64	18
Paris Prospective (25)	1967–1972	4 783	férfi	42–53	20
Összesített adatok	1948–1991	124 049	férfi, nő	18–80	5–36

Ezen összefoglaló célja a nyugalmi szívfrekvencia és a cardiovascularis halálozás kockázata közötti kapcsolatok ismertetése.

A szívfrekvencia prognosztikai szerepe

Tünetmentes átlagpopuláció

A világ szinte minden részéről számos epidemiológiai vizsgálatban beszámoltak arról, hogy az emelkedett nyugalmi szívfrekvencia előre jelzi elsősorban a coronariabetegség kialakulásával járó klinikai eseményeket, növeli az össz- és a cardiovascularis mortalitást tünetmentes egyéneknél. A fontosabb, nagyobb vizsgálatok (11–26) főbb adatai az 1. táblázatban olvashatók. Ezekbe a vizsgálatokba több mint 124 000 férfit és nőt (életkor: 18–80 év) vontak be, akik a vizsgálat kezdetén nem szenvedtek cardiovascularis betegségtől.

A legkorábbi és a leghosszabb utánkövetéssel járó Framingham Heart Study (12, 13) 1948-ban kezdődött, ennek során 5070, 35–94 év közötti, tünetmentes férfit és nőt vontak be a vizsgálatba. Kétévente számos paramétert, köztük nyugalmi EKG-t is regisztráltak. A 30 éves utánkövetés során 1876 egyén halt meg, közülük 894 cardiovascularis betegség következtében. Az összhálózás, a cardiovascularis és a coronariabetegség mortalitása mindkét nemben progresszíven növekedett a megelőző két évben talált nyugalmi szívfrekvencia-emelkedéssel párhuzamosan. A nyugalmi pulzusszám független cardiovascularis rizikótényezőnek bizonyult a hirtelen halál vonatkozásában is. Az összefüggés erősen szignifikáns volt ($p < 0,01$); a férfiaknál magasabb halálzási arányt mutattak ki, mint a nőknél.

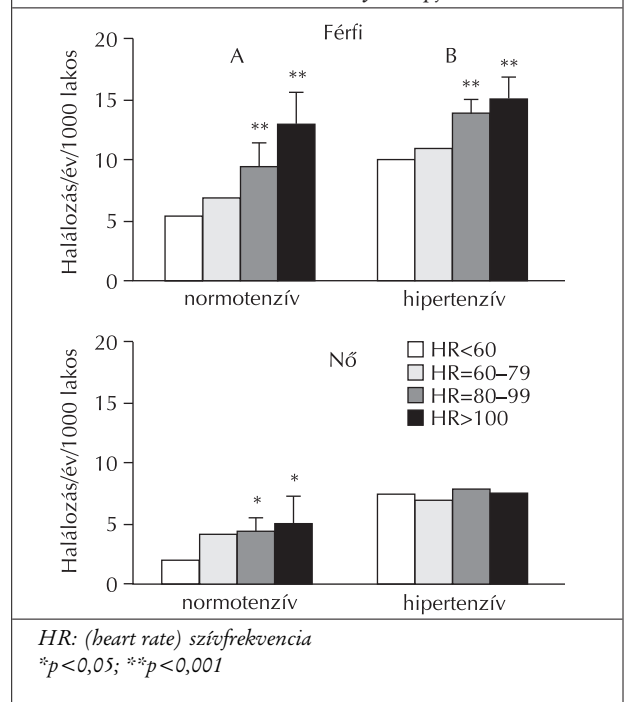
Kritikus pulzusszámot a vizsgálat nem jelölt meg. Az emelkedett nyugalmi szívfrekvencia és a hirtelen halál incidenciája közti összefüggést a normotenzív, tünetmentes átlaglakosságban a Framingham vizsgálat adatai alapján az 1. ábra mutatja (1. ábra A része).

Dyer és munkatársai (11) az elsők között kezdték vizsgálni a szívfrekvencia és a túlélés közötti összefüggést chicagói ipari dolgozó, középkorú, fehér férfiak három különböző munkahelyen (gáz-, elektromos, illetve könnyűiparban) dolgozó csoportjában, 5–17 éves utánkövetéssel. Azt találták, hogy mind

a cardiovascularis, mind pedig a nem cardiovascularis okból bekövetkező halálozás fokozódott emelkedett nyugalmi szívfrekvencia esetén. Ezenfelül a pulzusszám más rizikótényezőktől független előrejelzőnek bizonyult az összmortalitás vonatkozásában a három csoport közül kettőben. A NHANES-I epidemiológiai utánkövetés vizsgálatban Gillum és munkatársai (16) összefüggést találtak a szívfrekvencia, valamint az ischaemiás szívbetegség okozta cardialis és nem

1. ÁBRA

A nyugalmi szívfrekvencia és a hirtelen halál közti összefüggés férfiakban és nőkben normotenzív (A) és hipertenzív (B) populációban a Framingham vizsgálat 26 éves utánkövetéses tanulmánya alapján



cardialis halálozási kockázat között, más rizikófaktorok korrekciója után is. A >84 vs. <74 /perc nyugalmi pulzusszám alapján a cardiovascularis halálozás relatív kockázata fehér férfiaknál 1,44 (95% CI: 1,08–1,92), fekete férfiaknál 1,52 (95% CI: 0,89–1,76), fekete nőknél pedig igen magasnak, 3,03-nak (95% CI: 1,46–6,28) bizonyult (13).

Hasonló eredményekről számoltak be az európai országok lakosságát vizsgáló centrumok is. A 10 004 férfit vizsgáló svéd tanulmányban (14) szoros összefüggést mutattak ki a cardiovascularis mortalitás kockázata és az emelkedett szívfrekvencia között. Egy nagy populációt (19 386 személy) vizsgáló francia tanulmányban (20) a 40–69 év közötti férfiak esetében azt találták a több mint 20 éves utánkövetés során, hogy a cardiovascularis mortalitás kockázata fokozatosan növekedett az emelkedő nyugalmi szívfrekvenciával párhuzamosan: szívfrekvencia 60–80/perc között: RR=1,35 (95% CI 1,01–1,80); 81–100/perc esetén: 1,44 (95% CI: 1,04–2,00); >100 /percnél: 2,18 (95% CI: 1,37–3,47), a 60/perc alatti pulzusszámú férfiakhoz viszonyítva (2. ábra). Érdekes, hogy nőknél a szívfrekvencia – ebben a vizsgálatban – nem befolyásolta a cardiovascularis mortalitást, míg a nem cardiovascularis halálozásnak szignifikáns előrejelzője volt mindkét nemben. Az olasz MATISSE vizsgálatban (23) szintén tesztelték a szívfrekvencia szerepét a mortalitás előrejelzésében 2533 középkorú, alacsony rizikójú férfi esetében. A 4–17 éves utánkövetés alatt 393 férfi hunyt el. Az életkorra korrigált összhálózás [minden egyes pulzustartományban a szívfrekvencia emelkedésére számított RR 1,52 (95% CI: 1,29–

Az egyszerűen mérhető nyugalmi szívfrekvencia csökkentése előnyösen és direkt módon befolyásolja a cardiovascularis kockázatot.

1,79) volt], a cardiovascularis halálozás (RR: 1,65; 95% CI: 1,26–2,10) és a nem cardiovascularis halálozás (RR: 1,47; 95% CI: 1,19–1,80) egyaránt jelentősen növekedett az emelkedő szívfrekvencia-értékeknek megfelelően.

Egy japán epidemiológiai vizsgálatban (573 férfi, életkor 40–64 év, utánkövetés 18 év) *Fujimura* és munkatársai (24) azt találták, hogy az EKG-n mért nyugalmi szívfrekvencia volt az összhálózás legerősebb prediktora az életkorra történt korrekció után. A mortalitás 14,3%-nak bizonyult azoknál, akiknél a nyugalmi szívfrekvencia <60/perc volt, míg a ≥90/perc pulzusszámú férfiak csoportjában több mint a duplája (38,2%). Folyamatos modell alkalmazva a <70/min-től a >90/min között találtak folyamatosan növekvő rizikóemelkedést ($p < 0,01$).

Végezetül számos érdekes eredménnyel zárult a Paris Prospective Study (25, 26) a szívfrekvencia vonatkozásában is. *Jouven* és munkatársai 2005-ben közzölték (26) terheléses EKG-vizsgálataik (5713 tünetmentes, dolgozó férfi, életkor: 42–53 év, utánkövetés 23 év) eredményeit. Azt találták, hogy ha a nyugalmi szívfrekvencia több volt, mint 75/perc, akkor jelentősen növekedett az összmortalitás (korrigált rizikó: 1,89; 95% CI: 1,60–2,24), valamint az akut szívizominfarktus kapcsán bekövetkező hirtelen halál kockázata (RR: 3,46; 95% CI: 1,60–7,44). Ugyanez a munkacsoport 2006-ban arról számolt be (23), hogy szoros összefüggést találtak (4783 francia férfi, életkor: 42–53 év, utánkövetés 20 év) nemcsak a nyugalmi szívfrekvencia, hanem annak öt éven át megfigyelt, évenkénti emelkedő tendenciájú változásai (2. táblázat) és a halálozás kockázata között. Mindkét paraméter független kockázati tényezőnek bizonyult ebben a tünetmentes, átlag férfipopulációban.

Az előzőekben felsorolt adatok alapján a következő, meggyőző bizonyítékok állnak rendelkezésre a nyugalmi szívfrekvencia mint cardiovascularis rizikófaktor szerepére a tünetmentes átlagpopulációban (2–7, 11–26):

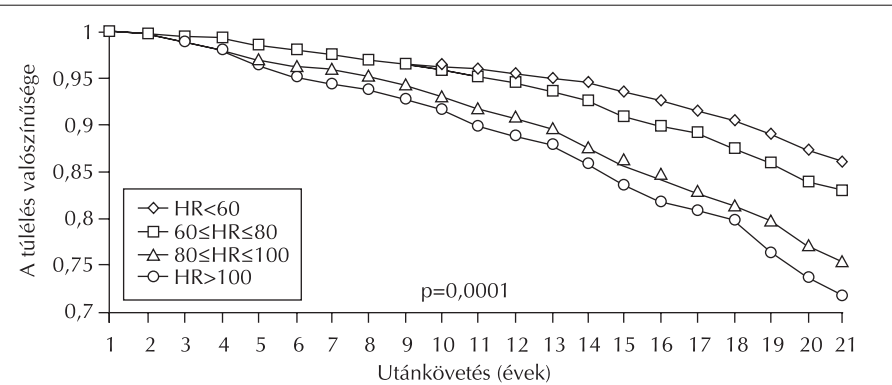
- Emelkedett nyugalmi szívfrekvencia esetén nemtől, életkortól, etnikai származástól függetlenül fokozódik az összhálózás és a cardiovascularis halálozás kockázata, amely túlnyomóan coronariabetegség következménye.

- Amennyiben a nyugalmi szívfrekvencia 90–99/perc között van, a halálozási kockázat háromszorosára emelkedik a 60/perc alatti pulzusszámhoz viszonyítva (2, 14).

- Jelentős és konzisztens az összefüggés a szívfrekvencia és a hirtelen halál között, amely kifejezettebb férfiak esetében, mint nőknél. (Férfiaknál öt-hatszor, nőknél pedig kétszer nagyobb a hirtelen halál rizikója 88 vagy 99/perc pulzusszám esetén, a 65-60/perc alatiakhoz viszonyítva). Középkorú férfiaknál 75/perc nyugalmi pulzusszám esetén az akut szívizom-infark-

2. ÁBRA

Francia tünetmentes egyének nagy populációjának hosszú időtartamú túlélése a nyugalmi szívfrekvencia alapján (5). Jól megfigyelhető, hogy magasabb nyugalmi szívfrekvencia mellett (>80/perc) a túlélés jelentősen csökken már a harmadik évtől a lassúbb nyugalmi pulzusszámú csoportokhoz képest



HR: (heart rate) nyugalmi szívfrekvencia a vizsgálatba való belépéskor

tussal kapcsolatos hirtelen halál esélye 3,5-szeresre növekszik (2–4, 11–26).

- A magas nyugalmi szívfrekvencia a fokozott mortalitás önálló, jelentős kockázati tényezője az ismert rizikófaktorokkal történő korrekció után is (2–6, 11–26).

- Mivel a magas nyugalmi pulzusszám az átlaglakosságban előhírnöke lehet a hypertóniának, a korai coronariabetegségnek, a hirtelen halálnak (2–6, 11–26), ésszerűnek látszik az a javaslat, hogy a tachycardia, tankönyvekben leírt 100/min felső határértékét 85/min-re [Paris Prospective Study I (26) szerint 75/min-re] csökkentsük. A tartósan 60/min vagy az alatti nyugalmi pulzusszám folyamatos előnyt biztosít a mortalitás és a morbiditás vonatkozásában (2–4).

Hypertonia

Gillman és munkatársai (27) 4530 hypertóniás személyt (RR >140/>90 Hgmm, életkor: 35–74 év, utánkövetés: 36 év) tanulmányoztak a Framingham vizsgálat keretében. Kimutatták, hogy a szívfrekvencia magasabb nyugalmi értéke (≥85/min) mellett jelentősen fokozódott az össz- és a cardiovascularis halálozás (1. ábra B rész). Az utánkövetés során, akinél a nyugalmi pulzusszám-emelkedés meghaladta a 40/perc értéket, megduplázódott az összmortalitás. Ezek az adatok arra is felhívják a figyelmet, hogy a vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelésnek szívfrekvencia-csökkentő szert is kellene tartalmaznia. *Singh* 43 371 hypertóniás személy vizsgálati adatait magában foglaló nyolc tanulmányt elemezve megerősítette, hogy a magasabb nyugalmi pulzusszám önálló és független előrejelzője a fokozott össz- és cardiovascularis halálozásnak nemcsak a normotenzív populációban, hanem a hypertóniás személyeknél is (2–4).

2. TÁBLÁZAT

A nyugalmi szívfrekvencia és az ebben bekövetkezett változás (az öt éves utánkövetéskor) hatása a hosszú távú túlélésre (25) a korrigált Cox-modell alapján (RR és 95% CI), különböző pulzusszámtartományokban

Nyugalmi szívfrekvencia	Csökkenés (>8 ütés/perc)	Kis változás (-8, +8 ütés/perc)	Nagy változás (>8 ütés/perc)
<66/perc	0,85 (0,40–1,82)	0,82 (0,68–0,99)	0,88 (0,68–1,15)
66–75/perc	1,08 (0,81–1,44)	1	1,52 (1,14–2,03)
>75/perc	1,10 (0,86–1,40)	1,53 (1,23–1,90)	2,62 (1,86–3,68)

Palatini és munkatársai (28) a Syst-Eur vizsgálat keretén belül idős, szisztolés hypertóniában szenvedő személyek esetében tanulmányozták a szívfrekvencia prediktív értékét. Azt találták, hogy mindkét nemben a 74/perc feletti nyugalmi pulzusszám az összhalálozás növekedésével járt együtt.

Időskor

Az emelkedett nyugalmi szívfrekvencia kockázatnövelő hatását időskorban szintén megerősítették. *Aronow* és munkatársai (29) arról számoltak be, hogy 1311 idős (életkor: 60–100 év, átlagéletkor: 81 év) ember

utánkövetése során a növekvő életkor és az átlagos szívfrekvencia (Holter-vizsgálat alapján) független rizikófaktornak számítanak az új coronariaesemény bekövetkezése szempontjából. A szívfrekvencia 5 ütés/perccel való emelkedése 14%-kal növelte az új coronariaesemény kockázatát.

Hasonló adatokról számoltak be *Palatini* és munkatársai (30) a CASTEL tanulmány kapcsán. A vizsgálat fő célja a nyugalmi szívfrekvencia független szerepének tanulmányozása volt 1938 idős férfi és nő bevonásával (átlagéletkor: 65 év felett). Az ismert kockázati tényezőkkal való korrekció után azt találták, hogy a cardiovascularis rizikó a szívfrekvencia-tartomány felső egynegyedében 1,38 (95% CI: 0,94–2,03) volt, míg az alsó egynegyedben jelentősen alacsonyabbnak (0,82; 95% CI: 0,52–1,28) bizonyult. A szívfrekvenciát igen jelentős, független, sok más rizikófaktornál erősebb rizikófaktornak vélelményezték.

nyabbnak (0,82; 95% CI: 0,52–1,28) bizonyult. A szívfrekvenciát igen jelentős, független, sok más rizikófaktornál erősebb rizikófaktornak vélelményezték.

Stabil coronariabetegség

Diaz és munkatársai (31) 2005-ben közölték azokat a hiányzó adatokat, amelyek a nyugalmi szívfrekvencia hosszú időtartamú prognosztikai szerepére vonatkoznak a gyanított vagy igazolt stabil koszorúérbetegekben. Ehhez a CASS (Coronary Artery Surgery Study) regiszter közel 25 000 betegének az átlagosan 14,7 éves utánkövetése so-

rán nyert eredményeit használták fel. Ezek szerint mind az össz-, mind pedig a cardiovascularis halálozás és a cardiovascularis okból történő rehospitalizációk száma is jelentősen emelkedett ($p < 0,0001$) a magas nyugalmi szívfrekvencia mellett. Azoknak a betegeknek a körében, akiknek a nyugalmi pulzusszáma ≥ 83 /perc volt, 32%-kal emelkedett az össz-, 31%-kal a cardiovascularis halálozás, 14%-kal pedig a rehospitalizációs igény azokhoz képest, akiknek a nyugalmi szívfrekvenciája

alacsony (≤ 62 /perc) volt. Ez a fokozott kockázat mindkét nemben fennállt, és független volt a béta-blokkoló szimpatikus aktivitásra gyakorolt terápiai hatásától.

Korábbi vizsgálatok már felfedték, hogy a szívfrekvencia és a koronarográfiánál talált atherosclerosis súlyossága és progressziója között jelentős kapcsolat mutatható ki olyan férfiak esetében, akiknél fiatal életkorban alakult ki szívizominfarktus (31). Állatkísérletes adatok szerint (31) a szívfrekvencia csökkentése majmoknál késleltette a coronaria-atherosclerosis progresszióját. Azokban a majmokban pedig, amelyekben a sinuscsomó ablatiójával alacsony pulzusszámot hoztak létre, megfigyelték, hogy sokkal kisebb mértékben alakult ki koszorúér-atherosclerosis, mint magasabb szívfrekvenciájú társaikban (31). Arról is beszámoltak, hogy 80/perc feletti nyugalmi szívfrekvencia mellett fokozott a koszorúérplakk-ruptura veszélye (31). A szívfrekvencia, a cardiovascularis pulzatilis stressz részeként valószínűleg közvetlen hatást fejt ki a cardiovascularis rendszerre. *Harm* és munkatársai 2006-ban közölték azt a klinikai megfigyelést (32), miszerint érműtétet követően magasabb pulzusszám mellett nagyobb a troponinkirámlás, valamint a monitorozás során észlelt szívizom-ischaemia mértéke is.

Akut szívizominfarktus

A magas nyugalmi szívfrekvencia (> 100 /min) jól ismert halálozási kockázatot fokozó, ominózus klinikai jel az akut myocardialis infarctus (AMI) korai szakában. Újabb adatok szerint a felvételi, illetve elbocsátási magas pulzusszám is fokozott, hosszan tartó kockázattal jár. *Camm* és *Tendera* könyvükben több szerző erre vonatkozó kutatási eredményeit ismertetik (33):

– A thrombolysist megelőző időben *Hjalmarson* és munkatársai 11 807 akut myocardialis infarctusos beteg vizsgálatára során kimutatták, hogy mind a kórházi, mind pedig a posthospitalis mortalitás fokozott, ha a felvételi pulzusszám magas. Az egyéves utánkövetés kapcsán azt találták, hogy ha a felvételi pulzusszám kevesebb mint 60/min, a mortalitás 15%, viszont 90/min szívfrekvencia esetén ez az érték a duplájára nőtt, és 100/perc felvételi pulzusszám észlelése esetén még tovább fokozódott (45%). Hasonló adatokról számoltak be *Disegni* és munkatársai a SPRINT-2 vizsgálatban. A kórházi halálozás 5,2% volt < 70 /min szív-

frekvencia esetén, 9,5%-ra emelkedett 70–89/min szívfrekvencia esetén, míg ≥ 90 /min esetén a halálozás 15,1%-nak bizonyult ($p < 0,01$). A posthospitális halálozás az egyéves utánkövetésnél 4,3%, 8,7%, illetve 11,8% volt az említett szívfrekvencia-tartományokban.

– A thrombolysis bevezetése óta is megerősítették a szívfrekvencia prognosztikai jelentőségét AMI-ban. *Zuanetti* és munkatársai a GISSI-2 vizsgálat keretében 8915 AMI-s betegnek a szívfrekvenciáját mérték meg az EKG-n a kórházi felvételtől és elbocsátásig. Ebben a vizsgálatban a kórházi halálozás progresszíven emelkedett, párhuzamosan a növekvő nyugalmi szívfrekvenciával (< 60 /min: 7,1%; > 100 /min: 23,4%). A 100 feletti pulzusszám független előrejelzőnek bizonyult a kórházi mortalitás vonatkozásában (RR: 2,24; 95% CI 1,76–2,85), valamint multivariáns analízis kapcsán a hat hónapos mortalitás legerősebb prediktornak bizonyult (RR 4,54; 95% CI 2,21–9,30). Hasonló eredményt találtak *Lee* és munkatársai is a 41 021 beteget bevonó GUSTO-I vizsgálat során: a magas nyugalmi pulzusszámot multivariáns analízisben független ($p < 0,0001$) prediktornak találták.

– A primer percutan coronariaintervenciók (PCI) korszakában is megőrizte jelentős prognosztikai szerepét a nyugalmi pulzusszám. *Steffenino* és munkatársai vizsgálták a szívfrekvencia szerepét 2227 magas rizikójú, akut myocardialis infarctusos betegben. Primer PCI-t 721, szisztémás thrombolysist 1090 betegnél végeztek, illetve 416 beteg nem kapott reperfüziós kezelést. Multivariáns analízis alapján a magas szívfrekvencia független prediktornak bizonyult a klinikai végpontok (halál, nem fatális reinfarktusz és stroke) vizsgálatkor. Ezeket az eredményeket megerősítették *Mauss* és munkatársai (5) is, akik az elbocsátásig mért nyugalmi szívfrekvencia prediktív értékét tanulmányozták primer PCI-vel vagy thrombolysissel kezelt 432, AMI-t túlélő betegben. Eredményeik szerint a nyugalmi EKG-n tapasztalható ≥ 75 /perc szívfrekvencia 2,17-ra emelte a halálozás rizikóját (95% CI: 1,2–3,7; $p = 0,005$).

Keringési elégtelenség

A nyugalmi szívfrekvencia és klinikai kimenetel közötti összefüggést számos vizsgálat (5, 34–36) megerősítette keringési elégtelenségben is.

A CIBIS-II vizsgálatban – amely a bisoprolol hatását tanulmányozta NYHA III-IV. csoportba tartozó, csökkent bal kamrai szisztolés funkcióval rendelkező ($EF \leq 35\%$) betegekben – multivariáns analízissel igazolták, hogy a vizsgálat indításakor mért szívfrekvencia szignifikáns és más klinikai tényezőktől, béta-blokkoló kezeléstől független előrejelzője volt a halálozásnak (34). Ebben a vizsgálat sorozatban *Lechat* és munkatársai (35) azt is kimutatták, hogy 1 ütés/perc nyugalmi pulzusszám-növekedés 1,5%-kal növeli a halálozás kockázatát ($p = 0,0012$). Ez 20 ütés/perc nyugalmi szívfrekvencia-emelkedés esetén 30%-os mortalitásnövekedésnek felel meg. Amennyiben két hónapon belül

1 ütés/perccel sikerült a nyugalmi szívfrekvenciát csökkenteni, akkor 2%-kal csökkent a mortalitás ($p = 0,0049$), és ez a változás független volt a béta-blokkoló szedésétől. A legjobb prognózist azoknál a betegeknél érték el, akiknek a kiindulási nyugalmi pulzusszámuk alacsony volt, illetve akiknél a legnagyobb mértékű csökkenést sikerült elérni két hónapon belül. Az egyértelműen kedvező terápiás hatás lehetséges magyarázata a tanulmány szerzői szerint az, hogy az ischaemiacsökkentés következtében javult a bal kamra szisztolés funkciója.

Hasonló összefüggést mutatott ki a megnövekedett nyugalmi szívfrekvencia és a kedvezőtlen klinikai kimenetel között a MERIT-HF vizsgálat (36) is, amely a tartós metoprololszedés hatását tanulmányozta NYHA II-IV. osztályba tartozó, csökkent balkamra-funkciós ($EF < 40\%$) betegekben. Egy ehhez tartozó alcsoport-analízis arra utalt, hogy az utánkövetés során a klinikai események kockázata azonos volt, ha a betegek nyugalmi pulzusszáma 90/perc alatt volt, de jelentősen emelkedett a szívfrekvencia növekedésével párhuzamosan (36).

A tartós béta-blokkolók keringési elégtelenségre kifejtett hatását tanulmányozó nagy, mortalitási vizsgálatok (MERIT-HF, CIBIS-II, COPERNICUS, BEST) meggyőzően és egyértelműen mutatták, hogy a szívfrekvenciát csökkentő szerek jelentősen javítják az egyéves halálozási rátát (5, 34–36).

Változások a nyugalmi szívfrekvencia megítélésében

A nyugalmi pulzusszámban bekövetkező változások irányát a belfasti Queen Egyetem első éves hallgatóinak kötelező orvosi vizsgálata kapcsán tanulmányozták az 1949 és 2004 közötti időszakban (37). Arról számoltak be, hogy a nyugalmi szívfrekvencia az 1980-as évek közepéig csökkent, majd azt követően folyamatosan emelkedő tendenciát mutatott. Ez megfigyelhető volt mindkét nemben, dohányzástól függetlenül, normális testsúly esetén és elhízottakban is. A fizikailag aktív és edzett fiatal férfiaknál és nőknél azonban a szívfrekvencia stabil maradt és alacsonyabb volt, mint inaktív társaik esetében. A nyugalmi pulzusszám utóbbi évtizedekben megfigyelt emelkedéséből az epidemiológusok arra következtetnek, hogy a jelenlegi kedvező cardiovascularis mortalitási tendencia valószínűleg nem lesz tovább tartható. Emellett felhívták a figyelmet a fizikai edzettség, fitness fontosságára a cardiovascularis egészség fenntartásában. Javasolják, hogy a nyugalmi szívfrekvencia mérését vegyék be a populációs vizsgálatok eszköztárába, mint a cardiovascularis egészség monitorozásának egyszerű eszközét. Aggodalmasnak tartják az emelkedő irányú nyugalmi szívfrekvencia-változást, amely más vizsgálati eredményekkel együtt a cardiovascularis betegség kockázatának romlására utal korunk fiataljai esetében (37).

A 75-80/percnél magasabb nyugalmi szívfrekvencia független rizikófaktor.

Összegzés

Összefoglalva megállapítható, hogy a nyugalmi szívfrekvencia egyszerű csökkentésének előnyös direkt hatásai vannak nemcsak a tünetmentes átlaglakosságban – elsősorban a korai coronariabetegség klinikai eseményeinek, illetve a hirtelen halál kockázatának mérséklése révén –, hanem ez a konzisztens, torzítatlanul kedvező, más kockázati tényezőktől független hatás kimutatható az idősebb korosztályban, hipertóniás betegekben, stabil coronariabetegségben, akut szívizominfarktusból és keringési elégtelenségben szenvedőknél egyaránt. Több szakértő (2–5, 24–26, 31–32, 38, 39) szerint a 75-80/percnél magasabb nyugalmi szívfrekvencia független rizikófaktor. A pulzusszám e szint alá

csökkentése hipertóniás vagy más magas rizikójú betegekben hozzájárulhat a cardiovascularis prevencióhoz. Ezek alapján olyan gyógyszerek alkalmazása látszik szükségesnek a mai modern cardiovascularis farmakoterápiában, amelyek szelektíve csak a szívfrekvenciát csökkentik a sinuscsomó pacemakeraktivitására (I_f -áram) kifejtett direkt hatásuk révén (úgynevezett I_f -csatorna-gátlók) (4, 6, 40–43). A jelenleg is folyó BEAUTIFUL és a közeljövőben induló SHIFT vizsgálat eredményei újabb adatokat fognak szolgáltatni ezen kecsgetető terápiás lehetőségéről, az úgynevezett sinuscsomó-modulátor ivabradinnak a koszorúér-betegséghez társuló bal kamrai szisztolés diszfunkcióra, illetve keringési elégtelenségre kifejtett klinikai hatásairól (39, 42, 43).

IRODALOM

- Lozsádi K. De Corde. Budapest: Medicina Rt.; 2004.
- Singh BN. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact on reduced heart rate. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 2001;6(4):313-31.
- Singh BN. Increased heart rate as a risk factor for cardiovascular disorder. *Eur Heart J* 2003;5(SupplG):G3-G9.
- Ferrari R. Prognostic benefits of heart rate reduction in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2003;5(SupplG):G10-14.
- Lanza GA, Fox K, Crea F. Heart rate: a risk factor for cardiac disease and outcomes. In: *Camm AJ, Tendera M* (editors). Heart rate slowing by I_f current inhibition. Basel: Karger; 2006. p. 1-16.
- Ferrari R, Campo G, Gandini E, et al. Specific and selective I_f inhibition: expected clinical benefits from pure heart rate reduction in coronary patients. *Eur Heart J* 2005;7(SupplH):H16-H21.
- Levine HJ. Resting heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1104-6.
- Naszlady A. A cardiovascularis rendszer és az emberi test kiterjedésének szabályszerűségeiről. *Card Hung* 1997;26:14-20.
- Kappenberger L, Linde C, Toff WD. Bradycardia. In: *Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW* (editors). The ESC textbook of cardiovascular medicine. Oxford: Blackwell Publ; 2006. p. 807-29.
- DiFrancesco D. I_f inhibition: a novel mechanism of action. *Eur Heart J* 2003;5(SupplG):G19-G25.
- Dyer AR, Persky V, Stamler J, 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.
- Kannel W, Wilson P, Blairst S. Epidemiologic assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease. *Am Heart J* 1985;109:876-85.
- Kannel WB, Kannel C, Pattenberger R, et al. Heart rate and cardiovascular mortality. The Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489-94.
- Wilhelmsen L, Borglund G, Elmfeld D, et al. The multifactor primary prevention trial in Göteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1986;7:279-88.
- Gillum R. The epidemiology of resting heart rate in a national sample of men and women: association with hypertension, coronary heart disease, blood pressure and other cardiovascular risk factors. *Am Heart J* 1988;116:163-74.
- Gillum RF, Makuc D, Feldman I. Pulse rate, coronary heart disease, and death. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J* 1991;121:172-7.
- Shaper AG, et al. Heart rate, ischemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Brit Heart J* 1993;70:49-55.
- Mensink GB, Hoffmeister H. The relationship between resting heart rate and all-cause, cardiovascular and cancer mortality. *Eur Heart J* 1997;18:1404-10.
- Greenland P, et al. 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.
- Benetos A. Influence of heart rate on mortality in a French population. *Hypertension* 1999;33:44-52.
- Kristal-Bonch E, Silber H, Harari G, et al. 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.
- Reunaneu A, et al. Heart rate and mortality. *J Intern Med* 2000;247:231-9.
- Seccareccia F, Pannoza F, Dima F, et al. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS project. *Am J Public Health* 2001;91:1258-63.
- Fujimura Y. Heart rate and mortality in a Japanese general population. An 18-year follow-up study. *J Clin Epidemiol* 2001;54:495-500.
- Jouven X, et al. Resting heart rate and its changes over years as a risk factor for mortality in general population: the Paris Prospective Study I. *Eur Heart J* 2003;27(abstr suppl):303.
- Jouven X, et al. Heart rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *New Engl J Med* 2005;352:1951-8.
- Gillman M, Kannel W, Belanger A, et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension. The Framingham Study. *Am Heart J* 1993;125:148-54.
- Palatini P, Thijs L, Staessen JA, et al. Systolic Hypertension Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinical and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Int Med* 2002;162:2313-21.
- Aronow WS, et al. Association of average heart rate on 24 hour ambulatory electrocardiograms with the incidence of new coronary events at 48 months follow-up in 1311 patients with heart disease and sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1996;78:1175-6.
- Palatini P, et al. High heart rate. A risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Int Med* 1999;159:585-92.
- Diaz A, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-74.
- Harm HH, et al. High-dose beta-blockers and tight heart rate control reduce myocardial ischemia and troponin T release in vascular surgery patients. *Circulation* 2006;114(Suppl1):I344-I349.
- Camm AJ, Tendera M (eds.). Heart rate slowing by I_f current inhibition. Basel: Karger; 2006.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- Lechat P, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationship with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. *Circulation* 2002;103:1428-33.
- MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure. *Lancet* 1999;353:2001-7.
- Black A, Murray L, Cardwell C, et al. Secular trends in heart rate in young adults, 1949–2004: analysis of cross sectional studies. *Heart* 2006;92:468-73.
- Steg PG, Tchetche D. Pharmacologic management of stable angina: role of ivabradine. *Eur Heart J* 2006;8(SupplD):D16-D23.
- Tardif JC, Berry C. From coronary artery disease to heart failure: potential benefits of ivabradine. *Eur Heart J* 2006;8(SupplD):D24-D29.
- Rosen MR, et al. I_f modulation: perspectives in clinical medicine. *Eur Heart J* 2006;8(SupplD):D3-D8.
- Camm AJ. How does pure heart rate lowering impact on cardiac tolerability? *Eur Heart J* 2006;8(SupplD):D9-D15.
- Fox K. Future perspectives of I_f inhibition in various cardiac conditions. *Eur Heart J* 2005;7(SupplH):H33-H36.
- Danchin N. I_f current inhibition with ivabradin: further perspectives. *Eur Heart J* 2005;5(SupplG):G52-G56.