

Optymalna częstość rytmu serca — aktualny cel terapii kardiologicznej

Stanowisko grupy ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej
Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Optimum heart rate — the current goal of cardiovascular therapy. Position statement
of the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Drug Therapy

Jarosław D. Kasprzak¹, Janina Stępińska², Beata Wożakowska-Kapłon³, Jarosław Drożdż⁴, Stefan Grajek⁵,
Grzegorz Opolski⁶, Andrzej Rynkiewicz⁷, Andrzej Tykarski⁸, Krzysztof J. Filipiak⁶

¹Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

²Instytut Kardiologii, Warszawa

³I Kliniczny Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii; Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

⁴Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

⁵Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

⁶I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁷Katedra Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

⁸Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

Recenzent/Reviewer:

prof. dr hab. n. med. Jerzy Korewicki (Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Instytut Kardiologii, Warszawa)

WSTĘP

Częstość rytmu serca (HR) jest od wieków postrzegana jako jeden z najważniejszych wskaźników funkcji życiowych organizmu. Stanowi nie tylko sygnał o funkcjonowaniu i zdrowiu serca, ale także determinuje tempo dowozu i zużycia tlenu oraz substancji odżywczych. Wpływa na inotropizm, oddziałuje na śródbłonek tętnic za pośrednictwem naprężeń ścinających, stymulujących produkcję tlenu azotu, a ponadto odzwierciedla podstawowy metabolizm i zapotrzebowanie organizmu na energię. Zainteresowanie HR jako cel terapii nasiliła hipoteza Levine'a, wiążąca czas życia z częstością skurczów, jakie ma do wykonania serce, wspierana obserwacjami porównującymi przeżycie i HR w różnych grupach organizmów żywych [1].

W ostatnich latach doszło do szczególnego wzbogacenia wiedzy na temat znaczenia HR nie tylko jako wskaźnika rokowniczego, ale także celu terapii, którego osiągnięcie poprawia losy pacjentów z niewydolnością serca (HF) czy choroby wieńcową. O ile bradyarytmie stanowiły od lat uznany

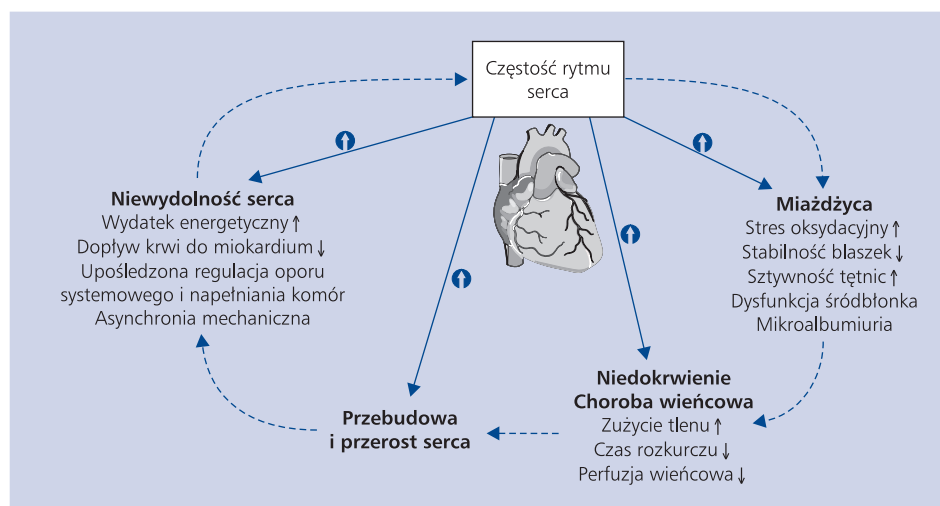
cel leczniczy, stając się zarazem domeną elektrostymulacji serca, to nadmiernie szybka praca serca przez dłuższy czas nie przyciągała należytej uwagi klinicystów. Stan ten zmieniły obserwacje epidemiologiczne, wiążące wyższą HR z większym ryzykiem śmiertelności ogólnej i zagrożeniem powikłaniami krążeniowymi (ryc. 1) [2, 3].

Zmieniło to z czasem pojmowanie zakresu prawidłowej spoczynkowej HR — w tradycyjnych podręcznikach definiowanej jako od 50–60 do 100 uderzeń na minutę; biorąc pod uwagę aktualne badania, wydaje się, że ryzyko zdrowotne wzrasta, gdy u osób zdrowych przekracza ona ok. 85 uderzeń na minutę. Z tego powodu HR należy we współczesnej kardiologii postrzegać jako jeden z czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, a niedawne badania rozszerzyły wiedzę na temat pożądanych wartości HR w różnych jednostkach chorobowych. Wraz z rozszerzaniem dostępnych sposobów modyfikacji HR, grupa ekspertów skupiona wokół SFSN PTK opracowała stanowisko podsumowujące aktualny stan wiedzy w tym zakresie w kluczowych sytuacjach klinicznych.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jarosław D. Kasprzak, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kniaźewicza 1/5, 91–347 Łódź,
e-mail: kasprzak@ptkardio.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne



Rycina 1. Konsekwencje patofizjologiczne tachykardii

Zapamiętaj: Częstość rytmu serca stanowi w świetle badań epidemiologicznych łatwy do wykrycia czynnik ryzyka chorób serca i naczyń, a spoczynkowa HR > 85/min może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego i wzrostem śmiertelności w populacji ogólnej.

SPOSOBY KONTROLI CZĘSTOŚCI RYTMU SERCA Metody niefarmakologiczne

Istnieją zarówno niefarmakologiczne, jak i farmakologiczne metody modulacji HR, co opisano szczegółowo w innych opracowaniach [4]. Nieprawidłowo wolna praca serca leczona jest przede wszystkim przy użyciu elektrostymulacji, a rola farmakoterapii ogranicza się do doraźnego stosowania w stanach nagłych (beta-adrenomimetyki, atropina). Marginalną rolę w terapii umiarkowanej przewlekłej bradykardii odgrywają leki cholinolityczne (np. ipratropium). Dalsza część tego opracowania skupia się na leczeniu przyspieszonej czynności serca.

Najważniejszym czynnikiem stylu życia wpływającym na HR jest codzienna aktywność fizyczna. Osoby wytrenowane, uprawiające czynnie i regularnie sport, mają spoczynkową bradykardię. Palenie tytoniu dodatkowo zaburza funkcję śródbłonna i aktywuje układ współczulny — jego zaprzestanie zwalnia pracę serca [5]. Wydaje się, że sam stan zapalny istotnie wpływa na HR, dlatego jego leczenie również korzystnie moduluje układ współczulny. Aktywacja współczulna wiąże się z codzienną aktywnością zawodową i społeczną, stąd też wszystkie techniki redukcji stresu i napięcia emocjonalnego mogą przełożyć się na zmniejszenie HR i ciśnienia tętniczego (medytacja, kontemplacja religijna, sen, ćwiczenia miorelaksacyjne — joga, słuchanie muzyki).

Dowody naukowe wskazują, że nieodpowiednia dieta powodująca hiperinsulinemię prowadzi do wzrostu aktyw-

ności układu współczulnego [6]. Podwyższone stężenie katecholamin zaburza funkcję enzymów uczestniczących w metabolizmie lipidów, obniża aktywność endotelialnej lipazy, co powoduje obniżenie katabolizmu lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL) i negatywnie wpływa na syntezę lipoprotein o dużej gęstości (HDL) [7]. Przy przewlekłej stymulacji adrenergicznej stosowanie diety bogatej w triglicerydy i cholesterol potęguje zaburzenia metaboliczne. Dlatego też istnieją niefarmakologiczne, pośrednie metody modulacji HR poprzez zmianę stylu życia, przede wszystkim ograniczenie cukrów prostych i tłuszczów zwierzęcych. Utrzymywanie odpowiedniej dla wzrostu masy ciała zmniejsza insulinooporność, stężenie aterogennych frakcji lipidowych i aktywację współczulną. Ważne jest również ograniczenie stosowania soli kuchennej, która poprzez zmiany ciśnienia tętniczego może również prowadzić do wzrostu napięcia układu współczulnego.

Metody farmakologiczne

Beta-adrenolityki były pierwszą grupą leków, dla której na tak szeroką skalę potwierdzono znaczenie terapeutycznego zwalniania pracy serca w celu poprawy rokowania chorych. Obniżenie HR za pomocą beta-adrenolityków u pacjentów po zawale serca (MI) lub z HF przekłada się na przedłużenie życia. Na liniową zależność korzyści w zakresie zmniejszenia śmiertelności i powtórnej zapadalności na MI od stopnia zwolnienia HR przy stosowaniu różnych beta-adrenolityków zwracano uwagę już w latach 80. ubiegłego wieku [8].

Beta-adrenolityki tworzą obecnie podstawową grupę leków zwalniających pracę serca, o zasadniczym znaczeniu jako leki przedłużające przeżycie w HF [9]. Stanowią podstawową klasę leków przeciwdławicowych, o dowodach na poprawę rokowania w chorobie wieńcowej u pacjentów z przebyłym MI [10]. Wysoce kardioselektywne beta-adrenolityki, pozba-

wione komponentu wazodylatacyjnego (bisoprolol, metoprolol o przedłużonym działaniu) wydają się nieco bardziej skutecznie zwalniać HR niż leki dodatkowo poszerzające naczynia obwodowe, aktualnie preferowane przez wytyczne hipertensjologiczne wśród tej grupy farmakologicznej (karwedilol, nebiwolol). Podstawowym ograniczeniem powszechniejszego stosowania beta-adrenolityków czy też dochodzenia do optymalnych dawek tych leków są ich działania niepożądane (skurcz oskrzeli, zaostrzenie chorób obturacyjnych płuc, zaostrzenie choroby naczyń obwodowych, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego), jak i zbyt wyrażone działania farmakologiczne, których nie sposób oddzielić od działania chronotropowo ujemnego (męczliwość, hipotonia) [11].

Digoksyna, jedyny obecnie rekomendowany preparat z grupy glikozydów nasercowych, jest jednym z najstarszych leków wpływających na HR. Zasadniczym mechanizmem zwolnienia HR poprzez preparaty naparstnicy jest podwyższenie aktywności parasympatycznej, jednak większe stężenia digoksyny mogą powodować dodatni efekt batmotropowy, sprzyjać dodatkowym skurczom komorowym i obniżyć stabilność elektryczną mięśnia sercowego. W badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych na myszach wykazano, że redukcja HR za pomocą digoksyny wiąże się z przedłużeniem życia tych zwierząt [12]. Nie udało się tego jednak wykazać w dużych, randomizowanych badaniach klinicznych u ludzi, chociaż w analizie podgrup randomizowanego, prospektywnego badania *Digitalis Investigation Group* (DIG) zaobserwowano, że w podgrupie chorych z bardzo małym stężeniem digoksyny w osoczu (0,5–0,9 ng/ml) lek zmniejszał śmiertelność w porównaniu z placebo [13].

Współczesne zasady stosowania digoksyny ograniczają powszechne wykorzystanie tego leku tylko u wybranych chorych z HF i niską frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF), pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków (AF) i szybką odpowiedzią komór. U chorych z rytmem zatokowym i objawową HF oraz LVEF $\leq 40\%$ digoksyna (podawana łącznie z inhibitorem ACE) zwalnia czynność serca i poprawia tolerancję wysiłku, bez wpływu na śmiertelność. Digoksyny nie można rekomendować jako leku zwalniającego czynność serca w szerokiej populacji osób z podwyższoną wartością HR.

Werapamil i diltiazem — niedihydropiridynowe pochodne antagonistów wapnia mają istotny wpływ na HR. Niestety, poza zwolnieniem HR, wykazują również efekt inotropowo ujemny, upośledzający kurczliwość lewej komory (LV), co ogranicza powszechne stosowanie tych leków w kontroli HR. Pojedyncze obserwacje dotyczące zdolności werapamilu do przenikania do płynu mózgowo-rdzeniowego sugerują, że lek ten może wpływać na napięcie współczulne poprzez ośrodkowy układ nerwowy. Istnieją dane potwierdzające, że korzystne działanie tej podgrupy leków wiąże się przede wszystkim ze zmniejszeniem HR [14]. Od kilku lat obserwu-

je się coraz mniejsze zainteresowanie tą grupą antagonistów wapnia i coraz rzadsze stosowanie jej w praktyce klinicznej.

Amiodaron — z względu na towarzyszące działanie beta-adrenolityczne może być traktowany jako środek służący do obniżania HR. Liczne, zwłaszcza przy długotrwałym stosowaniu, działania niepożądane tego leku i brak badań klinicznych wskazujących na korzystny efekt w zakresie śmiertelności całkowitej, nie pozwalają rekomendować tego leku poza ściśle określonymi sytuacjami klinicznymi, jak kontrola rytmu w AF z uporczywą tachykardią lub dodatkową drogą przewodzenia. Nadzieje pokładane w pochodnej amiodaronu pozbawionej cząsteczki jodu — dronedaronie, również nie spełniły się w świetle doniesień o jego działaniach niepożądanych (hepatotoksyczność), jak również niekorzystnym wpływie na rokowanie pacjentów z utrwalonym AF (badanie PALLAS).

Iwabradyna jest pierwszym nowoczesnym lekiem zsyntetyzowanym w celu selektywnego zwolnienia częstości rytmu zatokowego. Działa ona poprzez blokadę prądu I_f , powodując zwolnienie spoczynkowej czynności węzła zatokowo-predsionkowego. Działanie takie nie wydłuża skorygowanego odstępu QT, nie wpływa na przewodzenie przedsionkowo-komorowe i kurczliwość mięśnia. Lek nie posiada istotnych działań niepożądanych, jest skuteczną i bezpieczną alternatywą dla beta-adrenolityków u chorych nietolerujących tych leków, ale może też z nimi być bezpiecznie łączony. Iwabradyna nie obniża ciśnienia tętniczego ani nie ma działań wazokonstrykcyjnych lub proarytmicznych. Wpływ leku na tzw. twarde punkty końcowe (chorobowość i śmiertelność) zbadano w zakończonych i opublikowanych programach klinicznych: *Morbidity-mortality evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction* (BEAUTIFUL) [15] oraz *Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial* (SHIFT) [16]. Na podstawie korzystnych wyników tych właśnie programów klinicznych, zarejestrowano nowe, dodatkowe wskazania do stosowania iwabradyny, omówione dalej w niniejszym dokumencie.

Inne leki o ośrodkowych mechanizmach działania — leki hipotensyjne: moksonidyna, rilmenidyna i substancja będąca modelowym lekiem tej grupy — klonidyna, mogą wpływać na układ współczulny za pośrednictwem receptorów imidazolowych [17]. Uwzględniając brak odpowiedniej liczby randomizowanych badań klinicznych z tymi lekami, niepokojące doniesienia dotyczące wpływu moksonidyny na śmiertelność oraz centralny mechanizm działania leku — trudno obecnie postulować, aby grupa ta odegrała istotną rolę w farmakologicznym obniżaniu HR w szerokiej populacji chorych.

Podsumowanie informacji o zastosowaniu leków zwalniających pracę serca zawarto w tabeli 1. Ich uzupełnieniem mogą w przyszłości stać się metody zabiegowe, np. elektrostymulacja nerwu błędnego. Odrębne miejsce w terapii zaj-

Tabela 1. Sposoby terapeutycznego zwalniania rytmu serca

Interwencja	Zastosowanie	Uwagi
Prozdrowotna modyfikacja stylu życia*	Zalecana populacyjnie	
Beta-adrenolityki*	Niewydolność serca, choroba wieńcowa, nadciśnienie	
Digoksyna	Niewydolność serca, migotanie przedsionków	Słabszy efekt w rytmie zatokowym
Amiodaron	Migotanie przedsionków, zespół WPW	Toksyczność w przewlekłym stosowaniu
Iwabradyna*	Niewydolność serca, choroba wieńcowa	Działa tylko w rytmie zatokowym
Diltiazem, werapamil	Choroba wieńcowa, nadciśnienie	
Ośrodkowe leki sympatolityczne	Nadciśnienie	Marginalne znaczenie praktyczne

*Zalecenia o potwierdzonym korzystnym wpływie na przeżycie/powikłania krążeniowe

muje ablacja łącza przedsionkowo-komorowego stosowana jako *ultima ratio* w niepoddającym się farmakoterapii AF z szybką akcją komór — nietolerowaną lub zagrażającą rozwojem kardiomiopatii tachyarytmicznej.

Zapamiętaj: Prozdrowotne zmiany stylu życia stanowią podstawowy element prewencji, prowadzący m.in. do zwolnienia spoczynkowej HR. W celu zwalniania rytmu serca stosuje się różnorodne grupy leków o bezpośrednim działaniu elektrofizjologicznym lub następuje to poprzez modulujące działanie układu współczulnego. Zwalnianie spoczynkowej HR przy użyciu leków nie jest uzasadnione w bezobjawowej populacji bez schorzeń układu sercowo-naczyniowych.

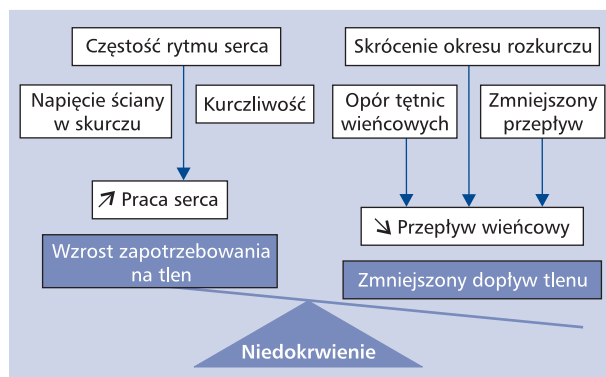
CZĘSTOŚĆ RYTMU SERCA JAKO CEL W LECZENIU CHOROBY WIEŃCOWEJ

Podstawowym mechanizmem patogenetycznym stabilnej choroby niedokrwiennej serca są zaburzenia równowagi między zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen a jego podażą. Najczęściej ich przyczyną są istotne zwężenia światła nasierdżiowych tętnic wieńcowych wywołane przez proces miażdżycowy. Leczenie choroby wieńcowej, szczególnie jej stabilnej postaci, w decydującym stopniu opiera się na farmakoterapii, która od wielu lat ma dwa podstawowe cele: (1) poprawę rokowania, głównie poprzez zapobieganie incydentom ostrych zespołów wieńcowych (ACS) i rozwojowi dysfunkcji komór oraz HF; (2) poprawę komfortu i jakości życia poprzez eliminację lub minimalizację objawów dławicowych i poprawę tolerancji wysiłku (leczenie przeciwdławicowe).

Farmakoterapia przeciwdziałająca niedokrwieniu, której celem jest całkowita eliminacja lub znaczne ograniczenie nie-mego niedokrwienia i objawów dławicy piersiowej (decydującej o obniżeniu jakości życia), oparta jest na lekach, które zmniejszają zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen lub zwiększają przepływ krwi do niedotlenionych obszarów serca. Serce człowieka w ciągu doby kurczy się średnio 100 000 razy i pompuje ponad 9000 litrów krwi, a zatem jego zapotrzebowanie energetyczne jest bardzo wysokie.

Częstość rytmu serca jest, obok skurczowego ciśnienia tętniczego, podstawowym czynnikiem decydującym o zapotrzebowaniu mięśnia sercowego na tlen i istotnie determinującym warunki efektywnego przepływu wieńcowego (ryc. 2). Z tego powodu ma podstawowe znaczenie w patofizjologii stabilnej dławicy piersiowej i innych postaci choroby wieńcowej i prawdopodobnie stanowi najważniejszy pojedynczy czynnik wpływający na zużycie tlenu przez miokardium (obok napięcia ściany LV i jej kurczliwości). Przyspieszenie pracy serca ma jednocześnie niekorzystny wpływ na przepływ wieńcowy, który niemal wyłącznie odbywa się w rozkurczu, ulegającym w dominującym stopniu skróceniu przy wzroście HR. Z tego względu zwolnienie HR zapobiega niedokrwieniu, gdyż równocześnie poprawia przepływ wieńcowy i zmniejsza zapotrzebowanie energetyczne serca na tlen, dzięki czemu poprawia równowagę energetyczną miokardium.

Podwyższona HR ma też duże znaczenie w patogenezie miażdżycy tętnic wieńcowych oraz ACS, poprzez przyspieszanie powstawania blaszki miażdżycowej i zwiększanie ryzyka jej destabilizacji [18]. Konsekwencje niekontrolowanej HR u pacjentów z chorobą wieńcową zostały lepiej poznane dzięki analizom pacjentów z dużych programów terapeutycznych.



Rycina 2. Mechanizmy prowadzące do niedokrwienia przy zwiększonej częstości rytmu serca

nych. Obserwacja odległa losów ponad 25 000 osób z chorobą wieńcową z badania CASS udowodniła, że $HR \geq 83/\text{min}$ stanowi niezależny czynnik zwiększający śmiertelność o ponad 30% [19]. Analiza pacjentów leczonych standardowo (grupa kontrolna) w badaniu BEAUTIFUL (5438 pacjentów z chorobą niedokrwienną i dysfunkcją LV, $EF < 40\%$) wykazała, że $HR \geq 70/\text{min}$ znamienne zwiększa ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego o 34% ($p = 0,0041$), hospitalizacji z powodu HF o 53% ($p < 0,001$), hospitalizacji z powodu MI o 46% ($p = 0,0066$) i rewaskularyzacji wieńcowej o 38% ($p = 0,037$). Wzrost spoczynkowej HR o każde 5 uderzeń na minutę nasilał ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego o 8% ($p = 0,0005$), hospitalizacji z powodu HF o 16% ($p < 0,001$), hospitalizacji z powodu MI o 7% ($p = 0,052$) i rewaskularyzacji wieńcowej o 8% ($p = 0,034$). Wyniki te sugerują, że ryzyko zgonu oraz wystąpienia punktu końcowego związanego z HF wzrasta w sposób ciągły przy $HR > 70/\text{min}$, podczas gdy taki związek w przypadku wieńcowych punktów końcowych jest mniej wyraźny. Analiza danych *post hoc* pacjentów wysokiego ryzyka z próby *Treating to New Targets* (TNT) wykazała, że każde przyspieszenie akcji serca o 10/min zwiększa ryzyko poważnych incydentów sercowo-naczyniowych o 8% [20]. Ponadto ustalono w tym badaniu, że HR przekraczająca 70/min zwiększa ryzyko zgonu o 40% wśród chorych ze stabilną chorobą wieńcową. Podobne wyniki uzyskano, analizując połączone dane stosunkowo niedawno zakończonych prób klinicznych ONTARGET i TRANSCEND obejmujących 31 531 pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, wykazując m.in. wzrost ryzyka istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, jeśli wyjściowa HR przekraczała 70/min.

Warto podkreślić, że w przypadku ACS obserwuje się zjawisko krzywej J dotyczące HR [21]. Zanotowano wzrost ryzyka powikłań przy bardzo wolnej ($< 50/\text{min}$) lub bardzo szybkiej ($> 90/\text{min}$) HR pacjentów z ACS. Krzywej J nie zaobserwowano jednak w przypadku stabilnej choroby wieńcowej. Należy również podkreślić znaczenie kontroli HR po ACS, np. w badaniu GISSI-II 6-miesięczna śmiertelność u pacjentów wypisanych po MI ze szpitala z częstością rytmu $< 60/\text{min}$ wynosiła 0,8%, podczas gdy w podgrupie z częstością rytmu $> 100/\text{min}$ sięgała 14,3% [22]. Analiza badań z beta-adrenolitykami wykazała ścisłą korelację spadku ryzyka zgonu, a także MI ze stopniem zwolnienia pracy serca [8].

Wytyczne ESC z 2006 r. dotyczące postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej [10] (opublikowane przed ogłoszeniem wyników znaczących badań dotyczących interwencji chronotropowej) wskazują na konieczność skutecznego leczenia przeciwdławicowego, nie definiując docelowej optymalnej HR. Do najczęściej stosowanych leków przeciwdławicowych należą preparaty o tzw. „hemodynamicznym” mechanizmie działania: beta-adrenolityki, antagoniści wapnia i długo działające organiczne azotany, uzupełniane przez leki cytoprotekcyjne. Mimo że nie stwierdzono różnic w sku-

teczności przeciwniedokrwiennej między tymi trzema grupami leków, jako leki pierwszego rzutu wskazuje się beta-adrenolityki, których zasadnicze działanie opiera się na zwolnieniu HR w spoczynku i ograniczeniu jej przyspieszenia towarzyszącego wysiłkowi lub stresowi psychicznemu do wartości nieprzekraczających progu niedokrwienia. Ten sam mechanizm działania wykazuje iwabradyna, selektywny inhibitor prądu I_f . Alternatywą jest podanie niedihydropirydynowych antagonistów wapnia, wspomagających zmniejszanie HR i ograniczenie niedokrwienia, jednak ich zastosowanie ogranicza działanie inotropowo ujemne, stanowiące przeciwwskazanie przy współistnieniu HF.

Chociaż dla żadnej z wymienionych grup leków nie wykazano zmniejszenia umieralności lub częstości występowania istotnych zdarzeń wieńcowych wśród pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, to potwierdzono, że beta-adrenolityki zmniejszają częstość powikłań i umieralność wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub po MI. Metaanaliza badań z randomizacją dotyczących chorych po MI (uwzględniająca wyniki 14 badań z zastosowaniem beta-adrenolityków i 3 prób klinicznych, w których oceniano antagonistę wapnia), wykazała, że korzyści pod względem umieralności, uzyskane dzięki zahamowaniu receptorów beta-adrenergicznych, są bezpośrednio związane ze stopniem zwolnienia HR, a zwolnienie HR o 10/min obniża ryzyko zgonu o 30% [23]. Ta obserwacja akcentuje rolę HR jako celu terapii. **Powszechnie uznawane (choć niepotwierdzone bezpośrednio w dużych badaniach klinicznych) jest stanowisko dotyczące stabilnej choroby wieńcowej przedstawione w amerykańskich wytycznych ACC/AHA z 2002 r. [24], zalecające jako cel terapii z użyciem beta-adrenolityków uzyskanie spoczynkowej HR 55–60/min. Podczas wysiłku osiągnięta HR nie powinna przekraczać 75% częstości odpowiadającej progowi niedokrwienia.** U pacjentów z bardziej nasiloną dławicą zwolnienie HR nawet $< 50/\text{min}$ może być akceptowane, jeśli bradykardia jest dobrze tolerowana i nie zależy od bloku przedsionkowo-komorowego.

W praktyce klinicznej jednak osiągnięcie tego celu u wielu pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową jest trudne, głównie ze względu na współistnienie przeciwwskazań do podawania beta-adrenolityków lub ich złą tolerancję przy stosowaniu w pełnych dawkach. Potwierdzają to dobitnie aktualne dane europejskie, wskazujące na niezaspokojenie potrzeb w zakresie terapii chronotropowej przy użyciu leków tradycyjnych. Prospektywny rejestr *European Heart Survey* dotyczący grupy 3779 osób z rozpoznaną stabilną chorobą wieńcową wykazał średnią HR 73/min, a u ponad połowy pacjentów (52,3%) spoczynkowa HR przekraczała 70/min, a jedynie u 20% badanych wynosiła $\leq 62/\text{min}$ [25]. Średnia osiągnięta dawka dobową beta-adrenolityków była niska — dla bisoprololu wynosiła 6 mg, atenololu 55 mg, karwedilolu 19 mg, a metoprololu 75 mg. Analogiczne wyniki przyniósł polski rejestr RECENT, który objął populację 2593 chorych z po-

twierdzone i leczoną przynajmniej od 12 miesięcy stabilną chorobą wieńcową w warunkach ambulatoryjnych. Aż u 89% osób leczonych beta-adrenolitykami stwierdzono spoczynkową HR > 60/min, przy wysokiej średniej dla HR w badanej populacji wynoszącej 73/min [26]. Najnowszy globalny rejestr CLARIFY [27] wykazał, że w grupie 33 177 pacjentów z chorobą wieńcową 75% jest leczonych beta-adrenolitykiem, z czego aż 41% ma spoczynkową HR równą 70/min. U 14,4% pacjentów stwierdzono przeciwwskazanie lub nietolerancję beta-adrenolityków.

Na podstawie *European Heart Survey* można stwierdzić, że zarówno lekarze kierujący chorych do kardiologów, jak i kardiolodzy nieskutecznie kontrolują HR w chorobie wieńcowej; częste jest stosowanie subterapeutycznych dawek beta-adrenolityków. Ponieważ tylko 4% chorych otrzymywało antagonistę wapnia zwalniającego HR w skojarzeniu z beta-adrenolitykiem wydaje się, że problem stanowi niedostateczna motywacja lekarzy do zwiększania dawki beta-adrenolityków w celu uzyskania docelowej HR i niedostateczne korzystanie z leczenia skojarzonego — mimo udowodnionych korzyści z obniżania HR jako skutecznej metody zapobiegania niememu lub objawowemu niedokrwieniu i możliwej prewencji powikłań u chorych z szybszym rytmem. Możliwym wytłumaczeniem takiego postępowania może być uznanie za priorytet leczenia objawowego, a nie uzyskiwanie docelowej HR, także ze względu na ryzyko działań niepożądanych tradycyjnych leków. Złagodzenie lub ustąpienie dolegliwości dławicowych może zniechęcać do bardziej intensywnego leczenia chronotropowo ujemnego, wymagającego większych dawek leków, terapii złożonej i kontroli działań niepożądanych. Wysoka HR wśród chorych obciążonych przewlekłymi chorobami płuc lub cukrzycą i leczonych częściej werapamillem lub diltiazemem, którym podaje się niskie dawki beta-adrenolityków lub ich stosowanie jest zaniechane, potwierdza tę sugestię mimo wykazanego współcześnie znaczenia „leczenia do celu” (chronotropowego) — analogicznie do zasady korygowania innych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie lub dyslipidemia.

Potwierdzeniem tej tezy są wyniki badań klinicznych z nowym lekiem, selektywnie zwalniającym HR — iwabradyną, wskazujących na jego możliwy wpływ na rokowanie pacjentów z chorobą niedokrwinną serca z towarzyszącą dysfunkcją LV oraz w przebiegu HF. Wyniki kluczowego badania BEAUTIFUL [15] wykazały w grupie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i upośledzoną funkcją skurczową LV bezpieczeństwo leku, także w połączeniu z beta-adrenolitykiem. W grupie pacjentów z początkową spoczynkową HR ≥ 70 /min iwabradyna zmniejszała częstość występowania zdarzeń wieńcowych, takich jak: hospitalizacja z powodu MI o 36%, hospitalizacja z powodu MI lub niestabilnej choroby wieńcowej o 22% oraz rewaskularyzacja wieńcowa o 30%. Oczekujemy na wyniki badania SIGNIFY, które wyjaśni, czy wybiórcze zwolnienie akcji serca przez iwabradynę popra-

wia rokowanie w stabilnej chorobie wieńcowej u pacjentów z prawidłową funkcją skurczową LV oraz rytmem zatokowym z HR ≥ 70 /min.

Dysponujemy zatem jednoznacznymi dowodami wskazującymi, że u pacjentów z chorobą wieńcową przyspieszona akcja serca odgrywa istotną rolę w patogenezie incydentów niedokrwienych i jest znamionym czynnikiem ryzyka chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej. Opierając się na licznych dowodach epidemiologicznych i klinicznych, HR powinna być wykorzystywana do oceny ryzyka i stanowić drogowskaz dla optymalnej terapii w chorobie wieńcowej. W znaczącej grupie chorych beta-adrenolityki nie są wystarczające dla skutecznej terapii, a aktualny stan wiedzy nakazuje rozważanie terapii łączonej z iwabradyną, przynajmniej w grupie pacjentów z dysfunkcją niedokrwinną LV (EF < 40%), o ile spoczynkowa HR na optymalnej podstawowej terapii przekracza 70/min.

Zapamiętaj: *Choroba wieńcowa stanowi ugruntowane wskazanie do zwolnienia spoczynkowej HR do 55–60/min, a podstawowe leki służące do osiągnięcia tego celu to beta-adrenolityki, niedihydropirydynowi antagoniści wapnia oraz iwabradyna.*

CZĘSTOŚĆ RYTMU SERCA JAKO CEL LECZENIA W NIEWYDOLNOŚCI SERCA

Przyspieszony rytm serca jest jednym z podstawowych i wczesnych objawów HF. Koreluje ona z zaawansowaniem choroby niezależnie od jej etiologii, będąc uznanym objawem o wartości prognostycznej. Samo przyspieszenie pracy serca, jeśli jest znaczne i trwa odpowiednio długo, może pogarszać kurczliwość i stać się wyłączną przyczyną HF. Stan taki określa się kardiomiopatią tachyarytmiczną, która wg obowiązującej klasyfikacji należy do grupy pierwotnych kardiomiopatii nabytych [28]. Tachykardia jest także uznanym czynnikiem zaburzającym napełnianie komór serca i nasilającym objawy dysfunkcji rozkurczowej lub HF z zachowaną EF. Niedokrwienie prowokowane przez niedostatecznie kontrolowaną HR może prowadzić do hibernacji miokardium i odwracalnego pogorszenia funkcji skurczowej komór.

Zgodnie z wynikami licznych badań zarówno śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i śmiertelność całkowita u chorych z HF jest wprost proporcjonalna do HR. Kluczowe dane definiujące HR ≥ 70 /min jako powiązaną z gorszym rokowaniem uzyskano w badaniu standardowo leczzonej populacji z niedokrwinną dysfunkcją LV w badaniu BEAUTIFUL. Co niezwykle ważne — zwolnienie HR pozwala na obniżenie śmiertelności. Stało się to podstawą zastosowania leków, dzięki którym HR jest stosunkowo łatwo modyfikowalnym parametrem wpływającym na rokowanie w HF.

Wyniki licznych badań klinicznych potwierdziły wysoką skuteczność terapeutyczną zwalniania HR w HF — początkowo uzyskiwanej wyłącznie dzięki lekom beta-adrenolitycznym. Zmiana HR nie jest jedynym elementem działania beta-

-adrenolityków — poza działaniem chronotropowo ujemnym efekt blokowania aktywacji układu adrenergicznego powoduje m.in. redukcję groźnych zaburzeń rytmu serca, zmniejsza niedokrwienie i pozawałowe uszkodzenie mięśnia sercowego oraz przeciwdziała remodelingowi LV po MI. Osiągnięta podczas leczenia HR jest jednak dobrym wskaźnikiem jego skuteczności — metaanaliza McAlistera i wsp. [29] oparta na danych z 23 badań dotyczących skurczowej HF wykazała, że stopień zwolnienia HR, a nie dawka beta-adrenolityku, koreluje z korzyściami klinicznymi. Przy redukcji śmiertelności w całej grupie o średnio 24% wykazano, że zwolnienie HR o 5/min (ale nie osiągnięcie określonej dawki leku) zmniejsza śmiertelność o 18%.

Te silne dowody na zmniejszanie śmiertelności u chorych z HF w II–IV klasach NYHA i obniżenie ryzyka innych kluczowych powikłań — wystąpienia MI czy hospitalizacji z powodów kardiologicznych — powodują, że beta-adrenolityki należą od lat do pierwszej linii leczenia w skurczowej HF i są rekomendowane łącznie z inhibitorami konwertazy angiotensyny u wszystkich pacjentów z EF < 40% w celu redukcji częstości hospitalizacji z powodu HF i ryzyka przedwczesnego zgonu. Co istotne, zalecenia nie uznają efektu klasy i dotyczą leków przebadanych w prospektywnych próbach klinicznych — bursztynianu metoprololu o przedłużonym uwalnianiu, bisoprololu, karwedilolu i — mimo braku pełnych dowodów na zmniejszenie śmiertelności ogólnej — nebiwololu.

Powszechne stosowanie beta-adrenolityków wiąże się jednak z ryzykiem działań niepożądanych, nierzadkich u chorych w HF. Stanowi to główną przyczynę niedostatecznego dawkowania lub braku włączania tej grupy leków mimo oczywistych korzyści. Hipotonia, nasilenie chromania przestankowego lub objawów bronchospastycznych należą do najczęstszych przyczyn. W pewnym odsetku przypadków stosowanie beta-adrenolityków nawet w prawidłowo dobranej dawce wyraża się pogorszeniem parametrów układu oddechowego. Choć w mięśniach gładkich drzewa oskrzelowego dominują receptory beta-2, to ocenia się, że odsetek receptorów beta-1 sięga 20% i dlatego także stosowanie beta-1 selektywnych preparatów może wywołać zaostrzenia przebiegu astmy oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Prowadzi to do potwierdzonej luki terapeutycznej — zaledwie 22% polskich pacjentów z HF przyjmuje optymalną dawkę beta-adrenolityku, a 23% nie otrzymuje go w ogóle [30]. Również dane z rejestru DATA HELP wskazują, że mediana HR polskich pacjentów z HF przekracza 70/min [31].

Iwabradyna jest pierwszym przedstawicielem klasy leków, których jedynym efektem jest bezpośrednio ujemne działanie chronotropowe, wyróżniającym się znakomitą tolerancją bez typowych dla beta-adrenolityków działań niepożądanych. W przeciwieństwie do prób klinicznych beta-adrenolityków w HF, gdzie schemat terapii nie zależał ściśle od HR, w badaniu SHIFT skupiono się na leczeniu chorych ze skurczową HF (EF < 35%) w II–IV klasie wg NYHA, u których spoczyn-

kowa HR była równa lub większa od 70/min. Badanie potwierdziło znakomitą tolerancję iwabradyny w populacji chorych poddanych pełnej standardowej farmakoterapii (co istotne, nie odnotowano groźnych dla zdrowia bradyarytmii). Pacjenci leczeni iwabradyną wykazali o 18% niższe ryzyko zgonu lub hospitalizacji i zmniejszenie o 26% śmiertelności zależnej od HF; redukcja śmiertelności ogólnej wykazała korzystny, lecz nieznamienisty trend. Mechanizmem poprawy może być promowanie odwrotnej przebudowy uszkodzonej LV [32]. Efekt kliniczny iwabradyny nie jest zależny od wstępnej dawki beta-adrenolityków, ale od wyjściowej HR i odpowiedzi chronotropowej [33]. Znaczenie praktyczne mają obserwacje o wyższej jakości życia pacjentów leczonych iwabradyną w porównaniu z placebo [34] lub referencyjnymi beta-adrenolitykami [35, 36].

Wyniki subanalizy badania wykazały, że zasadnicza korzyść kliniczna dotyczyła podgrupy ze spoczynkową HR ≥ 75 /min [37]. Nieco wbrew zasadom interpretacji badań klinicznych, wysoce znamienna statystycznie korzyść — poprawa przeżycia ogółem i w wszystkich typowych powikłań krążeniowych w tej podgrupie — stała się podstawą do określenia przez EMA wskazań, niespójnych z najnowszymi wytycznymi dotyczącymi HF. W wytycznych ESC z 2012 r. znajduje się zalecenie włączenia iwabradyny u objawowych chorych, prawidłowo leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny i beta-adrenolitykiem oraz antagonistą aldosteronu, u których nie uzyskano zwolnienia HR < 70/min, w celu poprawy rokowania na poziomie dowodów IIa/B, podczas gdy rejestracja wg EMA dotyczy pacjentów z HR ≥ 75 /min, z niedostateczną kontrolą podczas leczenia beta-adrenolitykiem lub w razie niemożności jego stosowania.

Digoksyna jest jednym z najstarszych leków kardiologicznych o złożonym mechanizmie działania, głównie inotropowym i neurohumoralnym (stymulacja układu przywspółczulnego). Potwierdzono także normalizację odruchów z baroreceptorów po podaniu digoksyny u chorych z HF. Podstawowym efektem klinicznym działania leku jest zwolnienie rytmu serca, zarówno u pacjentów z rytmem zatokowym, jak i z AF. Ostatnie rekomendacje postępowania w HF dopuszczają digoksynę u chorych z AF, lecz preferuje się dla tego celu inne leki, głównie z grupy beta-adrenolityków. Istotne dla praktyki jest potwierdzenie bezpieczeństwa terapii jedynie w zakresie niskich stężeń leku we krwi (0,5–0,9 ng/ml) ze wzrostem liczby powikłań względem placebo u chorych z wyższymi stężeniami (wyniki badania DIG [13]). Powyższa zależność jest szczególnie istotna u kobiet, u których toksyczny efekt działania leku pojawia się już przy stężeniach terapeutycznych nieznacznie przekraczających 1 ng/ml. Toksyczność digoksyny tłumaczy brak wpływu na zasadnicze powikłania w HF, chociaż lek wywiera korzystny efekt objawowy.

Niedihydropirynowi antagoniści wapnia, werapamil i diltiazem, nie znalazły zastosowania w terapii skurczowej HF i w ostatnich rekomendacjach są wymieniane wśród substancji

przeciwwskazanych u większości chorych ze względu na ich ujemne działanie inotropowe, mogące nasilać objawy HF; bywają stosowane jako element leczenia kontrolującego rytm komór w HF z zachowaną EF i AF.

Zapamiętaj: W HF dąży się do zwolnienia częstości rytmu zatokowego $< 70/\text{min}$, co zmniejsza śmiertelność z przyczyn krążeniowych. Cel ten należy osiągać, stosując beta-adrenolityki w zalecanych dawkach. W razie jego nieosiągnięcia jest wskazane dołączenie iwabradyny u pacjentów z zachowanym rytmem zatokowym o częstości $\geq 70/\text{min}$. U osób z HF z AF uzyskanie $\text{HR} < 80/\text{min}$ w spoczynku i $< 110/\text{min}$ podczas testu 6-minutowego marszu pozwala uzyskać rokowanie podobne jak w przypadku strategii przywracania rytmu zatokowego.

CZĘSTOŚĆ RYTMU SERCA U PACJENTÓW Z NIEPOWIKŁANYM NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

Ciśnienie w układzie tętniczym jest pochodną objętości wyrzutowej serca, HR i oporu stawianego przez układ naczyniowy. Udowodniono, że aktywacja współczulna uczestniczy w procesach przebudowy ścian tętniczek, zwiększeniu sztywności ścian dużych tętnic i przerostu mięśnia sercowego w przebiegu nadciśnienia tętniczego. W badaniach epidemiologicznych (Framingham Heart Study, The National FIN-RISK Study) wykazano, że wzrost $\text{HR} > 85/\text{min}$ w porównaniu z osobami z $\text{HR} < 65/\text{min}$ kojarzył się z wyższym ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym, wyższym stężeniem cholesterolu i triglicerydów, większą śmiertelnością ogólną i sercowo-naczyniową. Zależności te występowały i byłyby nawet silniej wyrażone u osób z nadciśnieniem tętniczym [38, 39].

Nie jest ustalona pożądana HR dla pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Zmniejszenie aktywności układu współczulnego jest celem nefarmakologicznych, a także farmakologicznych interwencji w nadciśnieniu tętniczym; może mieć podstawowe znaczenie w leczeniu podgrupy pacjentów z nadmierną stymulacją adrenergiczną jako podstawowym mechanizmem nadciśnienia. Efekty farmakoterapii prowadzącej do zwolnienia HR za pomocą leków beta-adrenolitycznych u chorych na nadciśnienie tętnicze okazały się jednak inne niż w przypadku osób z HF, chorobą wieńcową lub zaburzeniami rytmu. Istnieją dowody na to, że różne grupy leków hipotensyjnych mogą odmiennie wpływać na morfologię fali tętna i przez to na parametry hemodynamiczne, mimo podobnego wpływu na wartości ciśnienia mierzonego na tętnicy ramieniowej. Konwencjonalny pomiar ciśnienia tętniczego na tętnicy ramieniowej zakłada, że odzwierciedla on ciśnienia obecne w krążeniu centralnym. Założenie to oparte jest na fakcie zależności częstości występowania zarówno uszkodzeń narządowych, jak i zdarzeń sercowo-naczyniowych zakończonych i niezakończonych zgonem od wartości ciśnienia mierzonego na tętnicy ramieniowej. Jednak wartości ciśnienia centralnego, poza objętością wyrzu-

tową LV i oporem naczyń obwodowych, zależą także od sztywności tętnic centralnych oraz czasu i wielkości odbicia fali ciśnienia.

W badaniu Conduit Artery Functional Evaluation (CAFE), które zostało zaprojektowane jako część analizy badania ASCOT, wykazano obecność znaczących różnic w wartościach centralnego ciśnienia w aorcie i parametrów hemodynamicznych na korzyść terapii amlodipiną $\pm$ perindopilem w porównaniu z leczeniem atenololem $\pm$ bendroflumetiazidem, mimo podobnych wartości ciśnienia tętniczego mierzonego na tętnicy ramieniowej osiągniętych w obu schematach leczenia. Stwierdzono wyższe wartości ciśnienia centralnego podczas terapii beta-adrenolitykiem, niezależnie od zastosowania dodatkowych leków w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia mierzonego na tętnicy ramieniowej, co świadczy o silnym niekorzystnym wpływie atenololu na badane parametry. Wymienia się 3 potencjalne mechanizmy mogące prowadzić do takich różnic. Są to: (1) różnice wpływu stosowania leków różnych grup na szybkość fali tętna, która jest pochodną sztywności tętnic, (2) różnice w oddaleniu miejsc odpowiadających za odbicie fali ciśnienia, (3) różnice w czasie trwania skurczu wynikające z różnic w HR. Wyniki badania ASCOT [40] oraz metaanaliza Lindholma i wsp. [41], która ukazała się w czasopiśmie *Lancet* w 2005 r., kwestionowały korzyści ze stosowania beta-adrenolityków w terapii hipotensyjnej i spowodowały obniżenie preferencji dla tej grupy leków w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym z I do IV rzutu w wytycznych brytyjskich BSH/NICE z 2006 r. [42] i zawężenie wskazań do rozpoczęcia terapii hipotensyjnej beta-adrenolitykami do chorych < 60 . rż. w zaleceniach kanadyjskich CHEP z 2006 r. [43]. Mimo że w wytycznych ESH/ESC z 2007 r. utrzymano beta-adrenolityki na liście leków przeznaczonych do stosowania w monoterapii w nadciśnieniu tętniczym [44], to ich pozycję podważyła kolejna metaanaliza Bangalore i wsp. [45], sugerująca niekorzystny wpływ zwolnienia HR uzyskiwanego za pomocą beta-blokady (przede wszystkim na podstawie badań z atenololem), na ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Teza o niedostatecznej skuteczności beta-adrenolityków jest jednak kontrowersyjna i nie została potwierdzona w wielkiej metaanalizie opartej na danych ponad 460 000 pacjentów [46]. Ostatnia dostępna aktualizacja zaleceń ESH dotyczących postępowania w nadciśnieniu z 2009 r. [47] nie obniżyła jednak pozycji beta-adrenolityków, podkreślając że wspomniane zastrzeżenia zasadniczo nie odnoszą się do ich podgrupy o właściwościach wazodylatacyjnych, a szczególnie nebiwololu (selektywnego wobec receptorów beta-1, dodatkowo aktywującego receptory beta-3) i karwedilolu (nieselektywnego, blokującego receptory alfa-1) [48]. W praktyce klinicznej leki te słabiej obniżają HR niż kardioselektywne beta-adrenolityki, co stanowi w świetle metaanalizy Bangalore i wsp. [45] właściwość korzystną dla chorych na niepowikłane nadciśnienie tętnicze. Znalazło

to odzwierciedlenie w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 r. [49]. Zgodnie z tym dokumentem stosowanie beta-adrenolityków zaleca się w nadciśnieniu tętniczym u chorych z objawami krążenia hiperkinetycznego, tachykardią i zaburzeniami rytmu serca, szczególnie u osób młodych oraz z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z HF, chorobą wieńcową, zwłaszcza po przebytym MI. Towarzysząca cukrzyca, zespół metaboliczny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stanowią uzasadnienie do preferowania leków beta-adrenolitycznych III generacji, podczas gdy dążenie do zwolnienia HR przy współistnieniu choroby wieńcowej lub HF dopuszcza również zastosowanie beta-adrenolityków o wysokiej kardioselektywności i bez właściwości wazodylatacyjnych (betaksololu, bisoprololu, bursztynianu metoprololu) wg zalecanych w tych jednostkach chorobowych zasad i celów kontroli HR. Zastrzeżenia dotyczące skuteczności hipotensyjnej beta-adrenolityków nie podważają zależności ryzyka powikłań od HR podczas leczenia hipotensyjnego, np. obserwowanego w grupie pacjentów z przerostem LV skorygowanego statystycznie wzrostu ryzyka zgonu o 79% przy $HR \geq 84/\text{min}$ [50].

Działające ujemnie chronotropowo pochodne niedihydropirydynowe z grupy antagonistów wapnia — werapamil i diltiazem — wg dokumentu PTNT z 2011 r. powinny być preferowane u chorych z nadciśnieniem tętniczym i utrwalonym AF, chorobą niedokrwienną serca oraz, ze względu na swoją neutralność metaboliczną, w zespole metabolicznym.

Na zakończenie należy podkreślić fundamentalne znaczenie nefarmakologicznych metod modulacji HR u chorych na nadciśnienie tętnicze: redukcji masy ciała, zaprzestania palenia tytoniu, ograniczenia spożycia alkoholu i systematycznego wysiłku fizycznego, obejmującego codzienne ćwiczenia wytrzymałościowe uzupełniane ćwiczeniami oporowymi.

Zapamiętaj: *Zwalnianie HR w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym nie stanowi odrębnego celu leczniczego, lecz wazodylatacyjne beta-adrenolityki pozostają wśród podstawowych grup leków hipotensyjnych. Współistnienie nadciśnienia tętniczego nie zmienia celu kontroli HR przy współwystępowaniu choroby wieńcowej lub HF.*

KONTROLA CZĘSTOŚCI RYTMU SERCA W MIGOTANIU PRZEDSIONKÓW

Migotanie przedsionków występuje u 1–2% populacji ogólnej, ale już u 5–15% osób > 80 lat [51, 52]. Częstość rytmu komór w AF zależy od wielu czynników: okresu refrakcji i utajonego przewodzenia w węzle przedsionkowo-komorowym, napięcia nerwu błędnego i układu współczulnego oraz stężenia endogennych katecholamin. Dodatkowo, pogorszenie napełniania komór wynikające z braku skurczu przedsionka sprzyja niekontrolowanemu przyspieszeniu rytmu komór.

Chorzy z utrwalonym AF charakteryzują się (bez leczenia) zróżnicowaną częstością rytmu komór w spoczynku 90–160/min. Rytm komór < 70–90/min sugeruje cho-

robę węzła przedsionkowo-komorowego (nie można jednak w tym przypadku wykluczyć wzmożonego napięcia nerwu błędnego). Utrzymująca się $HR > 150/\text{min}$ może wskazywać na wysokie stężenie katecholamin spowodowane nadczynnością tarczycy, gorączką, odwodnieniem lub HF. Częstość rytmu serca u chorych z AF podlega dobowym wahaniom — najwyższa notowana jest około południa, a najniższa około 3:00 w nocy, co pokrywa się ze zmiennością dobową częstości rytmu zatokowego [53]. W trakcie wysiłku dochodzi do przyspieszenia częstości rytmu komór, co wiąże się ze zniesieniem napięcia nerwu błędnego i wzrostem stężenia endogennych katecholamin w stopniu zależnym od wysiłku.

Niemiarowość pracy serca i szybki rytm komór w przebiegu AF mogą jednak powodować objawy w postaci kołatania serca, duszności, zmęczenia i zawrotów głowy. Właściwa kontrola częstości rytmu komór może je złagodzić, poprawić warunki hemodynamiczne poprzez wydłużenie czasu napełniania komór i zapobiegać powstaniu tachykardiomiopatii. U pacjentów dobrze tolerujących objawy arytmii strategia walki o rytm zatokowy nie jest preferowana względem strategii kontroli częstości rytmu komór, gdyż nie stwierdzono między nimi różnicy w odniesieniu do śmiertelności całkowitej czy częstości występowania udarów mózgu [54, 55]. Dotyczy to także pacjentów z HF [56]. Wybór postępowania jest więc kwestią indywidualną — należy rozważyć korzyści i ryzyko wybieranej opcji, wpływ na jakość życia chorego i preferencje danego pacjenta. Dobrze tolerowane, długotrwałe AF, podeszły wiek, poważne choroby układu sercowo-naczyniowego i inne schorzenia współistniejące, a także znaczne powiększenie lewego przedsionka skłaniają do wyboru strategii kontroli częstości rytmu komór. Należy podkreślić, że terapia zapewniająca kontrolę HR powinna być kontynuowana również wtedy, gdy wybrano strategię przywrócenia rytmu zatokowego, a u pacjenta występują objawowe epizody AF związane z szybką odpowiedzią komór. Może uderzać niezgodność między danymi epidemiologicznymi dotyczącymi gorszego rokowania u pacjentów z AF w porównaniu z osobami z rytmem zatokowym oraz brakiem dowiedzionych korzyści z farmakologicznego podtrzymywania rytmu zatokowego w większości badań klinicznych — są one najczęściej tłumaczone niską skutecznością i działaniami niepożądanymi dostępnych leków przeciwaritmicznych. Wyniki próby klinicznej ATHENA po raz pierwszy sugerują, że farmakologiczne podtrzymywanie rytmu zatokowego może poprawiać rokowanie w napadowym AF [57].

Dotychczas nie ustalono jednoznacznie dla pacjentów z AF częstości rytmu komór optymalnej dla poprawy jakości życia, zmniejszenia ryzyka powikłań i śmiertelności. W wytycznych z 2006 r. zaleca się ścisłą kontrolę częstości rytmu i dążenie do utrzymania częstotliwości komór 60–80/min w spoczynku oraz 90–115/min w czasie umiarkowanego wysiłku. W badaniu AFFIRM stwierdzono, że z powodu ścisłej

kontroli częstości rytmu komór 7,3% pacjentów wymagało leczenia elektrostymulacją stałą z powodu objawowej bradykardii, a wyższa spoczynkowa częstość rytmu komór nie wiązała się z gorszym rokowaniem. W badaniu *RACE Control Efficacy in permanent atrial fibrillation* (RACE II) nie wykazano korzyści ze ścisłej kontroli częstości rytmu komór w porównaniu z łagodniejszą metodą postępowania [58]. W grupie chorych z AF o łagodniejszej strategii kontroli częstości rytmu komór za cel terapeutyczny przyjęto spoczynkową częstość < 110/min, podczas gdy przy ścisłej kontroli częstości rytmu komór założono, że spoczynkowa HR powinna wynosić < 80/min i wzrastać adekwatnie do umiarkowanego wysiłku fizycznego. Częstość występowania objawów związanych z AF, działań niepożądanych i jakość życia nie różniły się istotnie w obu grupach, a pacjentów przydzielonych do łagodniejszej strategii postępowania rzadziej hospitalizowano. W badaniu RACE II wykazano, że u osób bez poważnych objawów klinicznych związanych z szybką czynnością komór można z powodzeniem stosować złagodzone cele leczenia. Należy jednak pamiętać, że osiągnięte faktycznie wartości HR w obu grupach różniły się znacznie mniej niż zakładano, wynosząc odpowiednio 93 ± 9 /min i 76 ± 12 /min.

Podstawowymi lekami do kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z utrwalonym lub przetrwałym AF są beta-adrenolityki (kardioselektywne, bez właściwości wazodylatacyjnych, jeżeli arytmii nie towarzyszy HF czy cukrzyca) i niedihydropirydynowe pochodne antagonistów wapnia (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności B). Rozsądnie jest rozpoczynać leczenie, przyjmując łagodniejsze kryteria kontroli częstości rytmu komór w postaci spoczynkowej częstości < 110/min (klasa IIa, B). W przypadku utrzymujących się objawów klinicznych czy cech tachykardiomiopatii, mimo łagodniejszej strategii leczenia, rozsądne jest przyjęcie ścisłych kryteriów kontroli częstości rytmu komór: w spoczynku < 80/min, podczas wysiłku < 110/min (klasa IIa, B). Taki cel jest zalecany także u chorych z AF i towarzyszącą HF. Jeżeli monoterapia nie prowadzi do uzyskania pożądanej częstości rytmu komór, należy rozważyć terapię skojarzoną. Najczęściej zaleca się dołączenie do beta-adrenolityku lub antagonisty wapnia niewielkiej, indywidualnie dobranej dawki digoksyny. Rzadziej (z powodu działań niepożądanych) w celu poprawy kontroli HR stosuje się amiodaron lub, w przypadku nieutrwalonego AF u pacjentów bez objawów HF w III–IV klasie wg NYHA lub zaostreń objawów HF, dronedaron. Wybór leku należy zindywidualizować w zależności od charakterystyki pacjenta, a dawkę dobrać tak, aby uniknąć bradykardii (I B). U osób, które odczuwają objawy związane z AF w trakcie wysiłku, należy ocenić skuteczność kontroli częstości rytmu komór podczas wysiłku i tak dostosować leczenie, aby uzyskać fizjologiczną odpowiedź chronotropową i uniknąć bradykardii (I C). W sytuacji nagłej, u chorych bez zespołu preekscytacji w celu zwolnienia szybkiej czynności komór zaleca się dożylne

podanie beta-adrenolityku (esmolol, metoprolol lub propranolol) lub antagonisty wapnia z grupy pochodnych niedihydropirydynowych (werapamil, diltiazem). Po osiągnięciu docelowych wartości częstości rytmu komór zaleca się monitorowanie EKG metodą Holtera w celu oceny bezpieczeństwa terapii. U chorych z objawami HF bez dowodów na istnienie dodatkowych szlaków przewodzenia wskazane jest dożylne podanie digoksyny lub amiodaronu (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności B).

W grupie osób z zespołem preekscytacji możliwości prowadzenia farmakoterapii są znacznie ograniczone — u pacjentów, u których wystąpiło AF lub którzy podają epizody AF w wywiadzie, w celu kontroli częstości rytmu komór za bezpieczne uznaje się stosowanie propafenonu albo amiodaronu (I C). Preferowane jest leczenie przyczynowe (abłacja drogi dodatkowej). Abłacja węzła przedsionkowo-komorowego stanowi paliatywny i nieodwracalny sposób leczenia, dlatego można ją rozważyć u chorych, u których zawodzą wszelkie farmakologiczne, w tym wielolekowe, próby kontroli częstości rytmu komór czy kontrolowania rytmu za pomocą leków i/lub abłacji lewego przedsionka (tab. 2).

Zapamiętaj: Docelowy rytm w AF powinien zapewniać optymalną sprawność pacjenta, a u chorych bezobjawowych dopuszczalna jest strategia ukierunkowana na umiarkowane zwolnienie HF < 110/min w spoczynku. W AF z cechami HF lub objawami zależnymi od tachykardii dążyć się do uzyskania docelowej HR < 80/min w spoczynku i < 110/min podczas wysiłku.

CZĘSTOŚĆ RYTMU SERCA U PACJENTÓW Z WADĄ ZASTAWKOWĄ SERCA

Wady zastawkowe serca wiążą się z patologiczną zmianą warunków obciążenia wstępnego lub następczego jam serca. Chociaż powodują typowe objawy HF lub zwiększają ryzyko niedokrwienia miokardium, istnieje bardzo niewiele badań dotyczących optymalnych zakresów HR dla poszczególnych rodzajów wad, a zasób dostępnej wiedzy jest niewielki w porównaniu z analogicznymi danymi u pacjentów z chorobą wieńcową lub HF. Brak również adekwatnych zaleceń w aktualnych wytycznych postępowania dotyczących wad serca, dlatego przedstawione poniżej opinie stanowią konsensus i opierają się w większości na wiedzy patofizjologicznej.

Zwężenia zastawek ująć przedsionkowo-komorowych

Zwężenie zastawki mitralnej jest obecnie w Europie rzadkie w związku z ograniczeniem występowania gorączki reumatycznej. Izolowane zwężenie zastawki trójdzielnej to kazuistyka. Wspólną cechą zwężenia lewego i prawego ujścia przedsionkowo-komorowego jest pierwotny wpływ na napełnianie komór poprzez zwolnienie napływu z przedsionka, co wiąże się ze wzrostem panującego w nim ciśnienia,

Tabela 2. Zalecenia dotyczące długoterminowej strategii kontroli częstości rytmu komór [53]

Zalecenia	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
U pacjentów z napadowym, przetrwałym lub utrwalonym AF zaleca się leczenie farmakologiczne zwalniające rytm komór (za pomocą leków beta-adrenolitycznych, niedihydropidynowych pochodnych antagonistów wapnia, digoksyny lub skojarzenia tych preparatów). Należy zindywidualizować terapię i unikać wywołania bradykardii	I	B
Jeżeli objawy związane z AF występują w trakcie wysiłku, należy ocenić skuteczność kontroli częstości rytmu komór podczas wysiłku i tak dostosować leczenie, by uzyskać fizjologiczną odpowiedź chronotropową bez bradykardii	I	C
U pacjentów z zespołem preekscytacji, u których wystąpiło AF lub którzy podają jego epizody w wywiadzie, w celu kontroli częstości rytmu komór preferuje się propafenon albo amiodaron	I	C
Leczenie należy rozpoczynać, przyjmując łagodniejsze kryteria kontroli częstości rytmu komór w postaci częstotliwości spoczynkowej < 110/min	IIa	B
W przypadku utrzymujących się objawów klinicznych lub cech tachykardiomiopatii przy łagodniejszej strategii leczenia, należy przyjąć ścisłe kryteria kontroli częstości rytmu komór: w spoczynku < 80/min, podczas wysiłku < 110/min. Po osiągnięciu docelowych wartości częstości rytmu komór zaleca się monitorowanie EKG metodą Holtera w celu oceny bezpieczeństwa terapii	IIa	B
W przypadku nieutrwalonego AF u pacjentów bez objawów HF w III–IV klasie wg NYHA lub zaostrzeń objawów HF w celu kontroli częstości rytmu komór można rozważyć stosowanie dronedaronu	IIa	B
U pacjentów z HF i dysfunkcją lewej komory lub chorych mało aktywnych, prowadzących siedzący tryb życia, wskazane jest stosowanie digoksyny	IIa	C
W przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do stosowania innych leków częstość rytmu komór można kontrolować, podając amiodaron	IIb	C
U pacjentów z napadowym AF nie należy podawać digoksyny jako jedynego leku kontrolującego częstość rytmu komór	III	B

AF — migotanie przedsionków; NYHA — *New York Heart Association*; HF — niewydolność serca

który stanowi bezpośrednie podłoże objawów chorobowych. Tachykardia prowadzi do skrócenia okresu rozkurczu serca i obserwacje dotyczące niekorzystnego wpływu tachykardii są od dawna znane [59], a późniejsze prace wskazują, że skrócenie okresu napełniania komór < 300 ms powoduje gwałtowny wzrost ciśnienia zaklinowania kapilar płucnych, zasadniczego mechanizmu duszności w zwężeniu ujścia mitralnego [60]. Zalecenie utrzymania HR w dolnym zakresie wartości prawidłowych powtarza się w wytycznych, jednak przede wszystkim w przypadku wystąpienia AF. Istnieją prace wskazujące, że intensywna beta-blokada może upośledzać wysiłkowe parametry pracy serca w stenozie mitralnej [61] wskutek ujemnego efektu inotropowego. Próby stosowania propranololu w dawce 80–120 mg/d., przy zachowanym rytmie zatokowym, nie prowadziły do poprawy czynnościowej, mimo zwolnienia rytmu serca o 19/min (74 vs. 55/min) w spoczynku i o 36/min podczas wysiłku (151 vs. 115/min) [62]. Badania obejmowały zwykle małe grupy i uzyskiwano niewielkie korzyści ze stosowania digoksyny, werapamilu i ate-

nololu [63] w rytmie zatokowym, z nieco lepszymi wynikami dotyczącymi podawania metoprololu; werapamil wykazał lepszą skuteczność podczas AF [64]. Interpretację utrudniają też szerokie zakresy wyjściowych HR i umiarkowane ich obniżanie w czasie prób lekowych. Wydaje się jednak, że wartości < 60/min podczas leczenia nie były dobrze tolerowane. Jedno z niewielu doniesień o wyraźnie pozytywnej odpowiedzi czynnościowej dotyczy grupy pacjentek w ciąży, których praca serca zwolniła po zastosowaniu beta-adrenolityku z 86/min do 78/min [65]; istnieje także podobne doniesienie niedotyczące kobiet w ciąży, u których korzyści przynosiło zwolnienie HR z 83/min do 69/min [66], wartości zbliżonej do celów leczenia w skurczowej niewydolności serca. Wystąpienie AF jako konsekwencji stenozы mitralnej świadczy o stopniu zaawansowania choroby i wynika z przeciążenia przedsionka, jego przebudowy i włóknienia, zwłaszcza po przebytych procesie reumatycznym. Wzrost naprężenia i rozciąganie dotyczy nie tylko lewego przedsionka, ale również żył płucnych. Częstość występowania AF u chorych ze zwę-

żeniem ujścia mitralnego jest proporcjonalna do stopnia zwężenia zastawki, a nie koreluje liniowo z wielkością przedsionków [67]. Kontrola częstości rytmu w AF jest niezbędna, powoduje wydłużenie czasu napełniania komory przez zwężone ujście mitralne; istotnie zmniejsza dolegliwości pacjenta. Kontrola HR pozwala również zmniejszyć patologiczną aktywność płytek, wpływając na ryzyko zatorowe w badaniu zakładającym uzyskanie spoczynkowej częstości rytmu komór $< 100/\text{min}$ [68]. Niedawne doniesienie wskazuje, że kontrola częstości rytmu zatokowego za pomocą leku pozbawionego negatywnego wpływu inotropowego może dawać lepsze wyniki niż beta-blokada u pacjentów ze stenozą mitralną [69].

Niedomykalność mitralna

W niedomykalności mitralnej dochodzi do przeciążenia objętościowego lewego przedsionka, w odróżnieniu od przeciążenia ciśnieniowego w stenozie mitralnej. Powoduje to powiększenie lewego przedsionka, a następnie LV. W istotniej niedomykalności mitralnej przyspieszenie HR jest zjawiskiem wyrównawczym, jednak większa objętość krwi wyrzucana z LV nie powoduje zwiększenia rzutu serca, gdyż znaczna objętość krwi cofa się do lewego przedsionka. Pojawiają się napady AF, które pogłębiają zaburzenia kurczliwości, zwiększają rozstrzeń przedsionka, a AF stosunkowo szybko się utrzuca. Zasady kontroli częstości rytmu są podobne jak w stenozie mitralnej. U chorych z AF i objawami HF w celu kontroli częstości rytmu stosuje się naparstnicę.

Niedomykalność aortalna

Znaczenie HR w niedomykalności aortalnej stanowiło przedmiot kontrowersji — przy typowym wpływie tachykardii na inotropizm i ukrwienie miokardium podnoszono jednak hipotezę o wpływie dłuższego okresu rozkurczu przy wolniejszej pracy serca na objętość fali zwrotnej. Klasyczna praca wskazywała jednak na stałość objętości fali zwrotnej przy HR 70–120/min, a pogorszenie hemodynamiki obserwowano u niektórych pacjentów przy HR $> 120/\text{min}$ [70]. W eksperymentalnych pracach nie wykazano jednak, aby HR 72/min w porównaniu z uzyskiwanymi stymulacją częstościami 100/min i 120/min wiązała się z większym obciążeniem serca falą zwrotną [71]. Równocześnie stwierdzono, że zastosowanie beta-blokady w warunkach eksperymentalnych zmniejsza włóknienie LV i chroni przed nagłym zgonem [72]. Obserwacje te potwierdzono w największym jak dotąd opublikowanym badaniu obserwacyjnym, w którym wśród 756 pacjentów wykazano poprawę przeżycia w podgrupie leczonej beta-adrenolitykiem, także w analizie uwzględniającej korektę dotyczącą HR [73]. W tym badaniu jednak pacjenci nieleczeni beta-adrenolitykiem charakteryzowali się wolniejszą pracą serca, a w podgrupie z HR $< 70/\text{min}$ nie stwierdzono korzyści ze stosowania beta-adrenolityka. Zestawienie dostępnych danych pozwala przypuszczać, że korzystna w tej dziedzinie może być HR w zakresie 70–80/min.

Obecnie nie dysponujemy jednak prospektywnymi danymi dotyczącymi optymalnej HR w niedomykalności aortalnej. Stosowanie inhibitorów konwertazy lub inhibitorów receptora dla angiotensyny oraz beta-adrenolityków u chorych z wadą aortalną i HF pośrednio wpływa na HR, a istotna niedomykalność aortalna stanowi wskazanie do leczenia chirurgicznego. Przy wskazaniach do operacji w trybie pilnym (u chorych z rozwarstwieniem aorty lub dużą, zwłaszcza ostrą niedomykalnością aortalną) standardowo w przygotowaniu do operacji pacjenta z tachykardią i jednoczesnym wysokim ciśnieniem tętniczym lekami z wyboru są beta-adrenolityki o krótkim działaniu.

Zwężenie zastawki aortalnej

Stenoza aortalna stanowi model przeciążenia ciśnieniowego LV, w związku z tym negatywny wpływ tachykardii na ukrwienie serca, jego napełnianie z punktu widzenia patofizjologii powinien być analogiczny do obserwowanego w populacji ogólnej. Tachykardia znalazła się wśród wskaźników rokowniczych w analizie badania SEAS [74]. Nie są jednak dostępne dane na temat optymalnej częstości rytmu w zwężeniu zastawki aortalnej. Zagrożenie stanowią komorowe zaburzenia rytmu, a stan chorych znacznie się pogarsza, gdy dołącza się AF. Nadmierna bradykardia może nasilać objawy stenozы aortalnej.

Podsumowując, należy stwierdzić, że niewiele jest informacji z kontrolowanych badań dotyczących zwalniania HR w wadach serca. Dane obserwacyjne wskazują na wieloczynnikowe niekorzystne konsekwencje bradykardii i celowość kontroli HR $< 70\text{--}80/\text{min}$, zarówno w rytmie zatokowym, jak i w AF. Zagadnienie to posiada odmienny kontekst przy chorobie zastawek ze względu na preferencję dla leczenia przyczynowego, umożliwiającego korektę podstawowego problemu hemodynamicznego.

***Zapamiętaj:* W wadach serca brakuje prospektywnych kontrolowanych badań precyzujących pożądane zakresy HR. Dane obserwacyjne wskazują na niekorzystne konsekwencje bradykardii i celowość kontroli HR do zakresu 70–80/min.**

PODSUMOWANIE — PROPOZYCJA STANOWISKA DOTYCZĄCEGO CZĘSTOŚCI RYTMU SERCA JAKO CELU TERAPII

1. Częstość rytmu serca stanowi w świetle badań epidemiologicznych łatwy do wykrycia czynnik ryzyka chorób serca i naczyń.
2. Spoczynkowa HR $> 85/\text{min}$ może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego i wzrostem śmiertelności w populacji ogólnej.
3. Prozdrowotne zmiany stylu życia stanowią podstawowy element prewencji, prowadzący m.in. do zwolnienia spoczynkowej HR.

4. Zwalnianie spoczynkowej HR przy użyciu leków nie jest uzasadnione w bezobjawowej populacji bez schorzeń układu sercowo-naczyniowego.
5. Choroba wieńcowa stanowi ugruntowane wskazanie do zwolnienia spoczynkowej HR do 55–60/min, a podstawowe leki służące do osiągnięcia tego celu to beta-adrenolityki, niedihydropirydynowi antagoniści wapnia oraz iwabradyna.
6. Docelowy rytm w AF powinien zapewniać optymalną sprawność pacjenta, a u chorych bezobjawowych jest dopuszczalna strategia ukierunkowana na umiarkowane zwolnienie rytmu serca < 110/min w spoczynku.
7. Niewydolność serca stanowi wskazanie do zwolnienia częstości rytmu zatokowego < 70/min, co zmniejsza ryzyko śmiertelności z przyczyn krążeniowych. Cel ten należy osiągać, stosując beta-adrenolityki w zalecanych dawkach, a w razie jego nieosiągnięcia, poprzez dołączenie iwabradyny (u pacjentów z zachowanym rytmem zatokowym o częstości $\geq$ 70/min).
8. W HF z AF stosuje się digoksynę, przy docelowej HR < 80/min w spoczynku i < 110/min podczas testu 6-minutowego marszu.
9. Zwalnianie rytmu serca w niepowikłanym nadciśnieniu nie stanowi odrębnego celu leczniczego, lecz wazodylatoryjne beta-adrenolityki pozostają wśród podstawowych grup leków hipotensyjnych. Współistnienie nadciśnienia nie zmienia celu kontroli HR przy współistnieniu choroby wieńcowej lub HF.
10. W wadach serca brakuje prospektywnych kontrolowanych badań precyzujących pożądane zakresy HR. Dane obserwacyjne wskazują na niekorzystne konsekwencje bradykardii i celowość kontroli HR do zakresu 70–80/min, zarówno w rytmie zatokowym, jak i w AF.

Konflikt interesów: Jarosław D. Kasprzak: Merck, Polpharma, Sandoz, Sanofi, Servier; Janina Stępińska: Baxter, Polpharma, Sanofi, Servier; Beata Woźakowska-Kapłon: brak; Jarosław Drożdż: brak; Stefan Grajek: AstraZeneca, MSD, Sandoz, Servier; Grzegorz Opolski: AstraZeneca, Merck, MSD, Polpharma, Servier; Andrzej Rynkiewicz: Adamed, Bayer, Boehringer Ingelheim, MSD, Pfizer, Servier; Andrzej Tykarski: Adamed, BI, Egis, Merck, MSD, Novartis, Polpharma, Sanofi, Servier; Krzysztof J. Filipiak: Adamed, AstraZeneca, Berlin Chemie, Egis, Merck, Polpharma, Servier

Piśmiennictwo

1. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 30: 1104–1106.
2. 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: 736–749.
3. Kannel WB, Kannel C, Paffenberger Jr RS et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. *Am Heart J*, 1987; 113: 1489–1494.
4. Filipiak KJ, Szmit S. Spoczynkowa czynność serca — wciąż niedoceniany czynnik ryzyka. *Kardiologia i Polymia*, 2006; 5: 10–29.
5. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of second-hand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation*, 2005; 111: 2684–2698.
6. Landsberg L, Young JB. Casting, fading, and regulation of the sympathetic nervous system. *N Engl J Med*, 1978; 298: 1295–1301.
7. Day JL, Metcalfe J, Simpson CN. Adrenergic mechanisms in control of plasma lipid concentrations. *Br Med J*, 1982; 284: 1145–1148.
8. 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.
9. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1787–1847.
10. Fox K, Garcia MA, Ardissino D et al.; Task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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: 1341–1381.
11. Filipiak KJ, Opolski G. Działania niepożądane i środki ostrożności przy stosowaniu leków beta-adrenolitycznych — spojrzenie z perspektywy 2005 roku. *Choroby Serca i Naczyni*, 2005; 2: 157–169.
12. Coburn AF, Grey RM, Rivera SM. Observations on the relation of heart rate, life span, weight and mineralization in the digoxin-treated A/J mouse. *Johns Hopkins Med J*, 1971; 128: 169–193.
13. Ahmed A, Rich MW, Love TE et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J*, 2006; 27: 178–186.
14. Cleophas TJ, van der Sluijs J, van der Vring JA et al. Combination of calcium channel blockers and beta-blockers for patients with exercise-induced angina pectoris: beneficial effect of calcium channel blockers largely determined by their effect on heart rate. *J Clin Pharmacol*, 1999; 39: 738–746.
15. Fox K, Ford I, Steg PG et al.; BEAUTIFUL Investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 817–821.
16. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al.; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010; 376: 875–885.
17. Van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensives: a renaissance of interest. Mechanisms and haemodynamics. *J Hypertens*, 1997; 15 (suppl. 1): S3–S8.
18. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation*, 2001; 104: 1477–1482.
19. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2005; 26: 967–974.
20. Ho JE, Bittner V, Demicco DA et al. Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable coronary heart disease. Data from the Treating to New Targets (TNT) trial. *Am J Cardiol*, 2010; 105: 905–911.
21. Bangalore S, Messerli FH, Ou FS et al. The association of admission heart rate and in-hospital cardiovascular events in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from 135 164 patients in the CRUSADE quality improvement initiative. *Eur Heart J*, 2010; 31: 552–560.
22. Zuanetti G, Mantini L, Hernández-Bernal F et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study. *Eur Heart J*, 1998; 19: F19–F26.
23. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J*, 2007; 28: 3012–3019.
24. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina). 2002. Available at www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf.
25. Daly CA, Clemens F, Sendon JL et al. Inadequate control of heart rate in patients with stable angina: results from the European Heart Survey. *Postgrad Med J*, 2010; 86: 212–217.
26. Banasiak W, Wilkins A, Pociupany R et al. Pharmacotherapy in patients with stable coronary artery disease treated on an outpatient basis in Poland. Results of the multicentre RECENT study. *Kardiologia Polska*, 2008; 66: 642–649.

27. Steg PG, Ferrari R, Ford I et al. Heart rate and use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease. *PLoS One*, 2012; 7: e36284.
28. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation*, 2006; 113: 1807–1816.
29. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med*, 2009; 150: 784–794.
30. Rywik TM, Kolodziej P, Targoński R et al. Characteristics of the heart failure population in Poland: ZOPAN, a multicentre national programme. *Kardiologia Pol*, 2011; 69: 24–31.
31. Jankowska E, Ponikowski P. Prevalence of high resting heart rate in the contemporary population of patients with systolic heart failure in real life: the results from DATA-HELP. *Heart Failure*, Belgrad 2012.
32. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2507–2515.
33. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If(f) inhibitor ivabradine Trial) Study. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1938–1945.
34. Ekman I, Chassany O, Komajda M et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2395–2404.
35. Kan AO, Bekmetova FM, Kurbanov RD et al. Skuteczność iwabradyny i bisoprololu u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową: wyniki randomizowanego, otwartego badania klinicznego. *Pol Przegl Kardiol*, 2012; 14: 23–28.
36. Volterrani M, Cice G, Caminiti G et al. Effect of carvedilol, ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with heart failure (the CARVIVA HF trial). *Int J Cardiol*, 2011; 151: 218–224.
37. Böhm M, Borer J, Ford I et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol*, 2012; DOI: 10.1007/s00392-012-0467-8.
38. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F et al. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension*, 1999; 33: 44–52.
39. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 2012; 109: 685–692.
40. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 895–906.
41. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*, 2005; 366: 1545–1553.
42. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS. 2006. www.nice.org.uk/CG034.
43. Campbell N, Onysko J; for the Outcomes Research Task Force. The Outcomes Research Task Force and the Canadian Hypertension Education Program (CHEP). *Can J Cardiol*, 2006; 22: 556–558.
44. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2007; 25: 1105–1187.
45. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 1482–1489.
46. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*, 2009; 338: b1665.
47. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension task force document. *J Hypertens*, 2009; 27: 2121–2158.
48. Filipiak KJ, Tykarski A, Czarnecka D et al. Miejsce wazodylatacyjnych leków beta-adrenolitycznych w terapii nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych. Stanowisko ekspertów. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2010; 14: 421–233.
49. Widecka K, Grodzicki T, Narkiewicz K et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 55–92.
50. Okin PM, Kjeldsen SE, Julius S et al. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2271–2279.
51. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2369–2429.
52. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*, 2006; 27: 949–953.
53. Nagayoshi H, Janota T, Hnatkova K et al. Autonomic modulation of ventricular rate in atrial fibrillation. *Am J Physiol*, 1997; 272: H1643–H1649.
54. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2002; 347: 1825–1833.
55. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest*, 2004; 126: 476–486.
56. Roy D, Talajic M, Nattel S et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2667–2677.
57. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 360: 668–678.
58. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1363–1373.
59. Arani DT, Carleton RA. The deleterious role of tachycardia in mitral stenosis. *Circulation*, 1967; 36: 511–516.
60. Ashcom TL, Johns JP, Bailey SR et al. Effects of chronic beta-blockade on rest and exercise hemodynamics in mitral stenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1995; 35: 110–115.
61. Cummung GR, Carr W. Hemodynamic response to exercise after beta-adrenergic blockade with propranolol in patients with mitral valve obstruction. *Can Med Assoc J*, 1966; 95: 527–531.
62. Bassan MM, Michaeli J, Shalev O. Failure of propranolol to improve exercise tolerance in patients with mitral stenosis in sinus rhythm. *Br Heart J*, 1987; 58: 254–258.
63. Monmeneu Menadas JV, Marín Ortuño F, Reyes Gomis F et al. Beta-blockade and exercise capacity in patients with mitral stenosis in sinus rhythm. *J Heart Valve Dis*, 2002; 11: 199–203.
64. Ahuja RC, Sinha N, Saran RK et al. Digoxin or verapamil or metoprolol for heart rate control in patients with mitral stenosis—a randomised cross-over study. *Int J Cardiol*, 1989; 25: 325–331.
65. al Kasab SM, Sabag T, al Zaibag M et al. Beta-adrenergic receptor blockade in the management of pregnant women with mitral stenosis. *Am J Obstet Gynecol*, 1990; 163 (1 Part 1): 37–40.
66. Kane A, Djamarad SY, Affangla A et al. Short-term course under beta blockers of clinical and echocardiographic parameters in mitral stenosis in sinus rhythm. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2000; 49: 397–402.
67. Horskotte D. Arrhythmias in the natural history of mitral stenosis. *Acta Cardiol*, 1992; 47: 105–113.
68. Atak R, Turhan H, Senen K et al. Relationship between control of ventricular rate in atrial fibrillation and systemic coagulation activation in patients with mitral stenosis. *J Heart Valve Dis*, 2004; 13: 159–164.
69. Parakh N, Chaturvedi V, Kurian S et al. Effect of ivabradine vs atenolol on heart rate and effort tolerance in patients with mild to moderate mitral stenosis and normal sinus rhythm. *J Card Fail*, 2012; 18: 282–288.
70. Brawley RK, Morrow AG, Seipp HW, Cobb DE. Direct determinations of aortic blood flow in patients with aortic regurgitation. Effects of alterations in heart rate, increased ventricular preload or afterload, and isoproterenol. *Circulation*, 1967; 35: 32–45.
71. Firth BG, Dehmer GJ, Nicod P et al. Effect of increasing heart rate in patients with aortic regurgitation. Effect of incremental atrial pacing on scintigraphic, hemodynamic and thermodynamic measurements. *Am J Cardiol*, 1982; 49: 1860–1867.
72. Plante E, Lachance D, Champetier S et al. Benefits of long-term beta-blockade in experimental chronic aortic regurgitation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008; 294: H1888–H1895.
73. Sampat U, Varadarajan P, Turk R et al. Effect of beta-blocker therapy on survival in patients with severe aortic regurgitation results from a cohort of 756 patients. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 452–457.
74. Holme I, Pedersen TR, Boman K et al. A risk score for predicting mortality in patients with asymptomatic mild to moderate aortic stenosis. *Heart*, 2012; 98: 377–383.