- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.161.77 Sat, 27 Apr 2024, 12:42:44

La frequenza cardiaca: un fattore di rischio cardiovascolare che non può essere ignorato

Paolo Palatini

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Padova

Key words:
Heart rate; Risk factors; Tachycardia; Therapy.

Thirty-eight articles have been published on the association between elevated heart rate and mortality. After adjustment for other risk factors, most studies found an independent association between heart rate and all-cause and/or cardiovascular mortality. This relationship has been found to be generally weaker among females. The four studies performed in hypertensive patients found a positive association between heart rate and all-cause mortality or cardiovascular mortality. In spite of this evidence, elevated heart rate remains a neglected cardiovascular risk factor in both genders. The pathogenetic mechanisms connecting high heart rate, hypertension, atherosclerosis and cardiovascular events have also been elucidated in many studies. Several trials retrospectively showed the beneficial effect of cardiac-slowing drugs, such as beta-blockers and non-dihydropyridine calcium antagonists on mortality, notably in patients with coronary heart disease, or heart failure, but no published data are available in patients with hypertension free of coronary heart disease. Although it has not been proven in existing trials, it would seem reasonable to recommend in hypertensive subjects with heart rate > 80-85 b/min, antihypertensive agents that decrease the heart rate. The f-channel blockers, selective heart rate-lowering agents with no effect on blood pressure, could also be profitably used in hypertensive subjects with fast heart rate.

(GIC - G Ital Cardiol 2006; 7 (2): 119-128)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 10 novembre 2005; nuova stesura il 2 dicembre 2005; accettato il 5 dicembre 2005.

Per la corrispondenza:

Prof. Paolo Palatini

Clinica Medica 4
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi
Via Giustiniani, 2
35128 Padova
E-mail: palatini@unipd.it

Esiste oggi una notevole messe di dati che dimostrano che una frequenza cardiaca elevata è associata ad aterosclerosi coronarica e carotidea e ad un aumentato rischio di sviluppare eventi cardiovascolari[1-15]. Nonostante l'evidenza epidemiologica e patogenetica, l'importanza clinica della frequenza cardiaca è ancora oggi sottostimata e la frequenza cardiaca non è ancora inclusa tra i fattori di rischio per aterosclerosi. Basti pensare che anche nei più recenti documenti delle Società Scientifiche Internazionali nessun rilievo viene dato al ruolo della frequenza cardiaca nel computo del rischio cardiovascolare globale di un individuo[16]. Questo stato di cose può dipendere dal fatto che negli studi epidemiologici la frequenza cardiaca è risultata sempre associata ad un aumento della pressione arteriosa e a diversi tipi di alterazioni metaboliche[17-24]. Ciò ha probabilmente indotto i clinici a ritenere che la frequenza cardiaca rappresenti un mero fattore di accompagnamento di un disturbo generale caratterizzato dalla coaggregazione di numerosi fattori di rischio. Come potrà essere dedotto dall'evidenza sotto riportata, il potere predittivo della frequenza cardiaca per la morbilità e mortalità cardiovascolare è risultato tuttavia indipendente da numerosi fattori confondenti, includendo tutti i maggiori fattori di rischio per aterosclerosi. Una ragione forse anche più importante per lo scarso credito sin qui acquisito dalla frequenza cardiaca è l'assenza della dimostrazione che la riduzione della frequenza cardiaca comporta un beneficio in soggetti non cardiopatici. Scopo di questo articolo è di dimostrare come una frequenza cardiaca elevata costituisca un vero e proprio fattore di rischio cardiovascolare e come appaia ragionevole ottenere la sua riduzione, soprattutto in soggetti con elevato profilo di rischio globale.

Relazione tra frequenza cardiaca e morbilità e mortalità cardiovascolare

Una frequenza cardiaca elevata è risultata un potente predittore dello sviluppo di ipertensione arteriosa[2,25,26]. Questa nozione risale a molti anni fa, allorché Levy et al.[2] osservarono che una transitoria tachicardia rilevata durante una visita medica routinaria annuale prediceva lo sviluppo di ipertensione arteriosa stabile ad una successiva valutazione. Successivamente, numerosi altri lavori hanno confermato questa osservazio-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.161.77 Sat, 27 Apr 2024, 12:42:44

ne, soprattutto in giovani pazienti con ipertensione arteriosa borderline[25,27]. Inoltre, una frequenza cardiaca aumentata è stata riscontrata anche in bambini di genitori ipertesi suggerendo che la tachicardia è un marker di un sottostante disordine che influenza sia la pressione arteriosa che la frequenza cardiaca[5,28]. Va comunque osservato che la relazione tra frequenza cardiaca iniziale e successivo sviluppo di ipertensione può in parte dipendere dall'associazione tra frequenza cardiaca e pressione arteriosa alla base. Nello studio CARDIA[29], infatti, la relazione tra frequenza cardiaca basale ed incremento pressorio nel follow-up è risultata meno stretta dopo aggiustamento per la pressione alla base ed altri fattori confondenti ed è rimasta significativa per la sola pressione diastolica. Numerosi studi inoltre hanno documentato che un'aumentata frequenza cardiaca è un potente precursore di infarto miocardico. Questa associazione è stata trovata inizialmente in uno studio di impiegati governativi israeliani[3] e nello studio Glostrup County[1], dove il potere predittivo della frequenza cardiaca per eventi coronarici era superiore a quello del colesterolo. Questo riscontro è stato successivamente confermato dai principali studi epidemiologici degli anni '80, quali lo studio Chicago Peoples Gas Company[7], lo studio NHANES[8] e lo studio Framingham[9,10]. Inoltre, nello studio Framingham la frequenza cardiaca appariva significativamente correlata con la morte coronarica nell'uomo anche quando molti altri fattori di rischio erano presi in considerazione[9,10]. Negli studi Heart Association e Peoples Gas Company di Chicago, effettuati in soggetti maschi, è risultata esservi un'associazione importante tra frequenza cardiaca e morte improvvisa[7]. Anche nello studio NHANES è stata trovata una significativa correlazione tra frequenza cardiaca e mortalità coronarica, ma la correlazione si riduceva dopo aggiustamento per altri fattori di rischio[8]. Il dato epidemiologico più importante è comunque costituito dall'associazione trovata in molti studi tra elevata frequenza cardiaca e mortalità cardiovascolare e/o totale. Verso la fine degli anni '90 molti nuovi studi si sono aggiunti a quelli già citati e ad oggi sono disponibili i risultati di 38 studi pubblicati in 42 articoli[7-9,30-68]. Solo in due di questi studi la frequenza cardiaca non è risultata associata alla mortalità totale e solo in quattro studi alla mortalità cardiovascolare. Al riguardo, vanno ricordati soprattutto le analisi effettuate da Benetos e dal suo gruppo in popolazioni francesi[34,36,37,63], i risultati del Paris Prospective Study pubblicati a più riprese (Figura 1)[30,31,45,62] e i risultati del nostro gruppo ottenuti in popolazioni anziane ed in soggetti con infarto miocardico[32,37,39,58].

Aspetti particolari

Predittività per gli eventi coronarici e cerebrovascolari

La correlazione tra mortalità e frequenza cardiaca è risultata particolarmente significativa per la mortalità da cardiopatia ischemica. Ciò è apparso evidente nello studio Framingham[9,10], ma anche nello studio CORDIS[35] ed in uno studio giapponese[52]. Va tuttavia sottolineato come altri studi abbiano riscontrato un potere predittivo della frequenza cardiaca sia per la mortalità coronarica che da ictus[36,41] e come nello studio Ohasama[51] l'associazione tra frequenza cardiaca e mortalità sia emersa solo per la morte da ictus.

La relazione con il rischio è di tipo lineare?

Un altro aspetto rilevante che necessita di essere chiarito è se la relazione tra frequenza cardiaca e mortalità cardiovascolare sia lineare o configuri piuttosto una curva a J o ad U. Questo dato è importante soprattutto

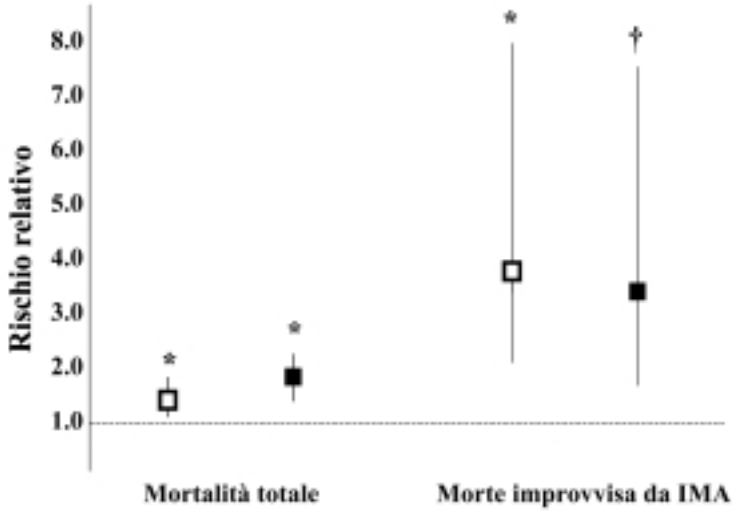

Figura 1. *Rischio relativo di mortalità totale e di morte improvvisa da infarto miocardico acuto (IMA) in una popolazione di maschi sani di età compresa tra 42 e 53 anni.* Quadratini vuoti: *rischio per dati non aggiustati.* Quadratini pieni: *rischio dopo aggiustamento per età, fumo, attività fisica, presenza di diabete, indice di massa corporea, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia totale, storia familiare di morte improvvisa o di infarto miocardico, e durata di un test ergometrico massimale. * p < 0.001; † p = 0.001. Da Jouven et al.[62], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.161.77 Sat, 27 Apr 2024, 12:42:44

per stabilire quale sia la frequenza cardiaca ottimale da raggiungere nell'eventualità di un intervento farmacologico. Dall'analisi dei dati della letteratura è possibile arguire come quasi tutti gli studi abbiano trovato una relazione lineare o addirittura esponenziale (Figura 2) tra frequenza cardiaca e mortalità, con l'unica eccezione di una delle coorti dello studio di Chicago, nella quale la relazione con la morte improvvisa è risultata ad U[7]. Va tuttavia puntualizzato che in quello studio non erano stati esclusi i soggetti con bradiaritmie documentate elettrocardiograficamente. La stragrande maggioranza degli studi consente quindi di concludere che in pazienti privi di bradiaritmie, tanto più bassa è la frequenza cardiaca tanto più basso è il rischio cardiovascolare. Questo concetto può essere applicato anche a popolazioni anziane, dato che le nostre analisi negli studi CASTEL[32] e Syst-Eur[39] non hanno trovato nessun aumento di rischio per frequenze cardiache < 60 b/min.

Rischio cardiovascolare ed età

Studi effettuati in soggetti anziani hanno consentito di accertare che la frequenza cardiaca rappresenta un fattore di rischio anche in questa fascia di età. Questa associazione era stata inizialmente riscontrata nella popolazione anziana di Framingham[10] e confermata successivamente da uno studio di Aronow et al.[64]. Oltre che dai nostri studi sopra citati[32,39], la persistenza dell'associazione tra frequenza cardiaca e rischio cardiovascolare nell'età avanzata è stata riscontrata anche dagli studi del gruppo di Benetos[34,36,37,63], dal Women's Health and Aging Study[49] e dallo studio CASS in soggetti con cardiopatia ischemica cronica[65]. L'associazione tra frequenza cardiaca e mortalità è apparsa inoltre indipendente dalla presenza di complicanze cardiovascolari, come dimostrato dai risultati degli studi Framingham[9,10], Syst-Eur[39], CASS[65] e Women's Health and Aging Study[49].

L'evidenza epidemiologica ci consente quindi di concludere che esiste una forte associazione tra frequenza cardiaca e mortalità cardiovascolare, relazione che è presente a tutte le età ed in diversi contesti clinici, indipendentemente dall'esistenza di comorbilità associate. È stato inoltre documentato che tale associazione non viene annullata allorché i soggetti morti durante periodi variabili tra 2 e 6 anni dopo la valutazione basale vengono eliminati dalle analisi[30,32,46]. Questo dimostra che la frequenza cardiaca non è un mero indicatore di una malattia cronica sottostante e soprattutto di un incipiente scompenso cardiaco.

Il rischio cardiovascolare nella donna

Un dato apparso comune a quasi tutti gli studi è che il rischio legato alla frequenza cardiaca è più debole nel sesso femminile. Infatti, in molti studi la relazione è risultata più stretta nell'uomo che nella donna e in alcuni studi non è stata trovata associazione significativa nella donna. Questo in particolare per la mortalità di tipo coronarico. Va comunque sottolineato che un'associazione positiva tra mortalità e frequenza cardiaca è stata riscontrata in più della metà degli studi anche nelle donne, soprattutto in soggetti con cardiopatia ischemica[65], ipertensione[30,39] o diabete[66]. In uno studio di Perk et al.[50] in soggetti anziani il rischio legato alla frequenza cardiaca è risultato significativo solo nelle donne.

Non è facile capire il perché del differente impatto della frequenza cardiaca nei due sessi. L'argomento è stato profondamente dibattuto altrove[67] e la ragione non va attribuita alla minor tendenza della donna a sviluppare la cardiopatia ischemica rispetto all'uomo. L'ipotesi più accreditata è che la diversa associazione nei

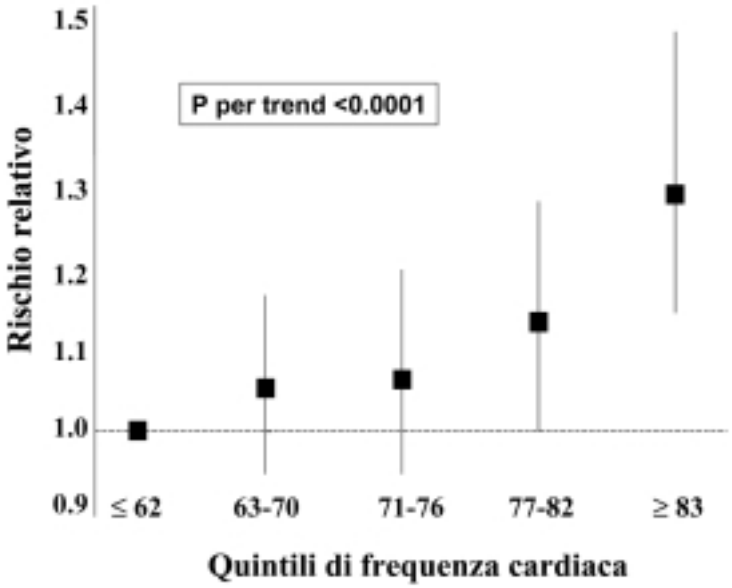

Figura 2. *Rischio relativo di mortalità cardiovascolare nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica dello studio CASS. Il rischio è stato calcolato per i pazienti divisi in quintili di frequenza cardiaca misurata all'arruolamento. Diaz et al.[65], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.161.77 Sat, 27 Apr 2024, 12:42:44

due sessi sia spiegabile dalla molto più frequente comparsa della sindrome ipercinetica, caratterizzata da ipertono simpatico, nel maschio. L'ipertono simpatico conduce nel lungo periodo ad uno stato di insulino-resistenza e nella maggioranza degli studi epidemiologici la frequenza cardiaca ha mostrato una più forte tendenza a coaggregare con i fattori della sindrome metabolica nell'uomo piuttosto che nella donna[17,18].

Il rischio legato alla frequenza cardiaca è realmente indipendente?

Proprio la frequente aggregazione della frequenza cardiaca con fattori di rischio quali l'ipertensione, l'iperglicemia e le dislipidemie ha messo in dubbio il suo ruolo indipendente nel predire lo sviluppo di malattie cardiovascolari. Va a questo punto precisato che in tutti gli studi epidemiologici sopra riportati la frequenza cardiaca è stata valutata anche dopo aggiustamento per svariati altri fattori di rischio inclusi i principali fattori di rischio per aterosclerosi. Anche studi quali quelli di Chicago[7] o il Paris Prospective Study, nei quali in analisi multivariate l'associazione tra frequenza cardiaca e mortalità perdeva la significatività statistica[40], a successive rianalisi con follow-up più prolungati riscontravano che la frequenza cardiaca aveva un valore indipendente nel predire gli eventi fatali[33,45,62]. Tutti gli studi che hanno messo in relazione la frequenza cardiaca con la mortalità in soggetti con cardiopatia ischemica acuta o cronica, scompenso cardiaco, ipertensione o diabete hanno trovato una relazione indipendente tra frequenza cardiaca e mortalità[30,34,39,53-60,65,66].

Il potere predittivo della frequenza cardiaca è rimasto significativo allorché non solo i tradizionali fattori di rischio, ma anche altri potenziali fattori confondenti quali l'attività fisica, terapie in corso o la funzionalità polmonare sono stati inclusi nei modelli di regressione multipla[30,32,38,41,44,45,47,49,50,58,59,65]. Ad ulteriore sostegno dell'importante ruolo della frequenza cardiaca nel predire gli eventi cardiovascolari va sottolineato come nella maggioranza degli studi il potere predittivo di questa variabile per la mortalità sia risultato superiore a quello della pressione arteriosa e/o del colesterolo[32,38,39,44,46,65,66].

Il rischio nell'iperteso

Studi in numerose popolazioni generali hanno mostrato che i soggetti con frequenza cardiaca elevata hanno anche livelli più elevati di pressione arteriosa[20,21]. Tale relazione è stata riscontrata anche in soggetti con ipertensione[20]. Nei maschi con ipertensione arteriosa è possibile identificare un gruppo di soggetti con tachicardia, che presentano non solo valori elevati di pressione arteriosa ma anche le alterazioni metaboliche tipiche dell'insulino-resistenza[21]. Questo può essere dovuto al fatto che ipertensione e tachicardia hanno un comune denominatore costituito dall'ipertono simpatico.

Il primo studio che ha analizzato la relazione tra frequenza cardiaca e mortalità in soggetti ipertesi è stato effettuato in una coorte di Framingham seguita per 36 anni[30]. Il rischio di morte cardiovascolare aggiustato per età e pressione arteriosa era di 1.68 nei maschi e di 1.70 nelle femmine, per un aumento della frequenza cardiaca di 40 b/min. Per la morte improvvisa i rischi relativi erano rispettivamente 1.93 e 1.37. In questa analisi del Framingham particolare attenzione fu posta alla possibilità che l'eccesso di mortalità nei soggetti tachicardici fosse dovuto ad una sottostante malattia effettuando analisi seriate escludendo diversi intervalli di anni successivi all'analisi iniziale. Tutte le analisi confermarono la predittività della frequenza cardiaca per la mortalità, consentendo di accertare che tale relazione non era dovuta ad un sottostante processo morboso misconosciuto. Successivamente, la relazione tra mortalità e tachicardia in ipertesi fu analizzata da Benetos et al.[34] in una popolazione generale stratificata per valori tensivi. Questi autori riscontrarono che negli uomini la mortalità totale e cardiovascolare aumentava parimenti con il crescere della frequenza cardiaca nei soggetti normotesi ed ipertesi, relazione che invece non era presente nelle donne. Uno studio dello stesso gruppo in una popolazione maschile ha confermato la presenza di una stretta associazione tra frequenza cardiaca e mortalità nell'ipertensione[63]. I recenti risultati dello studio Syst-Eur, effettuato in anziani con ipertensione sistolica isolata, hanno pure confermato la relazione tra frequenza cardiaca e mortalità sia totale che cardiovascolare nell'ipertensione, associazione riscontrata in entrambi i sessi[39]. I risultati di questi quattro studi consentono di concludere che l'associazione tra tachicardia e mortalità è presente non solo nella popolazione generale ma anche nei soggetti con ipertensione arteriosa.

Il rischio nel cardiopatico

Una frequenza cardiaca elevata è risultata un importante predittore indipendente di mortalità in soggetti con sindromi coronariche acute[53-60] o croniche[65] ed in pazienti con scompenso cardiaco[68]. Numerosi studi hanno dimostrato che tra i pazienti ammessi in unità di terapia intensiva per infarto miocardico acuto, quelli con frequenza cardiaca > 80 b/min avevano un più elevato rischio di mortalità, sia durante il ricovero che nel successivo follow-up. La predittività rimaneva significativa anche dopo aggiustamento per la classe di Killip o per la frazione di eiezione ventricolare sinistra, e risultava più elevata nei soggetti senza segni o con segni modesti di scompenso cardiaco[56-60]. Nello studio di Hjalmarson et al.[53] la mortalità totale è risultata del 14% nei pazienti con frequenza cardiaca all'ingresso < 60 b/min, 41% nei soggetti con frequenza cardiaca > 90 b/min e 48% nei soggetti con frequenza cardiaca > 110 b/min. Disegni et al.[54] hanno riscontrato una mortalità doppia in soggetti infartuati con frequenza cardiaca > 90 b/min rispetto a quelli con frequenza cardiaca < 70 b/min. Questi risultati sono stati confermati in trial di maggiori dimensioni quali il GUSTO[55] ed il

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.161.77 Sat, 27 Apr 2024, 12:42:44

GISSI[57]. In quest'ultimo studio la tachicardia è risultata un predittore più importante di variabili cliniche quali l'età, le aritmie, o la disfunzione ventricolare sinistra. Secondo uno studio da noi effettuato nel Triveneto, la predittività per la mortalità totale durante 1 anno di follow-up era presente già per la frequenza cardiaca rilevata al primo giorno dopo il ricovero, ma aumentava progressivamente nei giorni successivi per raggiungere il massimo al termine della prima settimana di ricovero[58]. La nostra analisi ha permesso di accertare che non solo la frequenza cardiaca media, ma anche il mancato calo della frequenza tra il primo ed il settimo giorno di ricovero possedeva un significato prognostico sfavorevole. Inoltre, in accordo con quanto riscontrato da Disegni et al.[54], la frequenza cardiaca mostrava un forte potere predittivo nei maschi ma non nelle femmine. In uno studio di Copie et al.[56], una frequenza cardiaca elevata è risultata un più accurato predittore di mortalità totale e cardiovascolare, e di morte improvvisa, di una ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra. Un R-R medio < 700 ms ha rivelato una sensibilità del 45%, una specificità dell'85% ed un potere predittivo positivo del 20%. Risultati simili sono stati ottenuti nello studio di Abildstrom et al.[59].

Recentemente Diaz et al.[65], riesaminando i dati dello studio CASS in un follow-up medio di 12 anni, hanno riscontrato che la frequenza cardiaca è un importante predittore di mortalità anche in soggetti con cardiopatia ischemica cronica. Il rischio legato alla frequenza cardiaca è risultato presente in entrambi i sessi ed a tutte le età.

In pazienti con scompenso cardiaco, Lechat et al.[68] hanno riscontrato che la frequenza cardiaca alla base e la variazione della frequenza cardiaca dopo i primi 2 mesi di trattamento con bisoprololo erano entrambi correlati alla mortalità sia in analisi univariate che multivariate. La prognosi migliore si aveva nei pazienti con frequenza più bassa alla base ed in quelli che beneficiavano di una maggiore riduzione della frequenza durante il trattamento.

In conclusione, i risultati degli studi effettuati in soggetti con sindromi coronariche acute o croniche o con scompenso cardiaco indicano che la frequenza cardiaca ha un'importanza prognostica indipendente anche nel cardiopaziente.

Patogenesi della relazione tra tachicardia ed eventi cardiovascolari

Tra le caratteristiche richieste ad una variabile clinica per poter essere effettivamente considerata un fattore di rischio per una determinata malattia è la cosiddetta plausibilità[69]. In altre parole, la variabile in causa deve dimostrare una connessione patogenetica ben documentata con il processo morboso. I meccanismi patogenetici che conducono agli eventi cardiovascolari i soggetti con elevata frequenza cardiaca sono stati ampiamente spiegati e sono di varia natura[17,18]. Essi possono essere sostanzialmente divisi in meccanismi diretti ed indiretti. Da un lato, la tachicardia può essere ritenuta un marker di iperattività simpatica, e le anomalie emodinamiche e metaboliche riscontrate nei soggetti con ipertono simpatico possono spiegare perché soggetti con elevata frequenza cardiaca sviluppano ipertensione e aterosclerosi negli anni successivi. L'evidenza sperimentale del legame tra incremento del tono simpatico e insulino-resistenza è stata fornita da autori che hanno dimostrato che la vasocostrizione indotta dall'attivazione simpatica può determinare l'insulino-resistenza[18,70-72]. Il miglioramento della sensibilità insulinica che si ottiene nei pazienti ipertesi trattati con farmaci ad azione anti-alfa-adrenergica avvalora ulteriormente questa ipotesi[73].

La connessione tra frequenza cardiaca e lesioni aterosclerotiche può essere spiegata anche attraverso meccanismi diretti. A questo riguardo, particolare importanza hanno studi compiuti su scimmie nelle quali la frequenza cardiaca veniva ridotta attraverso l'ablazione del nodo seno atriale o con la somministrazione di betabloccanti. In entrambi i casi, gli animali nei quali la frequenza cardiaca rimaneva elevata presentavano un numero e una severità di lesioni arteriose coronariche superiori rispetto agli animali con frequenza cardiaca ridotta[11-13]. Inoltre, altri autori hanno trovato una correlazione tra indici di stress emodinamico e spessori delle principali lesioni aterosclerotiche nell'aorta sottorenale e nelle arterie iliache delle scimmie[74]. Variazioni nella direzione dello "shear stress" possono spiegare questa correlazione tra frequenza cardiaca e lesioni aterosclerotiche. Un'elevata frequenza cardiaca potrebbe esporre le regioni suscettibili ad un maggior numero di variazioni nella direzione del flusso. Poiché il flusso è caratteristicamente trifasico nella regione aorto-iliaca, con una direzione inversa di flusso e "shear stress" in telesistole, questo potrebbe favorire il verificarsi di lesioni aterosclerotiche in quest'area. Lo stress emodinamico di parete può danneggiare le giunzioni intercellulari, incrementare la permeabilità delle cellule endoteliali e favorire l'ingresso di particelle aterogene.

Questi meccanismi spiegano come l'elevata frequenza cardiaca possa creare il substrato che conduce all'evento coronarico. Va inoltre ricordato che negli studi di Framingham[9,10], Chicago Heart Association[7] e CASTEL[32] è stata riscontrata una stretta relazione tra tachicardia e morte improvvisa. Questo potrebbe essere dovuto ad ipertrofia ventricolare sinistra causata da un aumentato tono simpatico. Infatti, è noto che la stimolazione simpatica è un forte fattore trofico sul miocardio, come dimostrato da numerosi studi sperimentali[18,75]. L'incrementato tono simpatico alla base della tachicardia potrebbe favorire il verificarsi di aritmie ventricolari anche in maniera diretta, come dimostrato da Lown e Verrier[76] in esperimenti su animali. È dunque ipotizzabile che una frequenza cardiaca elevata oltre a creare il substrato determinante per l'evento costituisca

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.161.77 Sat, 27 Apr 2024, 12:42:44

anche un fattore facilitante la precipitazione dell'evento stesso.

L'insieme di questi dati ci consente di concludere che l'associazione tra frequenza cardiaca e mortalità cardiovascolare è dovuta a due principali fattori. Da un lato l'elevata frequenza cardiaca riflette uno squilibrio del tono del sistema nervoso autonomico, con predominanza del simpatico, che può essere sia di natura primitiva, come nella sindrome ipercinetica, che secondaria a patologie sottostanti quali lo scompenso cardiaco o l'infarto miocardico. Anche in queste due ultime situazioni tuttavia una frequenza cardiaca elevata ha un impatto sfavorevole, in quanto comporta un aumento del consumo di ossigeno e facilita l'insorgenza di aritmie maligne. Studi in animali e nell'uomo hanno inoltre dimostrato un collegamento diretto tra tachicardia e lesione coronarica. Riducendo la frequenza cardiaca in modo indipendente dal sistema nervoso autonomico, è stato possibile produrre nell'animale un rallentamento dello sviluppo delle placche coronariche[11]. Inoltre, aumentando gradualmente la frequenza cardiaca nel ratto con pacing atriale è stata provocata una riduzione progressiva della distensibilità della parete carotidea[77]. Nell'uomo, la complicazione della placca coronarica è apparsa più frequente in soggetti con frequenza cardiaca elevata che in pazienti con frequenza cardiaca più bassa[78]. Questi dati sottolineano l'importanza dello stress emodinamico prodotto dall'incremento della frequenza cardiaca nel determinare la lesione iniziale della parete arteriosa e nel promuovere lo sviluppo della placca aterosclerotica e delle sue manifestazioni cliniche. Esiste la possibilità che in alcuni individui una frequenza cardiaca elevata rifletta una riduzione della "fitness" e del vigore fisico, particolarmente in soggetti con malattie croniche invalidanti. L'associazione tra tachicardia e mortalità non può essere comunque spiegata interamente da questa situazione, dato che nella maggioranza degli studi, soprattutto in quelli più recenti, la variabile attività fisica è stata inclusa nei modelli di regressione multipla. Inoltre, studi quali il Framingham[30], il CASTEL[32] ed il FINE[46], dimostrando la persistenza dell'associazione tra frequenza cardiaca e mortalità dopo esclusione dei soggetti morti nei primi anni di follow-up (sino a 6 anni nel Framingham) hanno minimizzato il ruolo esercitato da sottostanti patologie croniche.

È utile ridurre una frequenza cardiaca elevata?

Per stabilire se sia opportuno ridurre una frequenza cardiaca elevata bisogna innanzitutto conoscere il limite superiore di normalità di questa variabile. Individuare questo limite non è semplice dato che la relazione tra frequenza cardiaca e rischio è continua. In conformità con altri fattori di rischio quali pressione arteriosa e colesterolo, dovremo ricorrere necessariamente ad una suddivisione arbitraria ma comunque basata sui dati degli studi epidemiologici. Nella maggioranza di questi studi i soggetti sono stati divisi in quantili di frequenza cardiaca[7,9,32,39,43,45,51,52,56,57,62,65], ed è stata considerata elevata la frequenza cardiaca appartenente al quantile più alto (Figura 2). Nella maggioranza degli studi il limite inferiore del quantile più alto è risultato compreso tra 80 e 85 b/min, con valori tendenzialmente più bassi nei soggetti anziani e tendenzialmente più alti nelle donne.

Come riportato sopra, è stato dimostrato che il ridurre la frequenza cardiaca nell'animale da esperimento comporta un ritardo nello sviluppo delle lesioni aterosclerotiche[11-13]. Questi risultati sono stati ottenuti sia intervenendo chirurgicamente sul nodo del seno che con manipolazione farmacologica. I risultati ottenuti in pazienti infartuati o scompensati suggeriscono che simili effetti possono essere ottenuti nell'uomo. Numerosi trial farmacologici eseguiti con betabloccanti somministrati per brevi periodi, e riduzioni della frequenza cardiaca variabili tra il 10.5 ed il 22.8%, hanno valutato l'entità della riduzione dell'area infartuale dopo terapia[79-83]. Quando le differenze di frequenza cardiaca tra i gruppi trattati erano poste in relazione con l'entità della riduzione dell'infarto, la correlazione appariva molto stretta ($r = 0.97$, $p < 0.001$). Di particolare importanza fu il riscontro che il miglioramento della prognosi con betabloccanti era chiaro se la frequenza cardiaca era ridotta di 14 o più b/min, mentre una riduzione di frequenza < 8 b/min non appariva conferire alcun beneficio. Un'altra importante osservazione emersa da questi studi è che l'effetto dei betabloccanti era anche dipendente dalla frequenza cardiaca di base prima del trattamento. In pazienti con frequenza cardiaca ≤ 55 b/min venivano evidenziati solo modesti effetti con l'uso di questi farmaci, suggerendo che il beneficio dei betabloccanti deriva essenzialmente dalla loro azione sulla frequenza cardiaca. Più recentemente è stata effettuata un'analisi sui dati ottenuti da 11 trial con follow-up a lungo termine, la quale ha confermato che in soggetti sopravvissuti ad un infarto miocardico i betabloccanti riducono la mortalità cardiovascolare, in particolare la morte improvvisa e la morte dovuta ad insufficienza di pompa[84].

L'associazione tra riduzione della frequenza cardiaca e riduzione della mortalità è stata dimostrata anche in soggetti con scompenso cardiaco sempre con l'uso di betabloccanti. A parte il già citato studio CIBIS II, nel quale una riduzione della mortalità è stata ottenuta con bisoprololo[68], un'importante riduzione della mortalità è stata osservata anche in precedenti studi che hanno utilizzato il carvedilolo[85]. Con questo farmaco, la riduzione della mortalità era evidente solo in pazienti con elevata frequenza cardiaca di base (> 82 b/min). Nel trial GESICA-GEMA[86] è stato invece valutato l'effetto dell'amiodarone in pazienti con grave scompenso cardiaco. Nei pazienti con frequenza cardiaca ≥ 90 b/min, al termine dei 2 anni di follow-up, la mortalità è risultata

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.161.77 Sat, 27 Apr 2024, 12:42:44

del 38.4% nei pazienti trattati con amiodarone e del 62.4% nei pazienti di controllo. Nei pazienti con frequenza cardiaca < 90 b/min, l'amiodarone non modificava invece la sopravvivenza.

Suggerimenti pratici per il clinico (Tabella 1)

Questi dati ci consentono di concludere che una terapia in grado di ridurre la frequenza cardiaca risulta vantaggiosa nel cardiopaziente, sia nell'ambito della patologia coronarica che dello scompenso cardiaco. Il beneficio atteso sarà ovviamente maggiore quanto più elevata è la frequenza cardiaca di partenza. Non esistono invece al momento risultati di trial clinici eseguiti in soggetti non cardiopatici ed in particolare in pazienti ipertesi. Una buona parte dei soggetti ipertesi presenta una frequenza cardiaca elevata[87] e questi pazienti potrebbero beneficiare di un trattamento antipertensivo mirato anche a ridurre la frequenza cardiaca. Questo obiettivo può essere raggiunto con i betabloccanti o con i calcioantagonisti non diidropiridinici. A queste due classi di farmaci si è aggiunta più recentemente la classe degli inibitori dei canali I_f. L'ivabradina, il più conosciuto di questi farmaci, possiede un'azione bradicardizzante pari a quella dei betabloccanti senza modificare la pressione arteriosa e si è rivelata utile nella terapia della cardiopatia ischemica[88,89]. Gli inibitori dei canali I_f potrebbero avere un utile impiego anche nel trattamento dell'iperteso con tachicardia, in associazione alla normale terapia antipertensiva. Sebbene sia lecito attendersi risultati vantaggiosi dall'uso di farmaci ad azione bradicardizzante nell'iperteso tachicardico, è auspicabile che questi presupposti vengano confermati da risultati di trial clinici. Nell'attesa che questi risultati si rendano disponibili, appare ragionevole ridurre una frequenza cardiaca elevata nell'iperteso. Questo obiettivo può essere inizialmente ricercato applicando delle misure igienico-dietetiche ed in particolare avviando un programma di esercizio fisico prevalentemente di tipo aerobico. Qualora questi provvedimenti risultassero insufficienti, l'impiego di farmaci ad azione bradicardizzante appare indicato. È inoltre opportuno che la frequenza cardiaca venga impiegata correntemente dal medico nella stratificazione del rischio cardiovascolare globale.

Tabella 1. Indicazioni per la gestione del soggetto con frequenza cardiaca elevata.

La frequenza cardiaca dovrebbe essere impiegata per stabilire il rischio cardiovascolare globale di un individuo.

Nell'adulto la frequenza cardiaca dovrebbe essere considerata elevata per valori ≥ 85 b/min, mentre nell'anziano questo limite dovrebbe essere abbassato a 80 b/min. Nella donna dovrebbero essere considerati anomali valori di 5 b/min più alti che nell'uomo.

Nell'iperteso, la misurazione domiciliare della frequenza cardiaca può essere utile in associazione a quella della pressione. Non vi sono tuttavia studi sufficienti per stabilire se per la frequenza cardiaca automisurata debbano essere adottati limiti di normalità diversi rispetto a quelli soprariportati.

Nel soggetto con frequenza cardiaca elevata dovrebbe essere consigliato un programma di esercizio fisico aerobico.

Se questa misura non si rivela sufficiente, nell'iperteso dovrebbero essere somministrati farmaci antipertensivi ad azione bradicardizzante.

Riassunto

La relazione tra elevata frequenza cardiaca e mortalità è stata valutata in 38 studi. La maggior parte di questi ha mostrato che dopo aggiustamento per svariati altri fattori di rischio la frequenza cardiaca mantiene un ruolo indipendente nel predire la mortalità totale e/o cardiovascolare. Questa associazione è risultata più debole nelle donne. I quattro studi effettuati in pazienti con ipertensione arteriosa hanno riscontrato tutti un'associazione significativa tra frequenza cardiaca e mortalità. Nonostante questa evidenza inconfutabile, la frequenza cardiaca rimane ancora oggi un fattore di rischio cardiovascolare negletto. Questo a dispetto del fatto che anche i meccanismi patogenetici che spiegano l'associazione tra frequenza cardiaca e morbilità cardiovascolare siano stati chiariti. Numerosi studi retrospettivi hanno documentato il beneficio della riduzione della frequenza cardiaca con farmaci ad azione bradicardizzante in pazienti con sindromi coronariche acute o con scompenso cardiaco. Non esistono invece trial che documentino un simile beneficio in soggetti non cardiopatici ed in particolare in pazienti ipertesi. Nell'attesa che questi trial vengano eseguiti appare comunque ragionevole trattare i soggetti ipertesi con frequenza cardiaca > 80-85 b/min con betabloccanti o calcioantagonisti non diidropiridinici. Anche la nuova classe di farmaci bradicardizzanti con azione sui canali I_f potrebbe trovare utile impiego in questi pazienti.

Parole chiave: Fattori di rischio; Frequenza cardiaca; Tachicardia; Terapia.

Bibliografia

1. Schroll M, Hagerup LM. Risk factors of myocardial infarction and death in men aged 50 at entry. A ten-year prospective study from the Glostrup population studies. Dan Med Bull 1977; 24: 252-5.
2. Levy RL, White PD, Stroud WD, Hillman CC. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. JAMA 1945; 129: 585-8.
3. Medalie JH, Kahn HA, Neufeld HN, Riss E, Goldbourt U. Five-year myocardial infarction incidence. II: Association of single variables to age and birthplace. J Chronic Dis 1973; 26: 325-49.
4. Kannel WB, Sorlie P. Hypertension in Framingham. In: Paul O, ed. Epidemiology and control of hypertension. New York, NY: Stratton, 1975: 553-92.
5. Thomas CB, Ross DC, Higinbothom CQ. Precursors of hypertension and coronary disease among healthy medical students: discriminant function analysis. II: Using parental history as the criterion. Bull Johns Hopkins Hosp 1964; 115: 245-64.
6. Kahn HA, Medalie JH, Neufeld HN, Riss E, Goldbourt U. The incidence of hypertension and associated factors: the Israel ischemic heart disease study. Am Heart J 1972; 84: 171-82.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.161.77 Sat, 27 Apr 2024, 12:42:44

7. 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.
8. Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I epidemiologic follow-up study. Am Heart J 1991; 121 (Pt 1): 172-7.
9. Kannel WB, Wilson P, Blair SN. Epidemiological assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease. Am Heart J 1985; 109: 876-85.
10. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. Am Heart J 1987; 113: 1489-94.
11. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. Science 1984; 226: 180-2.
12. Kaplan JR, Manuck SB, Clarkson TB. The influence of heart rate on coronary artery atherosclerosis. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 10 (Suppl 2): S100-S102.
13. 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.
14. Sutton-Tyrrell K, Alcorn HG, Herzog H, Kelsey SF, Kuller LH. Morbidity, mortality, and antihypertensive treatment effects by extent of atherosclerosis in older adults with isolated systolic hypertension. Stroke 1995; 26: 1319-24.
15. Gordon D, Guyton JR, Karnovsky MJ. Intimal alterations in rat aorta induced by stressful stimuli. Lab Invest 1981; 45: 14-27.
16. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
17. Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. J Hypertens 1997; 15: 3-17.
18. Palatini P, Julius S. Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological considerations. J Hum Hypertens 1997; 11 (Suppl 1): S19-S27.
19. Stamler J, Berkson DM, Dyer A, et al. Relationship of multiple variables to blood pressure: findings from four Chicago epidemiologic studies. In: Paul O, ed. Epidemiology and control of hypertension. Miami, FL: Symposia Specialists, 1975: 307-52.
20. Reed D, McGee D, Yano K. Biological and social correlates of blood pressure among Japanese men in Hawaii. Hypertension 1982; 4: 406-14.
21. Cirillo M, Laurenzi M, Trevisan M, Stamler J. Hematocrit, blood pressure, and hypertension. The Gubbio Population Study. Hypertension 1992; 20: 319-26.
22. Stern MP, Morales PA, Haffner SM, Valdez RA. Hyperdynamic circulation and the insulin resistance syndrome ("syndrome X"). Hypertension 1992; 20: 802-8.
23. Feskens EJ, Kromhout D. Hyperinsulinemia, risk factors, and coronary heart disease. The Zutphen Elderly Study. Arterioscler Thromb 1994; 14: 1641-7.
24. Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, Tariq Shahab S, Andersson O. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. J Hypertens 1991; 9: 983-6.
25. Julius S. Transition from high cardiac output to elevated vascular resistance in hypertension. Am Heart J 1988; 116 (Pt 2): 600-6.
26. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. Prev Med 1987; 16: 235-51.
27. Widimsky J, Fejfarova MH, Fejfar Z. Changes of cardiac output in hypertensive disease. Cardiologia 1957; 31: 381-9.
28. Mo R, Nordrehaug J, Omvik P, Lund-Johansen P. The Bergen Blood Pressure Study: prehypertensive changes in cardiac structure and function in offspring of hypertensive families. Blood Press 1995; 4: 16-22.
29. Kim JR, Kiefe CI, Liu K, Williams OD, Jacobs DR Jr, Oberman A. Heart rate and subsequent blood pressure in young adults: the CARDIA study. Hypertension 1999; 33: 640-6.
30. Gillmann 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.
31. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. Circulation 1999; 99: 1978-83.
32. 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.
33. Greenland P, Daviglus ML, Dyer AR, 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.
34. 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.
35. 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.
36. Thomas F, Bean K, Provost JC, Guize L, Benetos A. Combined effects of heart rate and pulse pressure on cardiovascular mortality according to age. J Hypertens 2001; 19: 863-9.
37. Benetos A, Thomas F, Bean K, Albaladejo P, Palatini P, Guize L. Resting heart rate in older people: a predictor of survival to age 85. J Am Geriatr Soc 2003; 51: 284-5.
38. Goldberg RJ, Larson M, Levy D. Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women. The Framingham Study. Arch Intern Med 1996; 156: 505-9.
39. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, et al, for the 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.
40. Filipovsky J, Ducimetiere P, Safar ME. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. Hypertension 1992; 20: 333-9.
41. Sandvik L, Erikssen J, Ellestad M, et al. Heart rate increase and maximal heart rate during exercise as predictors of cardiovascular mortality: a 16-year follow-up study of 1960 healthy men. Coron Artery Dis 1995; 6: 667-79.
42. Mensink GB, Hoffmeister H. The relationship between resting heart rate and all-cause, cardiovascular and cancer mortality. Eur Heart J 1997; 18: 1404-10.
43. Reunanen A, Karjalainen J, Ristola P, Heliovaara M, Knekt P, Aromaa A. Heart rate and mortality. J Intern Med 2000; 247: 231-9.
44. 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.
45. Jouven X, Zureik M, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Resting heart rate as a predictive risk factor for sudden death in middle-aged men. Cardiovasc Res 2001; 50: 373-8.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.161.77 Sat, 27 Apr 2024, 12:42:44

46. Menotti A, Mulder I, Nissinen A, et al. 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.
47. Seccareccia F, Pannozzo F, Dima F, et al, for the Malattie Cardiovascolari Aterosclerotiche Istituto Superiore di Sanità Project. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS project. Am J Public Health 2001; 91: 1258-63.
48. 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.
49. 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.
50. Perk G, Stessman J, Ginsberg G, Bursztyn M. Sex differences in the effect of heart rate on mortality in the elderly. J Am Geriatr Soc 2003; 51: 1260-4.
51. Hozawa A, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic value of home heart rate for cardiovascular mortality in the general population: the Ohasama study. Am J Hypertens 2004; 17 (Pt 1): 1005-10.
52. Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, et al, for the NIPPONDATA80 Research Group. 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.
53. Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1990; 65: 547-53.
54. Disegni E, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, et al. The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. J Clin Epidemiol 1995; 48: 1197-205.
55. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41 021 patients. GUSTO-I Investigators. Circulation 1995; 91: 1659-68.
56. Copie X, Hnatkova K, Staunton A, Fei L, Camm AJ, Malik M. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-year follow-up study. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 270-6.
57. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, et al, for the GISSI-Prevenzione Investigators. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations: GISSI-Prevenzione mortality risk chart. Eur Heart J 2001; 22: 2085-103.
58. Berton GS, Cordiano R, Palmieri R, Gheno G, Mormino P, Palatini P. Heart rate during myocardial infarction: relationship with one-year global mortality in men and women. Can J Cardiol 2002; 18: 495-502.
59. Abildstrom SZ, Jensen BT, Agner E, et al, for the BEAT Study Group. Heart rate versus heart rate variability in risk prediction after myocardial infarction. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14: 168-73.
60. Kovar D, Cannon CP, Bentley JH, Charlesworth A, Rogers WJ. Does initial and delayed heart rate predict mortality in patients with acute coronary syndromes? Clin Cardiol 2004; 27: 80-6.
61. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. Circulation 2005; 111: 1777-83.
62. 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.
63. 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.
64. Aronow WS, Ahn C, Mercando 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 1311 patients (mean age 81 years) with heart disease and sinus rhythm. Am J Cardiol 1996; 78: 1175-6.
65. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J 2005; 26: 967-74.
66. Linnemann B, Janka HU. Prolonged QTc interval and elevated heart rate identify the type 2 diabetic patient at high risk for cardiovascular death. The Bremen Diabetes Study. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2003; 111: 215-22.
67. Palatini P. Heart rate as a cardiovascular risk factor: do women differ from men? Ann Med 2001; 33: 213-21.
68. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. Circulation 2001; 103: 1428-33.
69. Stamler J. Epidemiology, established major risk factors and the primary prevention of coronary heart disease. In: Chatterjee K, Cheitlin MD, Karliner J, et al, eds. Cardiology: an illustrated text. Vol 2. Philadelphia, PA: Lippincott, 1991: 7.2-7.35.
70. Jamerson KA, Julius S, Gudbrandsson T, Andersson O, Brant DO. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. Hypertension 1993; 21: 618-23.
71. Jamerson KA, Smith SD, Amerena JV, Grant E, Julius S. Vasoconstriction with norepinephrine causes less forearm insulin resistance than a reflex sympathetic vasoconstriction. Hypertension 1994; 23 (Pt 2): 1006-11.
72. Jamerson KA, Nesbitt SD, Amerena JV, Grant E, Julius S. Angiotensin mediates forearm glucose uptake by hemodynamic rather than direct effects. Hypertension 1996; 27: 854-8.
73. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C. Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. Diabetologia 1988; 31: 415-20.
74. Bassiouny HS, Zarins CK, Kadowaki MH, Glagov S. Hemodynamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis. J Vasc Surg 1994; 19: 426-34.
75. Julius S, Li Y, Brant D, Krause L, Buda AJ. Neurogenic pressor episodes fail to cause hypertension, but do induce cardiac hypertrophy. Hypertension 1989; 13: 422-9.
76. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. N Engl J Med 1976; 294: 1165-70.
77. Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C, Ferrari AU, Mancia G. Heart rate-dependence of arterial distensibility in vivo. J Hypertens 1996; 14: 897-901.
78. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. Circulation 2001; 104: 1477-82.
79. 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: 43F-49F.
80. Kjekshus JK. Comments on beta-blockers: heart rate reduction, a mechanism of action. (abstr) Eur Heart J 1985; 6 (Suppl): 29.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.161.77 Sat, 27 Apr 2024, 12:42:44

81. The Goteborg Metoprolol Trial in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1984; 53: 10D-50D.
82. The International Collaborative Study Group. Reduction of infarct size with the early use of timolol in acute myocardial infarction. N Engl J Med 1984; 310: 9-15.
83. Taylor SH, Silke B, Ebbutt A, Sutton GC, Pout GJ, Burley DM. A long-term prevention study with oxprenolol in coronary heart disease. N Engl J Med 1982; 307: 1293-301.
84. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction: an overview of results from randomized controlled trials. JAMA 1993; 270: 1589-95.
85. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med 1996; 334: 1349-55.
86. Nul DR, Doval HC, Grancelli HO, et al. Heart rate is a marker of amiodarone mortality reduction in severe heart failure. The GESICA-GEMA Investigators. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiac en Argentina-Grupo de Estudios Multicentricos en Argentina. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1199-205.
87. Farinaro E, Stranges S, Guglielmucci G, et al. Heart rate as a risk factor in hypertensive individuals. The Italian TensioPulse Study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 1999; 9: 196-202.
88. DiFrancesco D. The contribution of the "pacemaker" current (I_f) to generation of spontaneous activity in rabbit sinoatrial node myocytes. J Physiol 1991; 434: 23-40.
89. DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I_f current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. Drugs 2004; 64: 1757-65.