

Profil częstotliwości rytmu serca: od fizjologii po znaczenie kliniczne

Heart rate profile: from physiology to clinical practice

Bartosz Krakowiak¹, Waldemar Banasiak¹, Piotr Ponikowski^{1,2}, Ewa A. Jankowska^{1,2}

¹Ośrodek Chorób Serca, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

²Klinika Chorób Serca, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

WSTĘP

Częstotliwość rytmu serca (HR) jest zasadniczym mechanizmem modulującym pracę układu sercowo-naczyniowego. Będąc pochodną aktywności komórek węzła zatokowego, podlega wpływowi m.in. układu autonomicznego, niektórym hormonom i miejscowemu stężeniu jonów. Działanie każdego z tych czynników odbywa się poprzez zmiany faz i progów powstawania potencjału czynnościowego w komórkach węzła zatokowo-przedsionkowego (SAN). Ostre lub przewlekłe zaburzenia subtelnej równowagi tych czynników są przyczyną niewłaściwej adaptacji układu sercowo-naczyniowego do potrzeb organizmu, co wywołuje objawy chorobowe, a jednocześnie jest czynnikiem złego rokowania u osób bez i z chorobami sercowo-naczyniowymi.

AUTOMATYZM I HR

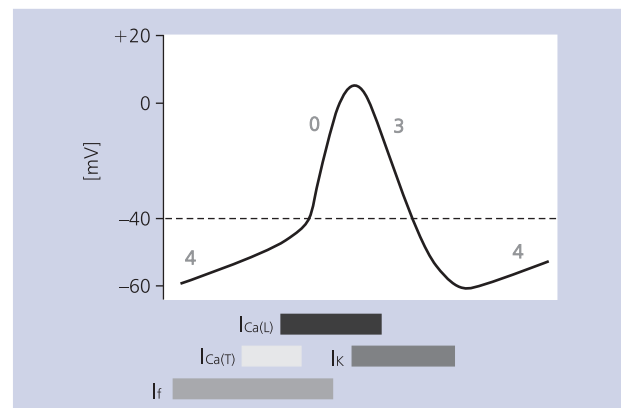
Na górnej ścianie prawego przedsionka znajduje się wyspecjalizowana grupa komórek nazwana SAN, która dzięki samodzielnej, automatycznej zmianie potencjału błonowego stanowi naturalny rozrusznik serca. Bodźce elektryczne, rozchodząc się poprzez układ przewodzący, prowadzą do skoordynowanego skurczu mięśnia sercowego [1].

Potencjał błonowy komórek SAN podlega okresowym zmianom dzięki układowi jonowych kanałów błonowych, otwieranych w poszczególnych fazach powstawania potencjału czynnościowego (ryc. 1) [1, 2]. Dotychczas odkryto kilkanaście różnych kanałów dla jonów sodu, potasu i wapnia, a najważniejsze z nich przedstawiono w tabeli 1 [1]. W ostatnich trzech dekadach coraz większą rolę w procesie automatycznej depolaryzacji i spontanicznej aktywności elektrycznej komórek SAN przypisuje się prądowi I_f ('funny') [3–6]. Prąd I_f to wolny dokomórkowy prąd sodowo-potasowy, którego aktywność jest regulowana potencjałem elektrycznym i stężeniem cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP). Kanały f występują u wielu ssaków i należą do grupy kanałów

aktywowanych przez hiperpolaryzację, bramkowanych przez cykliczne nukleotydy (HCN), kodowanych przez rodzinę 4 genów HCN1-4. Poszczególne izoformy kanałów HCN różnią się wrażliwością na potencjał błonowy [5, 6]. W komórkach SAN dominuje podtyp HCN4 [7].

Powolna depolaryzacja komórek SAN prowadzi do osiągnięcia w komórce potencjału, w którym dochodzi do aktywacji zależnych od napięcia kanałów typu L dla jonów Ca^{++} . Są to wolne dokomórkowe kanały wapniowe o progu aktywacji ok. -40 mV, deaktywowane po osiągnięciu niższego potencjału [1].

Osiągnięcie maksymalnej depolaryzacji prowadzi następnie do aktywacji kanałów potasowych, rozpoczynając tym samym fazę 3 — fazę repolaryzacji, w której równocześnie powoli zanika prąd wapniowy I_{CaL} . Osiągnięcie ponownie



Rycina 1. Fazy potencjału czynnościowego; 4 — faza powolnej depolaryzacji; 0 — faza szybkiej depolaryzacji; 3 — faza repolaryzacji; I_{CaL} — prąd wapniowy dokomórkowy wolny typ L; I_{CaT} — prąd wapniowy dokomórkowy wolny typ T; I_f — prąd wapniowo-sodowy dokomórkowy wolny; I_k — prąd potasowy odkomórkowy [1] (zmodyfikowane)

Adres do korespondencji:

dr n. med. Bartosz Krakowiak, Ośrodek Chorób Serca, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny, ul. Weigla 5, 50–981 Wrocław, tel/faks: +48 71 76 60 250, e-mail: bartek.krakowiak@gmail.com

Praca wpłynęła: 30.10.2011 r.

Zaakceptowana do druku: 16.11.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Tabela 1. Najważniejsze kanały jonowe komórek węzła zatokowo-przedsionkowego [1] (zmodyfikowane)

Kanały	Czynnik aktywujący	Faza potencjału, w której prąd jest aktywny
Sodowo-potasowy		
Wolny Na ⁺ K ⁺ (I _p)	Napięcie elektryczne (-60 mV) i cAMP	Faza 4, prąd dokomórkowy
Wapniowe		
Wolny Ca ⁺⁺ typ L (I _{CaL})	Napięcie elektryczne (-40 mV)	Faza 0 i 4, prąd dokomórkowy
Wolny Ca ⁺⁺ typ T (I _{CaT})	Napięcie elektryczne (-50 mV)	Faza 4, prąd dokomórkowy
Potasowe		
I _{K1}	Napięcie elektryczne	Utrzymuje negatywny potencjał fazy 4, zamyka się podczas depolaryzacji
Delayed rectifier	Napięcie elektryczne	Faza 3
K ⁺ — zależny od ATP	Adenozynotrójfosforan (ATP)	Zamyka się pod wpływem ATP
K _{ACh}	Acetylocholina	Aktywowany przez acetylocholinę

hiperpolaryzacji błony komórkowej aktywuje kanał I_f (otwierany przy potencjale -60 mV) oraz na krótko typ T kanałów wapniowych (przy potencjale -50 mV) i rozpoczyna cykl osiągnięcia potencjału czynnościowego na nowo [1].

WPLYW UKŁADU AUTONOMICZNEGO

Do SAN dochodzą włókna eferentne obu części układu autonomicznego. Uwalniana z zakończeń przywspółczulnych acetylocholina poprzez receptory muskarynowe (M₂) znajdujące się na powierzchni komórek SAN zmniejsza stężenie wewnątrzkomórkowego cAMP, prowadząc do defosforylacji kanałów I_{CaL}, podniesienia progu aktywacji I_f do bardziej ujemnych potencjałów, a także otwarcia kanałów K_{ACh}. Prowadzi to ostatecznie do zmniejszenia HR [8]. Działanie układu przywspółczulnego jest szczególnie widoczne wówczas, gdy było ono poprzedzone stymulacją współczulną — fenomen nazwany przez Levyego „zaakcentowanym antagonizmem” [9, 10]. Działanie układu współczulnego odbywa się poprzez receptory β₁, stymulowane noradrenaliną i wiąże się z aktywacją cykazy adenylowej, a co za tym idzie zwiększeniem stężenia cAMP w komórce i zwiększeniem HR [10].

Działanie układu autonomicznego w zakresie regulacji komórek SAN odbywa się poprzez wpływ na różne kanały. Zmiana szybkości spontanicznej depolaryzacji w komórkach SAN w połączeniu ze zmianą progów wrażliwości kanałów jest podstawowym mechanizmem kontroli HR przez układ autonomiczny [10].

WPLYW BODŹCÓW HORMONALNYCH

Układ hormonalny wpływa także na chronotropizm serca. W tabeli 2 zestawiono dwie grupy hormonów działających chronotropowo dodatnio i chronotropowo ujemnie.

Z rdzenia nadnerczy pod wpływem stresu (np. emocje, ból, utrata krwi, wysiłek fizyczny) są uwalniane aminy katecholowe (średnio 80% adrenaliny, 20% noradrenaliny). Adrenalina ma działanie wybitnie chronotropowo dodatnio, podczas gdy podana dożylnie noradrenalina początkowo przyspiesza HR,

Tabela 2. Zestawienie hormonów o działaniu chronotropowym

Hormony działające chronotropowo dodatnio	Mechanizm
Katecholaminy	Poprzez receptory β ₁ powodują wzrost wewnątrzkomórkowego cAMP
Trójiodotyronina	Zwiększa automatyzm pracy serca prawdopodobnie poprzez wymiennik Na ⁺ -Ca ⁺⁺ i zwiększa wrażliwość na bodźce układu współczulnego [12]
Glikokortykosteroidy	Zwiększają gęstość receptorów β ₁ , β ₂ ; brak danych dotyczących efektu tego działania u ludzi [14]
Endotelina-1	Prawdopodobnie wpływa na czynniki transkrypcyjne [16]
Leptyna	Prawdopodobnie aktywuje układ współczulny [17]
Hormony działające chronotropowo ujemnie	Mechanizm
Peptydy natriuretyczne: ANP i BNP	Hamują aktywność chemo- i baroreceptorów, prowadząc do zmniejszenia impulsacji współczulnej [11]
Tachykininy — substancja P, neurokinina A	Prawdopodobnie wpływają na neurony cholinergiczne [13]
Oksytocyna	Pobudza wydzielanie peptydów natriuretycznych [15]

lecz za moment powoduje jej spadek wskutek zahamowania odruchu z baroreceptorów [18].

Trójiodotyronina działa bezpośrednio na receptory jądrowe, modulując ekspresję niektórych genów, a tym samym

ekspresję wielu białek, co wpływa na HR poprzez zmianę równowagi w układzie autonomicznym lub też wrażliwości na jego oddziaływanie. Choć doniesienia na ten temat nie są jednoznaczne, uważa się, że trójiodotyronina nasila ekspresję łańcucha ciężkiego α -miozyny, ATPazy Ca^{++} retikulum endoplazmatycznego, receptorów β_1 -adrenergicznych, białek regulujących nukleotydy guaninowe oraz zależnych od napięcia kanałów potasowych (Kv1.5, Kv4.2, Kv4.3), natomiast osłabia ekspresję łańcucha ciężkiego β -miozyny, fosfolambanu, cykazy adenylowej, receptora α_1 dla trójiodotyroniny i białek pompy $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ [19, 20]. Typowy wzrost HR w przebiegu hipertyreozy jest wynikiem zwiększonej stymulacji adrenergicznej.

Glikokortykosteroidy zwiększają gęstość receptorów adrenergicznych na błonie komórkowej kardiomiocytów. Brakuje jednak dowodów opisujących wiarygodny mechanizm działania chronotropowego tych hormonów [14].

Endotelina-1 wpływa na transkrypcję i prawdopodobnie poprzez ten mechanizm wpływa na HR [16], a leptyna działa na ośrodkowy układ nerwowy, modulując aktywność układu współczulnego [17].

SPOCZYNKOWA HR

Uwzględniając wyniki opublikowanych w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat badań, spoczynkowa HR odgrywa istotną rolę zarówno w ocenie osób zdrowych, jak i pacjentów ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi. Już 60 lat temu zauważono, że w grupie amerykańskich oficerów okresowo występująca tachykardia, określona przez badaczy jako *transient tachycardia*, wiązała się z 2–3-krotnie większym ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego [21]. W opublikowanym ponad 40 lat później badaniu *Framingham*, które objęło ponad 5000 kobiet i mężczyzn bez schorzeń sercowo-naczyniowych, śmiertelność całkowita oraz z powodu schorzeń sercowo-naczyniowych i incydentów wieńcowych rosła wraz z mierzoną co 2 lata spoczynkową HR, niezależnie od płci i wieku w ponad 30-letniej obserwacji [22]. Najlepsze odległe rokowanie zaobserwowano w grupie ze spoczynkową HR < 67/min u obu płci [22]. W innym, opublikowanym przed 4 lata badaniami, w populacji ok. 6 tys. mężczyzn bez schorzeń sercowo-naczyniowych (w wieku 42–53 lat), podczas 23-letniej obserwacji, ryzyko nagłego zgonu sercowego (SCD) było 4-krotnie wyższe w grupie ze spoczynkową HR > 75/min niż w grupie ze spoczynkową HR < 75/min [23]. Zanotowano również zależność liniową między spoczynkową HR a ryzykiem wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego [24].

U pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, podobnie jak wśród osób zdrowych, podwyższone wartości spoczynkowej HR także wiążą się z gorszym rokowaniem [25–28]. W grupie prawie 25 tys. pacjentów kierowanych na koronarografię z podejrzeniem lub potwierdzonym rozpoznaniem choroby wieńcowej spoczynkowa HR była niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności całkowitej i z przyczyn

sercowo-naczyniowych w trakcie ok. 15-letniej obserwacji, niezależnie od innych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie, cukrzyca, palenie tytoniu i frakcja wyrzutowa lewej komory [26]. W grupie ponad 10 tys. chorych z ostrym zespołem wieńcowym podczas 10-miesięcznej obserwacji śmiertelność całkowita rosła wraz ze spoczynkową HR [27], podobnie jak w grupie osób starszych z izolowanym nadciśnieniem tętniczym [28]. W badaniu BEAUTIFUL (*morBidity-mortality EvAlUation of the If inhibitor ivabradine in patients with CAD and left ventricular dysfunction*) wartości spoczynkowej HR < 70/min wiązały się z mniejszą śmiertelnością ogólną i z powodów sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i upośledzoną funkcją skurczową lewej komory [25]. W badaniu SHIFT (*Systolic Heart failure treatment with If inhibitor ivabradine trial*) u osób ze skurczową niewydolnością serca (HF) wysokie wartości HR wiązały się z większym ryzykiem wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF. Zastosowanie iwabradyny w tej populacji chorych zmniejszyło to ryzyko w porównaniu z placebo [29, 30].

Wraz ze wzrostem spoczynkowej HR obserwuje się również występowanie wyższego ciśnienia tętniczego [22, 24] a także hiperinsulinemii, podwyższonego stężenia glukozy, zwiększonej masy ciała i zaburzeń lipidowych zarówno w grupie pacjentów z jeszcze prawidłowym [24, 31], jak i podwyższonym ciśnieniem tętniczym [31]. Jednak, jak już wspomniano, spoczynkowa HR jest niezależnym czynnikiem rokowniczym [26, 32].

Przyczyny gorszego rokowania u pacjentów z wyższą spoczynkową HR nie są jeszcze w pełni poznane. Zauważono, że wyższa spoczynkowa HR wiąże się z większym zaawansowaniem miażdżycy tętnic wieńcowych [33], wyższym prawdopodobieństwem pęknięcia blaszki miażdżycowej [34] i zwiększoną sztywnością tętnic [35, 36]. Elementy te mogą się wiązać z bezpośrednim, szkodliwym działaniem mechanicznym fali tętna i aktywacją czynników zapalnych w ścianie naczynia [37]. Ponadto podczas wyższej HR serce wymaga większej ilości tlenu przy tym samym obciążeniu [38], a wraz ze wzrostem HR skraca się czas perfuzji mięśnia sercowego i pogarsza się zaopatrzenie w tlen [39]. Dlatego większość przypadków niedokrwienia u osób ze stabilną chorobą wieńcową jest spowodowane wzrostem HR, a prawdopodobieństwo wystąpienia tego niedokrwienia zależy od spoczynkowej HR i szybkości jej wzrostu [40]. Pratt i wsp. [41] pokazali, że w grupie osób ze spoczynkową HR > 80/min incydenty niedokrwienia występują prawie 2-krotnie częściej niż u pacjentów z HR < 70/min.

W badaniach przeprowadzonych na psach migotanie komór, wywołane impulsem elektrycznym, miało niższy próg wyzwolenia w przypadku wyższych wartości spoczynkowej HR, zarówno w zdrowym, jak i niedokrwionym sercu [42], a wywołane poprzez zamknięcie tętnicy wieńcowej znacznie częściej występowało u osobników z wyższą spoczynkową

Tabela 3. Różne definicje niekompetencji chronotropowej stosowane w badaniach

Zmienna	Definicja	Użyte wartości odcięcia
Zmniejszenie szczytowej HR [49–51]	Nieemożność osiągnięcia pewnego pułapu przewidywanej dla wieku maksymalnej HR	90% [50] 85% [49, 51]
Wzrost HR od wartości spoczynkowej do maksymalnej [49]	Różnica między szczytową a spoczynkową HR	
Maksymalna HR	Najwyższa osiągnięta wartość HR podczas wysiłku	
Indeks odpowiedzi chronotropowej podczas submaksymalnego wysiłku	$\frac{[(HR_{\text{podczas submaksymalnego wysiłku}} - HR_{\text{spoczynkowa}})/(HR_{\text{należna}} - HR_{\text{spoczynkowa}})]}{[(METs_{\text{podczas submaksymalnego wysiłku}} - METs_{\text{spoczynkowy}})/(METs_{\text{max}} - METs_{\text{spoczynkowy}})]}$	0,80 0,87
Indeks odpowiedzi chronotropowej podczas maksymalnego wysiłku	$\frac{[(HR_{\text{max}} - HR_{\text{spoczynkowa}})/(HR_{\text{należna}} - HR_{\text{spoczynkowa}})]}$	0,80
Wzrost HR między 40% a 100% maksymalnego wysiłku	Różnica między szczytową HR a HR po wykonaniu 40% maksymalnego wysiłku	< 46/min

HR — częstotliwość rytmu serca; MET — ekwiwalent metaboliczny

HR [43]. W podobnych badaniach przeprowadzonych na świniach, którym zamykano tętnicę wieńcową, podawane β-adrenolityki wydłużały czas, po którym występowało migotanie komór, a efekt ten był zniesiony przez stałą stymulację serca [44]. U osób po zawale serca β-adrenolityki, zmniejszając HR, istotnie redukowały liczbę zgonów z powodu SCD [15, 45].

Podwyższona HR jest wiarygodnym i łatwym do zmierzenia parametrem służącym ocenie pacjentów zdrowych i z rozpoznanymi schorzeniami sercowo-naczyniowymi. Nie rozstrzygnięto jedynie, jaki zakres wartości spoczynkowej HR jest najkorzystniejszy dla ludzi.

HR W TRAKCIE I PO WYSIŁKU

W trakcie wysiłku fizycznego i po jego zaprzestaniu HR znajduje się pod kontrolą autonomicznego układu nerwowego [23]. Podczas wysiłku fizycznego wzrost HR wynika ze zwiększonego napięcia układu współczulnego, a zmniejszonego nerwu błędnego. Wiele wyników badań nad układem autonomicznym wskazuje, że w trakcie wysiłku do poziomu ok. 100 uderzeń/min znaczącą rolę odgrywa zmniejszenie aktywności układu przywspółczulnego, a dopiero powyżej tego poziomu — wzmożona aktywność adrenergiczna [46]. Inne dane wskazują, że udział układu parasympatycznego we wzroście HR przeważa aż do poziomu 60% szczytowego zużycia tlenu [47].

Reakcję HR podczas wysiłku nazywamy odpowiedzią chronotropową, a w przypadku jej upośledzenia — różnie definiowaną niekompetencją chronotropową (tab. 3). Po zaprzestaniu wysiłku spadek HR wiąże się z ponownym zwiększeniem napięcia układu przywspółczulnego, którego przypuszczalną reaktywację pośrednio można oceniać na podstawie szybkości spadku HR w różnym czasie (*heart rate recovery*) [48].

Upośledzenie odpowiedzi chronotropowej w trakcie wysiłku wiąże się u zdrowych mężczyzn ze zwiększeniem

ryzyka wystąpienia zawału serca (MI) [52] lub SCD z powodu MI [23], a także większą śmiertelnością całkowitą [49]. U pacjentów przyjmujących β-adrenolityki, bez HF i z prawidłowym zapisem EKG [53], oraz u chorych kierowanych na próbę wysiłkową [54] dodatkowo upośledzona odpowiedź chronotropowa wiązała się ze zwiększoną śmiertelnością z powodów sercowo-naczyniowych [55]. U pacjentów z HF upośledzona odpowiedź chronotropowa jest związana ze zwiększoną śmiertelnością całkowitą [56].

Wśród osób kierowanych na próbę wysiłkową z powodu dławicy piersiowej upośledzonej odpowiedzi chronotropowej towarzyszyło m.in. pogorszenie funkcji śródbłonna, wzrost stężenia białka C-reaktywnego oznaczonego metodą wysokiej czułości oraz N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B [57]. Być może reakcja zapalna odgrywa istotną rolę w niepoznanym dotąd patomechanizmie upośledzonej odpowiedzi chronotropowej. Szczególnie wyrażone może to być u pacjentów z HF, u których zmniejszona aktywność cholinergiczna pobudza reakcję zapalną [58].

Również po zaprzestaniu wysiłku można zaobserwować efekty zaburzonej równowagi autonomicznej. Szybkość powrotu HR do wartości spoczynkowych okazało się istotnym rokowniczo czynnikiem. W grupie ok. 6 tys. zdrowych mężczyzn wolniejszy spadek HR wiązał się z ponad 2-krotnym zwiększeniem ryzyka SCD z powodu MI [23]. Wśród prawie 2,5 tys. dorosłych osób, bez rozpoznanej HF, niepoddawanych wcześniej rewaskularyzacji lub implantacji stymulatora serca, opóźniony spadek HR w pierwszej minucie po zaprzestaniu wysiłku wiązał się ze zwiększoną śmiertelnością ogólną niezależnie od wykonanego wysiłku, obecności zaburzeń perfuzji mięśnia sercowego i wzrostu HR w trakcie wysiłku [59]. U chorych z HF także wolniejszy spadek HR w pierwszej minucie od zaprzestania wysiłku jest czynnikiem niekorzystnie rokującym co do przeżycia [60].

Tabela 4. Mechanizm działania substancji farmakologicznych na węzeł zatokowo-przedsionkowy

Substancja lub grupa substancji	Mechanizm działania chronotropowego	Efekt działania
Beta-adrenolityki [66]	Selektywnie i odwracalnie wiążą się z receptorami β -adrenergicznymi, działając antagonistycznie w stosunku do amin katecholowych	Stosunkowo niewielkie zmniejszenie spoczynkowej HR i duży wpływ na HR w trakcie wysiłku
Digoksyna [1, 67, 68]	Wiąże się z błonową pompą sodowo-potasową, zmniejszając jej aktywność, a promując aktywność wymiany sód-wapń, zwiększając wrażliwość baroreceptorów i napięcie układu przywspółczulnego, a zmniejszając współczulnego	Zmniejszenie automatyzmu SAN poprzez modulację układu autonomicznego, zmniejszenie spoczynkowej HR, a w niewielkim stopniu wysiłkowej HR
Antagoniści wapnia [68]	Wiążą się z podjednostką α , kanałów wapniowych typu L, zmniejszając napływ jonów wapnia do komórek SAN	Zmniejszenie automatyzmu SAN; szczególnie werapamil i diltiazem, natomiast dihydropirydyny w minimalnym stopniu
Amiodaron [67, 68]	Blokuje kanały potasowe, wydłużając czas trwania potencjału czynnościowego, blokuje kanały Ca-L oraz działa hamująco adrenergicznie	Zmniejsza automatyzm SAN i rytm zatokowy o 20–30%
Iwabradyna [25, 69]	Blokuje kanał prądu I_f w komórkach SAN	Zmniejsza automatyzm SAN
Inhibitory acetylocholinoesterazy [68, 70]	Hamują rozkład acetylocholiny, obwodowo lub ośrodkowo	Zmniejsza automatyzm SAN poprzez nasilone działanie acetylocholiny

HR — częstotliwość rytmu serca; SAN — węzeł zatokowo-przedsionkowy

NIEFARMAKOLOGICZNE METODY WPLYWAJĄCE NA HR

Szeroko pojęty trening fizyczny jest najstarszą i najlepiej poznaną formą poprawy sprawności fizycznej i wydolności organizmu. Trening wydolnościowy (*endurance training*) wpływa na równowagę autonomiczną, powodując zwiększenie roli układu przywspółczulnego w modulowaniu HR w trakcie wysiłków [57, 61] i zmniejszeniu aktywności układu współczulnego [61, 62]. Oba te elementy skutkują obniżeniem spoczynkowej HR (u sportowców wręcz prowadzą do fizjologicznej bradykardii), a także gwałtownym spadkiem HR po zaprzestaniu wysiłku.

Rozpowszechniona na całym świecie joga również może wpływać na HR. W jednym z badań grupę ochotników poddano intensywnemu treningowi jogi (ponad 6 h dziennie różnych ćwiczeń). Wartość HR w spoczynku była niższa średnio o 10 uderzeń/min po 30 dniach treningu [63]. W innym, dłuższym, bo 2-miesięcznym badaniu (mniej intensywnym: 45 min ćwiczeń dziennie) zbadano wpływ jogi na cały profil HR. Okazało się, że w grupie 21 mężczyzn w wieku 17–19 lat po 2 miesiącach ćwiczeń doszło do obniżenia spoczynkowej HR, maksymalnej HR dla danego wysiłku, a także zwiększenia spadku HR w kolejnych 10 min wysiłku [64]. Wyniki te potwierdzały wcześniejsze badania wskazujące na bardzo korzystny wpływ jogi na wydolność organizmu [65].

FARMAKOLOGICZNE MOŻLIWOŚCI MODYFIKACJI HR NA POZIOMIE SAN

Wiele substancji farmakologicznych wpływa na HR, zarówno w spoczynku, jak i w czasie wysiłku. Mechanizm ich działania

przedstawiono w tabeli 4. Zastosowanie kliniczne tych leków jest bardzo szerokie i znacznie przekracza ramy niniejszego opracowania.

PODSUMOWANIE

Ocena spoczynkowej HR u ludzi odgrywa istotną rolę od wielu lat i klinicznie ma udokumentowane znaczenie w wielu badaniach, choć jej optymalne wartości dla człowieka nadal nie są poznane. Ostatnio zwrócono uwagę nie tylko na spoczynkową HR, ale także na jej wzrost i spadek w związku z wysiłkiem fizycznym. Wyniki badań udowodniły niebagatelne znaczenie tej oceny, która dostarcza nowych informacji klinicznych o pacjentach zagrożonych SCD lub MI i to zarówno o osobach zdrowych, jak i ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi. Poszukiwanie przyczyn nieprawidłowego profilu HR wymaga przeprowadzenia dalszych badań, gdyż dane na ten temat są niejednoznaczne.

Praca napisana w ramach grantu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego Nr NN519 580838.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Klabunde RE. Cardiovascular physiology concepts. 2nd Ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia 2011.
2. Acharya UR. Advances in cardiac signal processing. Springer; Berlin 2007.
3. Couette B, Marger L, Nargeot J, Mangoni ME. Physiological and pharmacological insights into the role of ionic channels in cardiac

- pacemaker activity. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2006; 6: 169–190.
4. DiFrancesco D, Borer JS. The funny current: cellular basis for the control of heart rate. *Drugs*, 2007; 67 (suppl. 2): 15–24.
 5. Accili EA, Proenza C, Baruscotti M, DiFrancesco D. From funny current to HCN channels: 20 years of excitation. *News Physiol Sci*, 2002; 17: 32–37.
 6. Barbuti A, Baruscotti M, DiFrancesco D. The pacemaker current: from basics to the clinics. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007; 18: 342–347.
 7. Baruscotti M, Bucchi A, Viscomi C et al. Deep bradycardia and heart block caused by inducible cardiac-specific knockout of the pacemaker channel gene *Hcn4*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011; 108: 1705–1710.
 8. DiFrancesco D, Ducouret P, Robinson RB. Muscarinic modulation of cardiac rate at low acetylcholine concentrations. *Science*, 1989; 243: 669–671.
 9. Levy MN. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circ Res*, 1971; 29: 437–445.
 10. Boyett MR, Honjo H, Kodama I. The sinoatrial node, a heterogeneous pacemaker structure. *Cardiovasc Res*, 2000; 47: 658–687.
 11. Kasama S, Furuya M, Toyama T et al. Effect of atrial natriuretic peptide on left ventricular remodelling in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2008; 29: 1485–1494.
 12. Sun ZQ, Ojamaa K, Nakamura TY et al. Thyroid hormone increases pacemaker activity in rat neonatal atrial myocytes. *J Mol Cell Cardiol*, 2001; 33: 811–824.
 13. Hoover DB, Chang Y, Hancock JC, Zhang L. Actions of tachykinins within the heart and their relevance to cardiovascular disease. *Jpn J Pharmacol*, 2000; 84: 367–373.
 14. Mysliveček J, Rícný J, Kolar F, Tuček S. The effects of hydrocortisone on rat heart muscarinic and adrenergic α_1 , β_1 and β_2 receptors, propranolol-resistant binding sites and on some subsequent steps in intracellular signalling. *Nauyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2003; 368: 366–376.
 15. Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am J Cardiol*, 1997; 80: 35J–39J.
 16. Cullingford TE, Markou T, Fuller SJ et al. Temporal regulation of expression of immediate early and second phase transcripts by endothelin-1 in cardiomyocytes. *Genome Biol*, 2008; 9: R32.
 17. Monroe MB, Van Pelt RE, Schiller BC et al. Relation of leptin and insulin to adiposity-associated elevations in sympathetic activity with age in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000; 24: 1183–1187.
 18. Kronenberg H, Williams RH. *Williams textbook of endocrinology*. 11th Ed. Saunders/Elsevier; Philadelphia 2008.
 19. Burggraaf J, Tulen JH, Lalezari S, et al. Sympathovagal imbalance in hyperthyroidism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001; 281: E190–E195.
 20. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*, 2001; 344: 501–509.
 21. Levy RL, White PD, Stround WD et al. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *Med Press Egypt*, 1946; 38: 207–212.
 22. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Jr., Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J*, 1987; 113: 1489–1494.
 23. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1951–1958.
 24. Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens*, 1997; 15: 3–17.
 25. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 807–816.
 26. 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: 967–974.
 27. Kovar D, Cannon CP, Bentley JH et al. Does initial and delayed heart rate predict mortality in patients with acute coronary syndromes? *Clin Cardiol*, 2004; 27: 80–86.
 28. Palatini P, Thijs L, Staessen JA et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med*, 2002; 162: 2313–2321.
 29. Swedberg K, Komajda M, Bohm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010; 376: 875–885.
 30. Bohm M, Swedberg K, Komajda M et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010; 376: 886–894.
 31. Palatini P, Julius S. Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological considerations. *J Hum Hypertens*, 1997; 11 (suppl. 1): S19–S27.
 32. Jouven X, Zureik M, Desnos M et al. Resting heart rate as a predictive risk factor for sudden death in middle-aged men. *Cardiovasc Res*, 2001; 50: 373–378.
 33. Huikuri HV, Jokinen V, Syvanne M et al. Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999; 19: 1979–1985.
 34. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation*, 2001; 104: 1477–1482.
 35. Sa Cunha R, Pannier B, Benetos A et al. Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens*, 1997; 15: 1423–1430.
 36. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation*, 2002; 105: 1202–1207.
 37. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998; 18: 677–685.
 38. Tanaka N, Nozawa T, Yasumura Y et al. Heart-rate-proportional oxygen consumption for constant cardiac work in dog heart. *Jpn J Physiol*, 1990; 40: 503–521.
 39. Habib G. Reappraisal of the importance of heart rate as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Clin Ther*, 1997; 19 suppl. A): 39–52.
 40. Andrews TC, Fenton T, Toyosaki N et al. Subsets of ambulatory myocardial ischemia based on heart rate activity. Circadian distribution and response to anti-ischemic medication. The Angina and Silent Ischemia Study Group (ASIS). *Circulation*, 1993; 88: 92–100.
 41. Pratt CM, McMahon RP, Goldstein S et al. Comparison of subgroups assigned to medical regimens used to suppress cardiac ischemia (the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot [ACIP] Study). *Am J Cardiol*, 1996; 77: 1302–1309.
 42. James RG, Arnold JM, Allen JD et al. The effects of heart rate, myocardial ischemia and vagal stimulation on the threshold for ventricular fibrillation. *Circulation*, 1977; 55: 311–317.
 43. Reynolds RD, Calzadilla SV, Lee RJ. Spontaneous heart rate, propranolol, and ischaemia-induced ventricular fibrillation in the dog. *Cardiovasc Res*, 1978; 12: 653–658.
 44. Aupetit JF, Frassati D, Bui-Xuan B et al. Efficacy of a beta-adrenergic receptor antagonist, propranolol, in preventing ischaemic ventricular fibrillation: dependence on heart rate and ischaemia duration. *Cardiovasc Res*, 1998; 37: 646–655.
 45. Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarson A, Kjekshus J. Beta-blockers and sudden cardiac death. *Ann Intern Med*, 1995; 123: 358–367.
 46. Goldsmith RL, Bloomfield DM, Rosenwinkel ET. Exercise and autonomic function. *Coron Artery Dis*, 2000; 11: 129–135.

47. Robinson BF, Epstein SE, Beiser GD, Braunwald E. Control of heart rate by the autonomic nervous system. Studies in man on the interrelation between baroreceptor mechanisms and exercise. *Circ Res*, 1966; 19: 400–411.
48. Krakowiak B, Banasiak W, Ponikowski P, Jankowska EA. Chronotropic response during exercise and recovery in men with mild systolic chronic heart failure. *Kardiol Pol*, 2010; 68: 1323–1330.
49. Lauer MS, Okin PM, Larson MG et al. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 1996; 93: 1520–1526.
50. Bruce RA, Hossack KF, DeRouen TA, Hofer V. Enhanced risk assessment for primary coronary heart disease events by maximal exercise testing: 10 years' experience of Seattle Heart Watch. *J Am Coll Cardiol*, 1983; 2: 565–573.
51. Balady GJ, Larson MG, Vasan RS et al. Usefulness of exercise testing in the prediction of coronary disease risk among asymptomatic persons as a function of the Framingham risk score. *Circulation*, 2004; 110: 1920–1925.
52. Savonen KP, Lakka TA, Laukkanen JA et al. Usefulness of chronotropic incompetence in response to exercise as a predictor of myocardial infarction in middle-aged men without cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 2008; 101: 992–998.
53. Khan MN, Pothier CE, Lauer MS. Chronotropic incompetence as a predictor of death among patients with normal electrograms taking beta blockers (metoprolol or atenolol). *Am J Cardiol*, 2005; 96: 1328–1333.
54. Savonen KP, Kiviniemi V, Laukkanen JA et al. Chronotropic incompetence and mortality in middle-aged men with known or suspected coronary heart disease. *Eur Heart J*, 2008; 29: 1896–1902.
55. Myers J, Tan SY, Abella J et al. Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007; 14: 215–221.
56. Robbins M, Francis G, Pashkow FJ et al. Ventilatory and heart rate responses to exercise: better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. *Circulation*, 1999; 100: 2411–2417.
57. Shi X, Stevens GH, Foresman BH et al. Autonomic nervous system control of the heart: endurance exercise training. *Med Sci Sports Exerc*, 1995; 27: 1406–1413.
58. Jankowska EA, Ponikowski P, Piepoli MF et al. Autonomic imbalance and immune activation in chronic heart failure: pathophysiological links. *Cardiovasc Res*, 2006; 70: 434–445.
59. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ et al. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*, 1999; 341: 1351–1357.
60. Arena R, Guazzi M, Myers J, Peberdy MA. Prognostic value of heart rate recovery in patients with heart failure. *Am Heart J*, 2006; 151: 851e7–13.
61. Smith ML, Hudson DL, Graitzer HM, Raven PB. Exercise training bradycardia: the role of autonomic balance. *Med Sci Sports Exerc*, 1989; 21: 40–44.
62. Blomqvist CG, Saltin B. Cardiovascular adaptations to physical training. *Annu Rev Physiol*, 1983; 45: 169–189.
63. Telles S, Joshi M, Dash M et al. An evaluation of the ability to voluntarily reduce the heart rate after a month of yoga practice. *Integr Physiol Behav Sci*, 2004; 39: 119–125.
64. Madanmohan, Udupa K, Bhavanani AB et al. Modulation of cardiovascular response to exercise by yoga training. *Indian J Physiol Pharmacol*, 2004; 48: 461–465.
65. Ray US, Mukhopadhyaya S, Purkayastha SS et al. Effect of yogic exercises on physical and mental health of young fellowship course trainees. *Indian J Physiol Pharmacol*, 2001; 45: 37–53.
66. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*, 2004; 25: 1341–1362.
67. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6th Ed. Saunders; Philadelphia, London 2001.
68. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, Goodman LSP. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th Ed. McGraw-Hill; London, New York 2001.
69. 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: 1757–1765.
70. DiFrancesco D. Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Annu Rev Physiol*, 1993; 55: 455–472.