

# Frequenza cardiaca e rischio cardiovascolare

Maria Teresa La Rovere<sup>1</sup>, Luigi Tavazzi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Cardiologia, Fondazione S. Maugeri, IRCCS, Istituto Scientifico di Montescano, Montescano (PV),  
<sup>2</sup>Dipartimento di Cardiologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

**Key words:**  
Autonomic nervous system; Heart rate; Mortality; Risk factors.

The tonic influence of both divisions of the autonomic nervous system on the intrinsic activity of the sinus node represents resting heart rate. Changes in heart rate, usually involving a reciprocal action of vagal and sympathetic activity, are the final response of a number of neural pathways aimed at maintaining stability and/or providing adaptation of the circulatory and cardiorespiratory systems. Resting tachycardia is due to an increase in sympathetic activity not adequately counterbalanced by vagal modulation. Increased sympathetic activity negatively affects metabolic, hemodynamic and electrophysiological properties of the heart by favoring the development of arterial hypertension and atherosclerotic lesions and by precipitating cardiovascular events.

Epidemiological evidence in the general population has been provided showing an increased risk of all-cause and coronary heart disease mortality as resting heart rate increases. Heart rate remained significantly predictive of increased mortality after adjusting for traditional risk factors, including arterial hypertension. The linear relationship between reduction in heart rate and improved survival observed in the overall beta-blocker studies, strongly supports the adverse effects of increased heart rate among patients with known heart disease.

The use of the simple measurement of resting heart rate as a risk predictor for cardiovascular disease in subjects without known heart disease may be limited by the lack of normal values, which could take into account the individual differences in intrinsic heart rate. Although several studies suggest that the analysis of heart rate variability might be a better risk predictor than simple heart rate, definitive evidence has not yet been provided.

(G Ital Cardiol 2006; 7 (Suppl 1-7): 5S-11S)

© 2006 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Maria Teresa  
La Rovere

Divisione di Cardiologia  
Fondazione S. Maugeri,  
IRCCS  
Istituto Scientifico  
di Montescano  
27040 Montescano (PV)  
E-mail:  
mtlarovere@fsm.it

La consapevolezza del battito cardiaco come sede della vita risale, probabilmente, alle origini dell'umanità e "fermare il cuore" dell'animale ucciso è il gesto più importante che caratterizza l'iconografia della sopravvivenza fin dalle testimonianze delle pitture rupestri dell'epoca paleolitica.

Evidenze epidemiologiche, cliniche e patogenetiche dimostrano che la frequenza cardiaca e alcuni aspetti dei suoi meccanismi di regolazione rappresentano importanti fattori di rischio cardiovascolare.

Questo articolo esaminerà i fattori di controllo della frequenza cardiaca e discuterà il ruolo della frequenza cardiaca come determinante del rischio cardiovascolare. I vari aspetti di questa relazione unificano in un'ipotesi attraente gli effetti cardioprotettivi di betabloccanti e calcioantagonisti e potenzialmente quelli di farmaci specificamente, e unicamente, attivi nella modulazione della frequenza cardiaca.

## Regolazione dell'attività cardiaca

A differenza di specie animali meno evolute in cui il battito cardiaco è iniziato dal-

l'attività di neuroni direttamente connessi con il muscolo cardiaco, nell'uomo e nei mammiferi in generale, il cuore è in grado di mantenere una contrazione ritmica anche quando denervato e isolato. La prima dimostrazione della capacità intrinseca del cuore di dare origine al battito cardiaco si deve a Friederich Stannius e ai suoi esperimenti sul cuore isolato di rana<sup>1</sup>.

Nel soggetto normale, l'attività intrinseca del cuore, generata a livello del nodo seno-atriale, è costantemente modulata attraverso il rilascio di acetilcolina e norepinefrina, i mediatori chimici delle due divisioni del sistema nervoso autonomo che agiscono, con segno opposto, modificando la velocità di depolarizzazione spontanea delle cellule pacemaker. Gli effetti di acetilcolina e catecolamine sulla velocità di depolarizzazione diastolica sono mediati largamente dalla corrente  $I_f^2$ ; le catecolamine modificano la cinetica di attivazione della corrente spostandone la curva di attivazione verso voltaggi più positivi. Questo implica un aumento della corrente in ingresso durante la depolarizzazione diastolica con conseguente aumento della velocità della depolarizzazione stessa e, quindi, della fre-

quenza cardiaca. L'acetilcolina inibisce  $I_f$  attraverso un meccanismo contrario a quello delle catecolamine. Il ruolo dei canali  $I_f$  nell'attività di pacemaker del nodo seno-atriale saranno oggetto di discussione dettagliata in un articolo successivo<sup>3</sup>.

In condizioni di riposo e in assenza di cardiopatia prevale il controllo parasimpatico. Infatti, il blocco vagale mediante atropina produce un consistente incremento della frequenza cardiaca, mentre la somministrazione di propranololo produce soltanto una modesta riduzione<sup>4</sup>. Pertanto, la frequenza intrinseca del nodo seno-atriale si aggira intorno a 100 b/min, mentre la frequenza sinusale di un soggetto normale a riposo è di circa 70 b/min. Esistono, tuttavia, ampie variazioni individuali nel valore di frequenza cardiaca intrinseca<sup>5</sup> che rimane un'entità poco conosciuta poiché la sua determinazione richiede il doppio blocco autonomico. Pertanto, la frequenza cardiaca a riposo è solo un indice individuale del bilancio simpato-vagale e l'impossibilità di calibrare la frequenza cardiaca a riposo con la frequenza cardiaca intrinseca rende difficile il confronto interindividuale. Alcuni dei fattori capaci di influenzare la frequenza cardiaca, fra cui l'età e il peso, l'attività fisica, il fumo di sigaretta, la temperatura corporea e lo stiramento atriale possono modificare direttamente la frequenza cardiaca intrinseca.

La stimolazione nervosa diretta nell'animale da esperimento ha evidenziato alcune differenze nella distribuzione del vago e del simpatico a livello delle strutture cardiache, con conseguenti asimmetrie del loro effetto sulla modulazione della frequenza cardiaca; la frequenza sinusale è controllata prevalentemente dal vago e dal simpatico di destra, il vago di sinistra prevale a livello atrio-ventricolare e il simpatico di sinistra ha effetti sostanzialmente nulli sulla frequenza cardiaca<sup>6</sup>.

Un'altra differenza importante fra attività vagale e simpatica riguarda la latenza delle risposte all'attivazione di ciascuno dei due sistemi; mentre gli effetti del parasimpatico si estrinsecano con un ritardo nell'ordine di poche centinaia di millisecondi, che quindi permette un controllo battito-battito della frequenza cardiaca, la stimolazione simpatica modifica la frequenza cardiaca con un ritardo di alcuni secondi. La diversa interazione fra mediatore ed effettore (ad esempio, l'acetilcolina attiva in modo diretto i canali al potassio) e l'abbondanza di colinesterasi a livello del nodo del seno (con conseguente rapida idrolisi dell'acetilcolina rilasciata a livello delle terminazioni nervose) spiegano la rapidità di azione del sistema parasimpatico.

La rapida rimozione dell'acetilcolina rilasciata dalle terminazioni vagali è responsabile delle cicliche variazioni della frequenza cardiaca sincrone con l'attività respiratoria, particolarmente evidente nei bambini e nei giovani. L'aritmia sinusale respiratoria (la frequenza cardiaca aumenta in inspirazione e si riduce in espirazione), è amplificata in presenza di un aumento dell'attività vagale, quale, ad esempio a seguito di un importante allenamento fisico<sup>7</sup>.

Un aspetto rilevante ai fini della comprensione dell'importanza della frequenza cardiaca come fattore di rischio cardiovascolare è rappresentato dagli effetti elettrofisiologici del sistema nervoso autonomo. Risale agli anni '70 l'accumularsi di una solida conoscenza sperimentale che dimostra gli effetti profibrillatori dell'aumentata attività simpatica, particolarmente nel contesto di un'ischemia miocardica<sup>8</sup> e gli effetti antifibrillatori della stimolazione vagale<sup>9,10</sup>. Sebbene la riduzione di frequenza cardiaca indotta dalla stimolazione vagale sia importante al fine di ridurre l'aritmogenicità adrenergica, il fenomeno dell'"accentuato antagonismo", ossia un'accentuata risposta vagale (non interamente espressa dalla riduzione della frequenza cardiaca) in presenza di elevata attività simpatica può giocare un ruolo rilevante in questo contesto<sup>11</sup>.

La frequenza cardiaca è controllata da una serie di sistemi che, attraverso informazioni provenienti da sensori periferici, rispondono alla necessità di mantenere l'omeostasi circolatoria da una parte, e di adattare il sistema cardiocircolatorio alle esigenze della vita quotidiana, dall'altra. Il più importante fra tali sistemi è rappresentato dal sistema dei barocettori arteriosi; quando attivati da un aumento della pressione arteriosa sistemica, essi determinano inibizione dell'attività efferente simpatica e aumento di quella vagale cui seguono bradicardia, vasodilatazione e riduzione della contrattilità. Al contrario, una riduzione della pressione arteriosa provoca una deattivazione barocettoriale, con conseguente incremento dell'attività simpatica e inibizione vagale. In assenza di cardiopatia e in condizioni di normalità pressoria, i barocettori esercitano un'inibizione costante di tipo tonico dell'attività efferente simpatica.

Come già accennato, l'interazione cardiorespiratoria determina le variazioni della frequenza cardiaca correlate agli atti respiratori. Sia l'attività dei centri respiratori midollari che proiettano sui motoneuroni vagali sia i riflessi periferici contribuiscono alla genesi dell'aritmia sinusale respiratoria. Durante l'inspirazione, accanto a recettori polmonari da stiramento, l'aumentato ritorno venoso contribuisce all'aumento di frequenza cardiaca attraverso la stimolazione di recettori atriali. La bradicardia espiratoria risulta, invece, in parte mediata dall'attivazione dei barocettori arteriosi conseguente al successivo incremento della gittata cardiaca e quindi della pressione arteriosa<sup>12</sup>. I fattori centrali, tuttavia, sembrano essere dominanti e l'aritmia sinusale respiratoria riflette prevalentemente, se non completamente, variazioni dell'attività efferente vagale. La misura della sua entità è stata considerata come un indice del controllo nervoso vagale del cuore<sup>13</sup>.

In ambito clinico, la quantificazione delle variazioni di frequenza cardiaca in risposta a definite modificazioni pressorie (sensibilità barocettiva), è stata utilizzata come una misura indiretta della modulazione nervosa a livello cardiaco<sup>14</sup>. Disfunzioni barocettoriali quali

quelle che si manifestano per l'insorgenza di malattie cardiache risultano spesso in una riduzione di tale attività inibitoria con conseguente sbilanciamento della fisiologica interazione simpato-vagale verso una cronica attivazione adrenergica.

Per quanto riguarda l'infarto miocardico, in una serie sperimentale analizzata prima e dopo l'induzione di una cicatrice infartuale<sup>15</sup>, è stato osservato che nel 70% degli animali l'episodio ischemico acuto causava una permanente depressione della sensibilità barocettiva, mentre nel rimanente 30% non si osservavano modificazioni significative. È stato proposto che segmenti di miocardio necrotici e privi di attività contrattile possano provocare un'alterazione della geometria cardiaca causando una distorsione meccanica o una stimolazione delle afferenze simpatiche con alterazione dei riflessi cardiaci<sup>16</sup>. La conseguente inibizione delle fibre efferenti vagali produrrebbe una ridotta risposta alle variazioni di pressione arteriosa mediate dai barocettori arteriosi<sup>17</sup>.

Sebbene il valore assoluto della frequenza cardiaca rappresenti, per quanto detto finora, la risultante dell'attività delle due divisioni del sistema nervoso autonomo, l'analisi delle sue variazioni battito-battito e delle sue componenti oscillatorie costituisce una metodologia ormai consolidata, e applicata a condizioni fisiologiche e patologiche, nel tentativo di quantificare il differente contributo del controllo simpatico o vagale<sup>18</sup>.

### Possibili effetti negativi della tachicardia

La frequenza cardiaca influenza vari aspetti della funzione cardiaca. È un determinante del consumo di ossigeno e della domanda metabolica<sup>19,20</sup>; in presenza di stenosi critica coronarica l'aumento di frequenza cardiaca aumenta l'entità dell'ischemia miocardica e l'estensione dell'area infartuale<sup>21</sup>. Inoltre, lo stress emodinamico correlato alla tachicardia può favorire l'instabilizzazione di una placca coronarica vulnerabile<sup>22</sup>. La relazione tra frequenza cardiaca e lesioni aterosclerotiche è oggetto di una trattazione specifica<sup>23</sup>.

Tuttavia, è importante riconoscere che il determinante patogenetico degli effetti metabolici ed emodinamici della tachicardia è rappresentato dallo squilibrio autonomo, caratterizzato da iperattivazione adrenergica, che sottende la tachicardia. E gli effetti negativi della tachicardia e la sua associazione con un aumento della morbilità e mortalità cardiovascolare possono essere, pertanto, interpretati come le conseguenze di un disturbo quantitativo dei meccanismi nervosi di regolazione cardiaca. Accanto ai già citati effetti sulla vulnerabilità aritmica, un aumento dell'attività simpatica produce vasocostrizione coronarica<sup>24</sup> e aumento delle resistenze periferiche che è risultato correlato allo sviluppo di insulino-resistenza<sup>25</sup> e obesità<sup>26</sup>. Non solo l'aumento delle catecolamine plasmatiche<sup>27,28</sup>, ma an-

che registrazioni dirette del traffico nervoso<sup>29,30</sup> sostengono la stretta relazione fra attivazione simpatica e ipertensione arteriosa.

### Valore prognostico della frequenza cardiaca nella popolazione generale

La relazione tra il valore della frequenza cardiaca e il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari è stata esaminata nel corso degli ultimi 20 anni da numerosi studi epidemiologici<sup>31-42</sup> che complessivamente coinvolgono una popolazione di oltre 100 000 soggetti senza malattia cardiovascolare nota, prevalentemente di sesso maschile e che sono stati seguiti per un tempo variabile dai 5 ai 36 anni. In queste "popolazioni generali", il rischio di morte (inclusa la morte per malattia coronarica che è la causa di gran lunga più frequente) aumenta, indipendentemente dal sesso e dalla razza, in relazione all'aumentare della frequenza cardiaca a riposo<sup>32,34,36</sup>. È inoltre di grande interesse, in funzione di interventi terapeutici mirati alla riduzione della frequenza cardiaca, che la relazione con il rischio di morte risulti, con sostanziale concordanza nei vari studi, di tipo lineare o addirittura esponenziale.

Per quanto attiene alla relazione con il rischio cardiovascolare in particolare, nei 10 000 soggetti di uno studio svedese<sup>34</sup> il rischio di morte per malattia coronarica raddoppia in presenza di valori di frequenza cardiaca > 90 b/min rispetto a valori < 60 b/min. Nella serie di Framingham<sup>32,33</sup> la frequenza cardiaca risulta significativamente correlata con gli eventi coronarici, sia fatali sia non fatali, indipendentemente dalla presenza di numerosi altri fattori di rischio o potenziali fattori di confondimento (quali l'attività fisica, terapie in corso o la funzionalità polmonare) con un peso prognostico spesso superiore a quello della pressione arteriosa e/o dei valori di colesterolemia. In numerose casistiche<sup>31,33,37,43</sup> infine vi è una relazione positiva anche verso l'accadimento di morte improvvisa.

La reale indipendenza della frequenza cardiaca da vari altri fattori di rischio è un problema critico e difficile. Ad esempio, l'ipertensione arteriosa potrebbe essere semplicemente più frequente in presenza di tachicardia. Tuttavia, sia lo studio di Framingham su una coorte di ipertesi non trattati<sup>44</sup>, sia numerosi altri studi hanno confermato un ruolo prognostico incrementale e indipendente della frequenza cardiaca sulla mortalità cardiovascolare nell'ampia popolazione di soggetti con ipertensione arteriosa<sup>45</sup>.

L'avanzare dell'età, un aspetto rilevante in termini epidemiologici quando si consideri il progressivo invecchiamento della popolazione generale, non riduce il rischio associato alla frequenza cardiaca elevata<sup>33</sup>. Nella popolazione dello studio FINE (che comprendeva anche circa 700 soggetti di età fra 65 e 84 anni arruolati in due zone rurali italiane)<sup>46</sup>, la frequenza cardiaca è

un predittore indipendente di mortalità totale nel corso dei 10 anni successivi. La riduzione dell'attività fisica e del tono muscolare con l'avanzare dell'età, o la presenza di patologie cardiovascolari non ancora conclamate, non sembrano giustificare l'entità dell'associazione tra frequenza cardiaca e mortalità cardiovascolare. Infatti, nello studio CASTEL<sup>47</sup> questa rimaneva significativa anche quando l'analisi veniva effettuata escludendo i soggetti morti nei primi 2 anni dopo l'arruolamento.

Sebbene sia ormai consolidato che la relazione tra frequenza cardiaca e mortalità/morbilità cardiovascolare sia sostanzialmente indipendente dal sesso, essa risulta tuttavia più debole per il sesso femminile in assenza di fattori di rischio quali ipertensione e diabete<sup>44,45</sup>. È stato ipotizzato che una più frequente comparsa della sindrome ipercinetica nell'uomo e gli effetti dell'ipertono simpatico sullo sviluppo di insulino-resistenza possano offrire una possibile spiegazione<sup>48</sup>.

Alla luce di questa messe di dati è lecito chiedersi quale possa essere il valore di frequenza cardiaca soglia sopra la quale possa essere indicato, nella popolazione generale, un eventuale trattamento terapeutico. Di fatto, la frequenza cardiaca non è ancora stata inclusa nelle carte del rischio e mancano studi che abbiano definito in modo oggettivo i "valori normali" di riferimento. L'insieme dei dati epidemiologici, tuttavia, suggerisce che nel soggetto adulto la frequenza cardiaca a riposo non dovrebbe essere superiore a 85 b/min nell'uomo e a 90 b/min nella donna, mentre nell'anziano debba essere considerato elevato un valore  $\geq 80$  b/min.

Accanto al rilievo della frequenza cardiaca basale, osservazioni recenti suggeriscono che anche il comportamento della frequenza cardiaca nel corso dell'esercizio e nella sua fase di recupero, possa fornire informazioni prognostiche. Nella coorte di oltre 5700 soggetti partecipanti al Paris Prospective Study I sia la frequenza cardiaca basale sia il suo delta di incremento fra il riposo e il picco esercizio e il delta di riduzione fra il picco dell'esercizio e il primo minuto di recupero correlavano in modo significativo con il rischio di morte improvvisa a seguito di infarto miocardico<sup>49</sup>.

Questi dati sostengono l'importanza dei meccanismi nervosi di controllo della frequenza cardiaca come determinanti patogenetici di eventi avversi cardiovascolari.

## In presenza di cardiopatia nota

Un aspetto critico della relazione fra elevata frequenza cardiaca ed eventi cardiovascolari riguarda la definizione del rischio addizionale determinato dalla tachicardia in presenza di una cardiopatia nota. L'incremento della frequenza del polso è un segno clinico di frequente riscontro in pazienti con infarto miocardico e scompenso cardiaco. Poiché la tachicardia secondaria ad attivazione simpatica rappresenta uno dei primi meccanismi compensatori che entrano in gioco in presenza di dis-

funzione contrattile, la relazione spesso osservata tra frequenza cardiaca ed eventi potrebbe essere facilmente ascrivibile alla relazione fra frequenza cardiaca e danno miocardico conseguente alla cardiopatia di base.

Tuttavia, numerose evidenze suggeriscono che, sebbene il meccanismo della tachicardia sia effettivamente riconducibile (e talora proporzionale) al danno funzionale, le conseguenze fisiopatologiche negative della tachicardia siano tali da superare l'eventuale beneficio emodinamico e divenire esse stesse responsabili dello sviluppo di morbilità e mortalità.

Il contributo prognostico negativo dell'aumentata frequenza cardiaca è stato osservato sia in fase di instabilità sia di stabilità clinica, sia nell'ambito delle sindromi coronariche sia nello scompenso cardiaco.

La frequenza cardiaca rilevata all'ingresso in unità di terapia intensiva in pazienti con infarto miocardico acuto è un predittore indipendente non solo di aumentata mortalità intraospedaliera, ma anche di eventi fatali successivi alla dimissione sia in studi di epoca pre-trombolitica<sup>50</sup> sia nelle ampie casistiche degli studi GUSTO<sup>51</sup> e GISSI<sup>52</sup>. Nell'ampio database elettrocardiografico degli studi GISSI, per un totale di circa 20 000 pazienti, la mortalità a 6 mesi è risultata  $< 2\%$  nei pazienti con frequenza cardiaca alla dimissione  $< 60$  b/min, e  $> 20\%$  nei pazienti con frequenza cardiaca  $> 100$  b/min. Di particolare interesse l'osservazione che, sebbene l'uso del betabloccante (in un terzo dell'intera popolazione) fosse associato all'attesa bradicardizzazione, tuttavia la linearità della relazione tra frequenza cardiaca predimissione e mortalità a 6 mesi non veniva influenzata dalla presenza o meno di tale trattamento.

Dall'analisi dei dati del CASS<sup>53</sup> emerge che la frequenza cardiaca è un predittore indipendente di eventi a lungo termine anche in soggetti con cardiopatia ischemica cronica. In questo studio, i soggetti con valori di frequenza cardiaca nel quintile più alto presentavano un rischio di mortalità cardiovascolare di 1.3 (intervallo di confidenza 95% 1.15-1.48) rispetto ai soggetti con valori nel quintile più basso, dopo aggiustamento per altre variabili cliniche e fattori di rischio quali ipertensione, diabete, abitudine al fumo, numero di vasi malati, funzione ventricolare sinistra e trattamento betabloccante.

Analogamente a quanto rilevato per la popolazione generale, la frequenza cardiaca raramente è stata proposta come parametro di interesse negli studi che hanno definito gli algoritmi di stratificazione prognostica dei pazienti con pregresso infarto miocardico.

Nell'ambito dei pazienti con scompenso cardiaco avanzato, in uno studio che ha analizzato il valore prognostico di ottanta variabili cliniche<sup>54</sup>, la frequenza cardiaca a riposo emergeva fra i parametri significativi per la definizione di un indice di rischio per la selezione dei soggetti da candidare a trapianto cardiaco, anche in presenza di parametri di emodinamica invasiva.

Le differenti caratteristiche dei farmaci betabloccanti e la differente capacità di riduzione della frequen-

za cardiaca sostengono in modo incontrovertibile il ruolo frequenza cardiaca come un importante determinante della sopravvivenza<sup>55,56</sup>. La relazione fra riduzione della frequenza cardiaca e riduzione della mortalità risulta, infatti, di tipo lineare in una serie di trial randomizzati<sup>55</sup> comprendenti anche betabloccanti dotati di attività simpaticomimetica intrinseca, e dimostra che il beneficio in termini di sopravvivenza è minimo o nullo in assenza di significative modificazioni della frequenza cardiaca. Nello studio con il timololo, in cui il 72% dei pazienti mostrava una riduzione di frequenza cardiaca di oltre 10 battiti, la riduzione di mortalità era del 42%<sup>57</sup>, dimostrando che la riduzione di frequenza cardiaca debba essere considerata l'obiettivo terapeutico fondamentale.

### Frequenza cardiaca e variabilità

Le implicazioni patogenetiche delle alterazioni del sistema nervoso autonomo verso lo sviluppo di eventi cardiovascolari trovano ulteriore conferma in studi che hanno analizzato il valore prognostico della variabilità della frequenza cardiaca. In una coorte di circa 2500 soggetti anziani dello studio Framingham, una ridotta deviazione standard della media degli intervalli RR sinusali (SDNN) ottenuta in registrazioni elettrocardiografiche della durata di 2 h, correlava con il rischio di nuovi eventi cardiovascolari (angina, infarto miocardico, morte coronarica, scompenso cardiaco) anche dopo aggiustamento per la frequenza cardiaca media<sup>58</sup>. Dati simili sono stati ottenuti nello studio ARIC da registrazioni elettrocardiografiche di soli 2 min<sup>59</sup>.

Evidenze più consistenti in merito al potere predittivo della variabilità della frequenza cardiaca sono state tuttavia ottenute in pazienti con pregresso infarto miocardico. La prima evidenza clinica deriva dal Multicenter Post Infarction Project<sup>60</sup>, che in un campione di oltre 800 pazienti dimostrava come una SDNN < 50 ms fosse associata ad un rischio di morte 5.3 volte superiore a quello di soggetti con SDNN > 100 ms. Sebbene questo parametro fosse significativamente correlato con la frequenza cardiaca, la frazione di eiezione e la frequenza dei battiti ectopici ventricolari/ora, esso rimaneva un predittore indipendente nel corso di un follow-up medio di 31 mesi. Risultati simili sono stati forniti dallo studio Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction<sup>61</sup>.

Dall'importanza riconosciuta all'attivazione del sistema adrenergico come fattore patogenetico nella progressione dello scompenso cardiaco deriva il largo interesse alla variabilità della frequenza cardiaca in questa patologia. Molteplici studi hanno documentato una correlazione significativa tra riduzione degli indici di variabilità, severità del quadro clinico, prognosi<sup>62-64</sup> e attivazione neurormonale<sup>65</sup>.

Un quesito rilevante quando l'analisi della variabilità della frequenza cardiaca venga applicata a scopi

prognostici come misura di bilancio simpato-vagale è quello di una sua possibile "ridondanza" rispetto alla semplice misura della frequenza cardiaca. Effettivamente sebbene esista una certa dipendenza (in particolare per le misure nel dominio del tempo) della variabilità dal ciclo sinusale di base<sup>66</sup>, negli studi in cui entrambi i parametri siano stati considerati, l'analisi della variabilità mantiene un potere prognostico indipendente<sup>63,64</sup>. Sebbene gli studi sui betabloccanti abbiano dimostrato che il beneficio in termini di sopravvivenza è funzione della riduzione della frequenza cardiaca<sup>55</sup>, non esistono studi che abbiano correlato il beneficio clinico con le variazioni delle misure di variabilità.

### Conclusioni

Numerosi studi clinici dimostrano una relazione consistente fra aumento della frequenza cardiaca e mortalità/morbilità cardiovascolare sia nella popolazione generale sia in presenza di cardiopatia nota. Tale relazione è ulteriormente sostenuta dall'efficacia dei betabloccanti nel migliorare la sopravvivenza in pazienti con infarto miocardico e scompenso cardiaco. Tuttavia, il valore di frequenza cardiaca a riposo viene scarsamente utilizzato nella pratica clinica nella definizione del rischio individuale di soggetti con o senza storia di cardiopatia. La forza di alcune osservazioni epidemiologiche suggerisce una necessità di rivalutazione del valore prognostico della frequenza cardiaca, particolarmente nell'ambito della "popolazione generale", anche se mancano dimostrazioni dell'efficacia della sua riduzione come strategia di prevenzione primaria.

Alcune conoscenze devono ancora essere acquisite. Fra queste la definizione di valori normali di riferimento, se esista un valore "soglia" individuale verosimilmente dipendente da molteplici caratteristiche (fra cui la frequenza cardiaca intrinseca), il valore addizionale dell'analisi della variabilità nel definire l'entità dell'attivazione adrenergica.

### Riassunto

La frequenza cardiaca è la risultante della modulazione esercitata dal sistema nervoso autonomo sull'attività intrinseca del pacemaker sinusale. Variazioni di frequenza cardiaca, mediate generalmente dall'azione reciproca di vago e simpatico, rappresentano la risposta finale di una serie di circuiti nervosi volti a garantire la stabilità e/o gli adattamenti dei sistemi circolatorio e cardiorespiratorio. Un incremento dell'attività simpatica non adeguatamente controbilanciato dall'attività vagale sottende la presenza di tachicardia a riposo e influenza negativamente aspetti metabolici, emodinamici ed elettrofisiologici della funzione cardiaca favorendo lo sviluppo di ipertensione arteriosa e lesioni aterosclerotiche e contribuendo all'insorgenza di eventi cardiovascolari.

Evidenze epidemiologiche, nella popolazione generale, dimostrano un aumento del rischio di morte totale e coronarica in relazione all'aumentare della frequenza cardiaca a riposo, indi-

pendentemente dai tradizionali fattori di rischio coronarico, inclusa l'ipertensione arteriosa. Il ruolo negativo della tachicardia in pazienti cardiopatici trova una conferma incontrovertibile nella relazione lineare tra guadagno in termini di sopravvivenza e riduzione di frequenza cardiaca offerta dall'insieme degli studi sui betabloccanti.

La mancanza di valori normali di riferimento definiti dopo correzione per il valore individuale di frequenza cardiaca intrinseca limita l'uso della semplice determinazione del valore di frequenza cardiaca a riposo come indicatore di rischio in soggetti in assenza di cardiopatia nota. Sebbene alcuni studi suggeriscano un valore incrementale della variabilità della frequenza cardiaca come predittore di rischio mancano evidenze definitive.

**Parole chiave:** Fattori di rischio; Frequenza cardiaca; Mortalità; Sistema nervoso autonomo.

## Bibliografia

- Zimmer HG, Friedrich Hermann Stannius. Clin Cardiol 2005; 28: 443-4.
- Di Francesco D, Zaza A. The cardiac pace-maker current  $I_f$ . J Cardiovasc Electrophysiol 1992; 3: 334-44.
- Brogioni S, Cerbai F, Mugelli A. Canali  $I_f$  nell'attività di pacemaker del nodo seno-atriale. G Ital Cardiol 2006; 7 (Suppl 1-7): 20S-28S.
- Katona PG, McLean M, Dighton DH, Guz A. Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and non-athletes at rest. J Appl Physiol 1982; 52: 1652-7.
- Jose AD, Collision D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. Cardiovasc Res 1970; 4: 160-7.
- Levy MN. Autonomic interactions in cardiac control. Ann NY Acad Sci 1990; 601: 209-21.
- Smith ML, Hudson D, Graitzer HM, Raven PB. Exercise training bradycardia: the role of autonomic balance. Med Sci Sports Exerc 1989; 21: 40-4.
- Kliks BR, Burgess MJ, Abildskov JA. Influence of sympathetic tone on ventricular fibrillation threshold during experimental coronary occlusion. Am J Cardiol 1975; 36: 45-9.
- Kent KM, Smith ER, Redwood DR, Epstein SE. Electrical stability of acutely ischemic myocardium. Influences of heart rate and vagal stimulation. Circulation 1973; 47: 291-8.
- Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, Hull SS Jr, Foreman RD, Schwartz PJ. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. Circ Res 1991; 68: 1471-81.
- Levy MN, Blatberg B. Effects of vagal stimulation on the overflow of norepinephrine into the coronary sinus during cardiac sympathetic nerve stimulation in the dog. Circ Res 1976; 38: 81-4.
- Kollai M, Koizumi K. Cardiac vagal and sympathetic nerve responses to baroreceptor stimulation in the dog. Pflugers Arch 1989; 413: 365-71.
- Eckberg DL. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. J Appl Physiol 1983; 54: 961-6.
- La Rovere MT, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity. In: Zipes DP, Jalife J, eds. Cardiac electrophysiology. From cell to bedside. 3rd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2000: 771-80.
- Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, De Ferrari GM, Billman GE, Foreman RD. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from the analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. Circulation 1988; 78: 969-79.
- Malliani A, Recordati G, Schwartz PJ. Nervous activity of afferent cardiac sympathetic fibres with atrial and ventricular endings. J Physiol 1973; 229: 457-69.
- Schwartz PJ, Pagani M, Lombardi F, Malliani A, Brown AM. A cardiocardiac sympathovagal reflex in the cat. Circ Res 1973; 32: 215-20.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Eur Heart J 1996; 17: 354-81.
- Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1104-6.
- Ferrari R, Nesta F, Boraso A. Increased heart rate is detrimental: the myocardial metabolic theory. Eur Heart J Suppl 1999; 1 (Suppl H): H24-H28.
- Stangeland L, Grong K, Vik-Mo H, Andersen KS, Lekven J. Is reduced cardiac performance the only mechanism for myocardial infarct size reduction during beta adrenergic blockade? Cardiovasc Res 1986; 20: 322-30.
- Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. Circulation 2001; 104: 1477-82.
- Folino AF, Iliceto S. Frequenza cardiaca, aterosclerosi e rottura di placca: aspetti fisiopatologici. G Ital Cardiol 2006; 7 (Suppl 1-7): 12S-19S.
- Feigl EO. Coronary physiology. Physiol Rev 1983; 63: 1-205.
- Jamerson KA, Julius S, Gudbrandsson T, Andersson O, Brant DO. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. Hypertension 1993; 21: 618-23.
- Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: a hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. Q J Med 1986; 61: 1081-90.
- Goldstein DS. Plasma norepinephrine in essential hypertension. A study of the studies. Hypertension 1981; 3: 48-52.
- Esler M, Lambert G, Jennings G. Increased regional sympathetic nervous activity in human hypertension: causes and consequences. J Hypertens Suppl 1990; 8: S53-S57.
- Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. Hypertension 1989; 14: 177-83.
- Greenwood JP, Stoker JB, Mary DA. Single-unit sympathetic discharge. Quantitative assessment in human hypertensive disease. Circulation 1999; 100: 1305-10.
- Dyer AR, Persky V, Stamler J, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. Am J Epidemiol 1980; 112: 736-49.
- Kannel WB, Wilson P, Blair SN. Epidemiological assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease. Am Heart J 1985; 109: 876-85.
- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. Am Heart J 1987; 113: 1489-94.
- Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden. Eur Heart J 1986; 7: 279-88.
- Gillum RF. The epidemiology of resting heart rate in a national sample of men and women: associations with hypertension, coronary heart disease, blood pressure, and other cardiovascular risk factors. Am Heart J 1988; 116: 163-74.
- Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. Am Heart J 1991; 121: 172-7.

37. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993; 70: 49-55.
38. Mensink GB, Hoffmeister H. The relationship between resting heart rate and all-cause, cardiovascular and cancer mortality. *Eur Heart J* 1997; 18: 1404-10.
39. Greenland P, Daviglius ML, Dyer AR, et al. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and non cardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 853-62.
40. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33: 44-52.
41. Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, Froom P. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality. Eight-year follow-up of 3527 male Israeli employees. *Eur Heart J* 2000; 21: 116-24.
42. Reunanen A, Karjalainen J, Ristola P, Heliovaara M, Knekt P, Aromaa A. Heart rate and mortality. *J Intern Med* 2000; 247: 231-9.
43. Jouven X, Zureik M, Desnos M, Guérot C, Ducimetière P. Resting heart rate as a predictive risk factor for sudden death in middle-aged men. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 373-8.
44. Gillman MW, Kannel WB, Belaner A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148-54.
45. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, et al, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinical and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2313-21.
46. Menotti A, Mulder I, Nissinen A, et al. Cardiovascular risk factors and 10-year all-cause mortality in elderly European male populations; the FINE study. Finland, Italy, Netherlands, Elderly. *Eur Heart J* 2001; 22: 573-9.
47. Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High heart rate. A risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med* 1999; 159: 585-9.
48. Palatini P, Julius S. Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological considerations. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (Suppl 1): S19-S27.
49. Jouven X, Empama JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005; 352: 1951-8.
50. Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65: 547-53.
51. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Prediction of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41 021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; 91: 1659-68.
52. Zuanetti G, Hernandez-Bernal F, Rossi A, et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in myocardial infarction: the GISSI experience. *Eur Heart J Suppl* 1999; 1 (Suppl H): H52-H57.
53. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967-74.
54. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95: 2660-7.
55. Kjekshus J. Comments-beta blockers: heart rate reduction a mechanism of benefit. *Eur Heart J* 1985; 6 (Suppl A): S29-S30.
56. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
57. Gundersen T, Grottum, Pedersen T, Kjekshus JK. Effects of timolol on mortality and reinfarction after acute myocardial infarction: prognostic importance of heart rate at rest. *Am J Cardiol* 1986; 58: 20-4.
58. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk of cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 94: 2850-5.
59. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Circulation* 2000; 102: 1239-44.
60. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.
61. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ, for the ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-84.
62. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998; 98: 1510-6.
63. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107: 565-70.
64. Guzzetti S, La Rovere MT, Pinna GD, et al. Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 357-62.
65. Burger AJ, Aronson D. Activity of the neurohormonal system and its relationship to autonomic abnormalities in decompensated heart failure. *J Card Fail* 2001; 7: 122-8.
66. Zaza A, Malfatto G. Is the heart period a linear gauge of autonomic neural activity? *Ital Heart J* 2001; 2: 577-81.