

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Emelkedett szívfrekvencia, hipertonia és cardiovascularis kockázat

JÁRAI Zoltán

Dél-budai Centrumkórház Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS – A vegetatív (paraszimpatikus és szimpatikus) idegrendszer aktivitása döntő szerepet játszik a keringési rendszer szabályozásában és a szervezet mindenkori, változó környezeti helyzethez történő adaptációjában. A paraszimpatikus és a szimpatikus idegrendszer egyensúlyi állapota (vagy éppen ennek megszűnése autonóm diszfunkció esetében) határozza meg ugyanis a szívfrekvenciát, a szívizomzat kontraktilitását, emellett a szimpatikus idegrendszer döntő szerepet játszik a perifériás vascularis rezisztencia mértékének meghatározásában is. Ezek a tényezők a vérnyomás szabályozásának alapelemei. Az elmúlt öt évtizedben végzett kiterjedt kutatások alapján körvonalazható a jelenkor gyakorló orvosa számára a kórosan emelkedett szívfrekvencia jelentősége, különösképpen a hipertoniás betegek cardiovascularis rizikóbecslése során. Jelen rövid összefoglaló az ezzel kapcsolatos legfontosabb irodalmi adatokat kívánta összegyűjteni.

Kulcsszavak: hipertonia, tachycardia, szimpatikus aktivitás, béta-blokkoló

Elevated heart rate, hypertension and cardiovascular risk

Járai Z.

Summary – The activity of the autonomic (parasympathetic and sympathetic) nervous system plays a decisive role in the regulation of the circulatory system and in the adaptation of the organism to the ever-changing environmental situation. The equilibrium state of the parasympathetic and sympathetic nervous systems (or its cessation in the case of autonomic dysfunction) determines the heart rate and contractility of the heart muscle. The sympathetic nervous system also plays a decisive role in determining the degree of peripheral vascular resistance. These factors are basic elements for regulating blood pressure. Based on extensive research conducted over the past five decades, the significance of elevated heart rate can be outlined for today's practicing physicians, especially when assessing cardiovascular risk in hypertensive patients. This brief summary was intended to collect the most important literature data in this regard.

Keywords: hypertension, tachycardia, sympathetic activity, beta-blocker

A szimpatikus idegrendszeri aktivitás szerepe az emelkedett nyugalmi szívfrekvencia létrejöttében

A szimpatikus idegrendszer szerepe a nyugalmi szívfrekvencia meghatározásában jól dokumentált. Hypertoniásokban a nyugalmi szívfrekvencia mértéke szorosan összefügg a perifériás vénákban mért szérumkatecholamin-szintekkel és a vázizomzat szimpatikus idegi aktivitásával (1), a nagyobb szimpatikus kiáramlás egyértelműen emeli a nyugalmi szívfrekvenciát (2). Cardiovascularis kockázatot növelő küszöbértéknek a 80/perc feletti pulzusszámot tartjuk, ugyanis mikroneurográfias vizsgálatokkal 80/perc feletti pulzusszám esetében hipertoniás személyekben igazolták a fokozott cardiovascularis (CV) rizikóval járó szimpatikus „túlhatás” jelenlétét (3).

A szimpatikus idegrendszeri aktivitás és a primer hipertonia kapcsolata

A pulzusszám és a szimpatikus idegrendszer közötti kapcsolaton túlmenően az is jól ismert, hogy a szimpatikus idegrendszeri aktivitásnak a hipertoniabetegségnek a létrejöttében és fenntartásában is kulcsszerepe van. Így szimpatikus túlhatás eredményeként nagyobb hipertonia- és praehypertonia-kockázattal kell számolni, de a speciális hipertonia-kórformák, így a fehéreköpeny- és a maszkírozott hipertonia is nagyobb valószínűségű ezekben az esetekben (4, 5).

A primer hipertonia esetek mintegy 30-50%-ában kimutatható fokozott szimpatikus aktivitás (6). A fokozott szimpatikus tónus egyrészt a perctérfogat (cardiac output – CO) növelése révén (emelkedett szívfrekvencia), másrészt a megnövekedett

Levelező szerző:

Dr. Járai Zoltán,
Dél-budai Centrumkórház
Szent Imre Egyetemi Oktatókórház;
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
E-mail: kardiologia@szentimrekorhaz.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.27.021>

Hypertonia és Nephrologia
2023;27(4):161-5.

perifériás ellenállás révén is emelheti a vérnyomást (7). A primer hypertoniások között a perctérfogat növekedése relatíve gyakori, a klinikumban sokszor úgynevezett „hiperkinetikus állapot” névvel illetjük.

A Magyar Hypertonia Társaság szakmai programjában, a Magyar Hypertonia Regiszterben 2018. október 1. és 2023. április 30. között összesen 4 804 821 rendelői vérnyomás- és pulzusszámmérés került rögzítésre. A rögzített mérések 45%-ában a pulzusszám meghaladta a 80/perc, 14%-ában pedig a 96/perc értéket. Ezen magyar regiszteradatok is azt igazolják, hogy hypertoniás betegek között rendkívül gyakori az emelkedett szívfrekvencia.

Egy észak-amerikai vizsgálatban (Tecumseh Blood Pressure Study) a kezeletlen enyhe hypertoniások 37%-ában volt igazolható ez az állapot, amelyet magasabb szívfrekvencia, nagyobb alkari vérátáramlás és magasabb vércatecholamin-szint is jellemezett (8).

A szimpatikus aktivitás növekedése a hypertoniát kísérő számos egyéb kórállapotban is kimutatható (1. ábra) (9). Jól ismert a szimpatikus túlhatás és az inzulinrezisztencia, dyslipidaemia, alvási apnoe szindróma, a fizikai inaktivitás és az obesitas szoros kapcsolata, amelynek során egy önmagát erősítő patofiziológiai folyamat alakul ki, mert az elsősorban életmódbeli kockázati tényezők okozta szimpatikus túlhatást a célszervkárosodások következtében kialakuló klinikai kórállapotok (például szívélgtelenség, myocardialis ischaemia, atherosclerosis) tovább erősítik (1. ábra) (10, 11). Ennek az önmagát erősítő folyamatnak a végeredménye súlyos célszervkárosodások kialakulásában és ezzel kapcsolatos klinikai események megjelenésében és gyors progressziójában egyaránt tetten érhető.

A hypertonia okozta célszervkárosodások súlyossága és kiterjedtsége, valamint a szimpatikus aktivitás mértéke közötti kapcsolat szempontjából messze a legtöbbet vizsgált kérdéskör a balkamra-hypertrophia (1), de az összefüggést igazolták az érfalmerevség esetében is (12).

A vascularis rizikó szempontjából érdemes tudni, hogy a szívfrekvencia emelkedése egyébként függetlenül a szimpatikus aktivitástól is növeli a pulzushullám-terjedési sebességet, amely az érfalrigiditás klinikai mérőszáma és amely szorosan összefügg a mortalitás kockázatával (13).

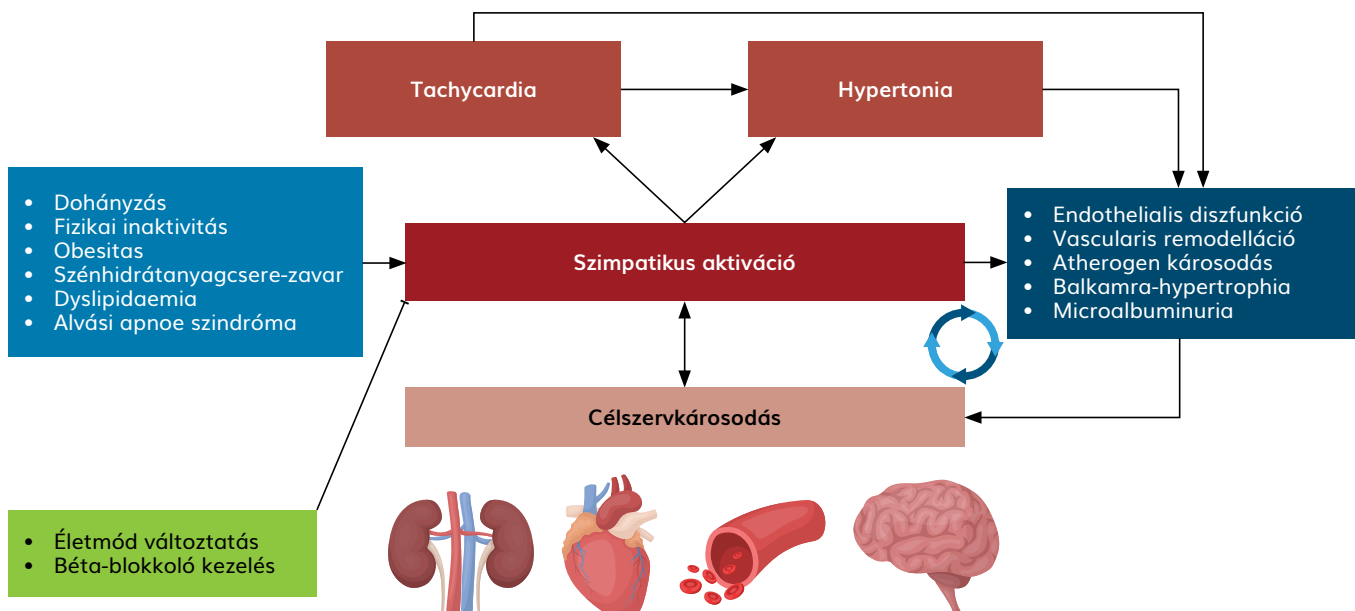
Adatok bizonyítják, hogy a cukorbetegség, a coronariabetegség, a stroke, a szívélgtelenség, a krónikus vesebetegség esetében egyaránt kimutatható a fokozott szimpatikus aktivitás káros hatása: mind a szövődmények, mind a mortalitás tekintetében rizikót emelő állapotot jelent a szimpatikus túlsúly jelenléte (14, 15).

Az emelkedett nyugalmi szívfrekvencia mint általános rizikómarker

Epidemiológiai vizsgálatok sokaságát végezték a világ legkülönbözőbb populációiban és etnikumaiban annak tisztázására, hogy mi a kapcsolat a nyugalmi szívfrekvencia és az adott populációban észlelhető cardiovascularis rizikó között. E vizsgálatok alapján ma már egyértelműen leszögezhető, hogy az emelkedett szívfrekvencia a cardiovascularis betegségek kialakulásának egyik fontos rizikótényezője. A Framingham vizsgálat adatai is arra utaltak már, hogy általánosságban fokozott rizikót jelent a magasabb pulzusszám az átlagnépesség esetében is (16). A Framingham-adatok azt mutatták, hogy 10/perc szívfrekvencia-emelkedés a cardiovascularis betegségek kockázatát 15%-kal (95%-os CI: 1,07–1,24), a szívélgtelenség kockázatát 32%-kal (95%-os CI: 1,18–1,48), a CV mortalitás kockázatát 18%-kal (95%-os CI: 1,04–1,33), míg az összhálozás kockázatát 17%-kal (95%-os CI: 1,11–1,24) növeli (17).

A japán OHASAMA vizsgálatban ugyancsak az igazolódott egy manifeszt és ismert cardiovascularis betegségekől mentes populációban, hogy 5/perc ütéssel magasabb reggeli szívfrekvencia

1. ábra. Életmódbeli tényezők és ezzel összefüggő betegségek szimpatikus túlhatáshoz, következményes hypertoniához és tachycardiához vezetnek. A hypertonia és a tachycardia okozta vascularis és cardialis eltérések miatt létrejövő célszervkárosodások gyakran maguk is emelik a szimpatikus tónust, mintegy önmagát erősítő kórélettani folyamatot hozva létre



mintegy 17% cardiovascularis halálzási kockázatnövekedést jelent (18), amely akkor is jelentős maradt, ha az eredményeket az otthoni vérnyomásértékekre illesztették. Ennek a vizsgálatnak egy hosszabb, 12 éves utánkövetése, amelynek során ambuláns monitorozási adatokat is feldolgoztak, arra jutott, hogy elsősorban az éjszakai szívfrekvenciának van prediktív értéke (19).

A közel 100 000 fő bevonásával végzett kínai KAILUAN megvizsgálásban 10-11/perc szívfrekvencia-növekedés a myocardialis infarctus kockázatát 10%-kal (95%-os CI: 1,01–1,20), az összhálózás kockázatát pedig 18%-kal (95%-os CI: 1,13–1,23) növelte (20).

Végül pedig egy Európában végzett vizsgálatban, a Copenhagen City Heart Studyban is hasonló eredményre jutottak: 10/perc szívfrekvencia-növekedés 16%-os (95%-os CI: 1,09–1,24) cardiovascularis halálzás és 10%-os (95%-os CI: 1,06–1,14) összhálózás kockázat-többlettel jár (21).

Az epidemiológiai tanulmányokon túlmenően klinikai vizsgálatokból származó ismeretek is alátámasztják a szívfrekvencia-emelkedés jelentőségét.

Így a stabil cardiovascularis betegségben szenvedő, nagy betegpopulációban (N=31 531) végzett ONTARGET/TRANSCEND (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) vizsgálatok utólagos elemzése azt mutatta, hogy függetlenül attól, hogy a betegcsoport ramipril- vagy telmisartánkezelésben részesült-e, 10/perccel nagyobb nyugalmi kiindulási szívfrekvencia a major vascularis események kockázatát 10%-kal, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatát 18%-kal, a cardiovascularis halálzást 16%-kal, míg az összhálózást 14%-kal, szignifikáns mértékben növelte (22).

Szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében is ismerünk adatot a szívfrekvencia-emelkedés fokozott rizikó kapcsolatáról. Így például a CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) vizsgálatban, amennyiben pulzusszámmérték alapján harmadokba osztották a betegeket, a felső harmadba (80–91/min) tartozó nyugalmi kiindulási szívfrekvencia esetében az ösztörtalítás kockázata 27%-kal (95%-os CI: 1,13–1,43), a cardiovascularis halálzás+szívelégtelenség miatti hospitalizációból álló kombinált végpont kockázata pedig 23%-kal (95%-os CI: 1,11–1,36) volt nagyobb, mint az alsó harmadba (57–64/min) tartozó betegeké (23). Megjegyzendő, hogy a kapcsolat az ejekciós frakció értékétől függetlenül igaz volt, bár csökkent szisztolés funkció esetében (HFrEF) a kapcsolat erőteljesebbnek bizonyult.

A hypertoniás betegekben észlelt emelkedett nyugalmi szívfrekvencia jelentősége

Az emelkedett szívfrekvencia előre jelzi a hipertonia progresszióját (24). A praehypertoniásokban végzett ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) vizsgálatban (N=3275) például a magasabb nyugalmi szívfrekvencia (≥ 80 /min) 50%-kal (95%-os CI 1,00–2,15) nagyobb összhálózás- és 49%-kal nagyobb coronariabetegség-kockázatot eredményezett a 60–69/min kiindulási nyugalmi szívfrekvenciájú csoporthoz képest (25), de emellett nagyobb hipertonia- (valamint diabetes- és obesitas-) kockázattal is járt (26). A VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term

Use Evaluation) vizsgálatban a kompozit kardiális végpont (szívelégtelenség és összhálózás) kockázatát 10/perc szívfrekvencia-emelkedés 16%-kal növelte (95%-os CI: 1,12–1,20) (27).

A SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) vizsgálat egyik utólagos elemzése is azt igazolta, hogy az emelkedett nyugalmi szívfrekvencia, függetlenül a vérnyomáskontroll mértékétől, azaz a standard kezelési ágon (szisztolés célérték ≤ 140 Hgmm) kezelt betegek esetében éppúgy, mint az intenzív kezelési ágon (szisztolés célérték ≤ 120 Hgmm) levőknél fokozott klinikai végpont (myocardialis infarctus, akut coronariaszindróma, dekompenzált szívelégtelenség, stroke, cardiovascularis halálzás) kockázattal jár (28).

Az emelkedett szívfrekvencia befolyásolásának lehetőségei. Mit mondanak az irányelvek?

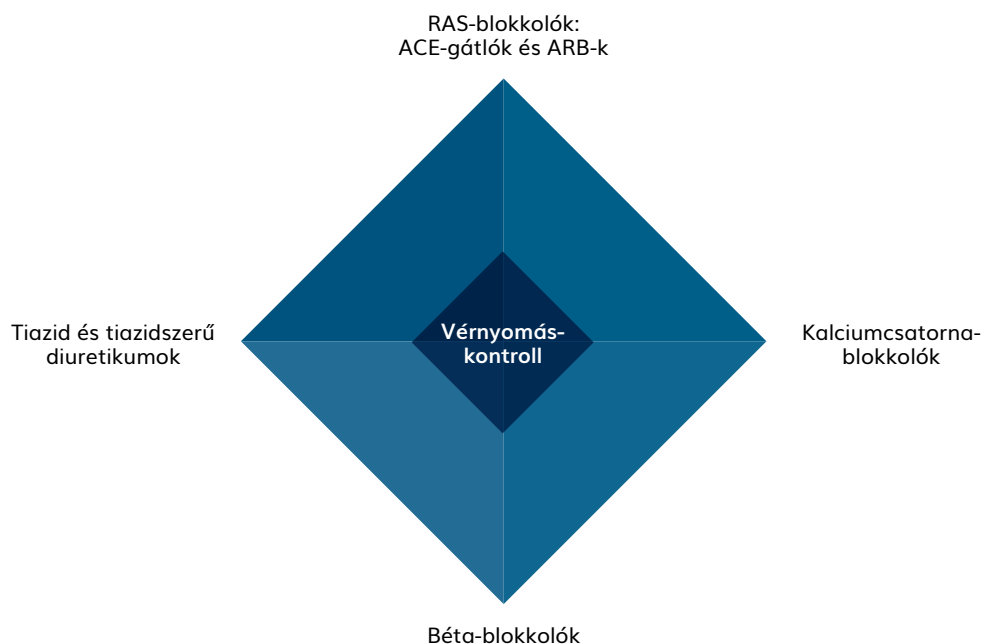
A szívfrekvencia csökkentésének egyik legfontosabb eszköze a béta-blokkoló kezelés. Fokozott szimpatikus tónusú hypertoniás személyek kezelésére kézenfekvő választásnak tűnnek a béta-blokkolók, de vajon mit mondanak ezzel kapcsolatban a klinikai vizsgálatok és az irányelvek?

A béta-blokkolók kontrollált randomizált vizsgálatok és metaanalízisek tanulsága alapján a placebokezeléshez képest csökkentik a stroke, a szívelégtelenség és a major cardiovascularis események kockázatát hypertoniás személyekben (29). Gyógyszerkontrollált vizsgálatokban – amikor egyéb vérnyomáscsökkentőkkel vetették össze a hatásukat – azokhoz hasonló hatékonyságot találtak a cardiovascularis események kockázatának csökkentését illetően, egy kivétellel. Ez a kivétel a stroke, ahol a többi antihypertenzívumhoz képest kevésbé tűntek hatékonyak (30, 31). Ismert, hogy – elsősorban az első és második generációs béta-blokkolók – növelhetik az új keletű diabetes kockázatát, emellett mellékhatásprofiljuk általában rosszabb, mint a renin-angiotenzin rendszert blokkolóké. Mindezek következtében a béta-blokkoló kezeléshez fűződő terápiahűség (adherencia és perzisztencia) elmarad a valóvilág-vizsgálatok alapján a RAS-blokkoló terápiához fűződőétől (32).

Mindezen megfontolások alapján a 2018. évi European Society of Hypertension (ESH) és European Society of Cardiology (ESC) közös, illetve a 2020-as International Society of Hypertension (ISH) irányelvben, bár a béta-blokkolók az öt major vérnyomáscsökkentő kezelés egyikeként kerültek feltüntetésre, az általános kezelési algoritmusban szerepet csak egyéb specifikus indikáció – például szívelégtelenség, angina pectoris, posztinfarktusos állapot, pitvarfibrilláció, fogamzóképes vagy éppen terhességet tervező nők kezelése – esetén kaptak (33, 34).

Ugyanakkor a 2023-ban megjelent európai hipertonia-irányelv (29) egyik, a terápiás megfontolásokat érintő talán legjelentősebb változtatása az, hogy a korábbi, 2018-as vezérfonalhoz képest a béta-blokkoló kezelést ismét beemelte a major vérnyomáscsökkentő kezelések közé (2. ábra) (29). Milyen megfontolások állhattak e döntés mögött? Az egyik legfontosabb szempont, hogy a fentiekben jelzett specifikus körképeken túlmenően számos olyan állapot, körülmény van, ahol a béta-blokkoló kezelés előnyösen alkalmazható (1. táblázat). Ezek között az egyik legjelentősebbként az emelkedett nyugalmi szívfrekvenciát kell megemlítenünk, hiszen láthattuk ennek rizikót növelő hatását.

2. ábra. Vérnyomáscsökkentők, amelyeket az első vonalban javasolt alkalmazni a 2023. évi ESH-irányelv szerint. A béta-blokkolók alkalmazását számos, a hipertóniát kísérő egyéb betegség vagy állapot indokolhatja (lásd táblázat)



1. táblázat. Béta-blokkoló kezelés javallatai hipertóniás betegek esetében

Irányelv által javasolt elsődleges indikációk	krónikus coronariaszindróma
	akut coronariaszindróma
	myocardialis infarctust követő állapot
	szívelégtelenség: HFrEF, valamint HFpEF, ha ischaemia, arrhythmia, tachycardia van jelen
	pitvarfibrilláció (ritmuskontroll, frekvenciakontroll)
	fogamzóképes nők hipertóniája
	terhességi hipertónia
	hypertónia és >80/min nyugalmi szívfrekvencia
	hypertóniás sürgősségi állapotok
	perioperatív hipertónia, major nem cardialis műtétek
Egyéb állapotok, amikor a béta-blokkoló kezelés előnyös lehet	terhelésre és stresszre jelentkező excesszív presszorválasz
	hiperkinetikus szindróma
	posturalis orthostaticus tachycardia szindróma
	orthostaticus hypertónia
	obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS)
	krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)
	portalis hypertónia, májcirrhosishoz társuló oesophagusvarix, rekurrens oesophagealis varixvérzés
	glaucoma
	thyreotoxicosis
	uraemiás hyperparathyreosis
	migrén
esszenciális tremor	
szorongásos kórképek	
pszichiátriai kórképek (például poszttraumás stressz szindróma)	

Azt is hangsúlyoznunk kell, hogy a béta-blokkolók rendkívül heterogén hatóanyagcsoportot alkotnak. A harmadik generációs béta-blokkolók közül a carvedilol és nebivolol kifejezett vasodilatator hatékonysággal rendelkezik, így a legkülönbözőbb vascularis betegségekben (így például perifériás verőérbetegségben) is nyugodtan és előnyösen alkalmazhatók. Fontos szempont lehet a gyógyszerválasztásnál a béta-1-

receptor-szelektivitás kérdése is, e tekintetben a bizoprolol és a nebivolol szerepe emelhető ki. E szerek mellékhatásprofilja jelentősen jobb, mint az első vagy második generációs béta-blokkolóké. Fontos tudni, hogy csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség kezelésére klinikai vizsgálatokban szerzett evidenciákkal csak a bizoprolol, a carvedilol, a metoprolol és a nebivolol rendelkezik.

Összefoglalás

A napi gyakorlatban, a hipertóniás betegeinknél végzett vérnyomásmérések során talán nem fektetünk kellő hangsúlyt a pulzusszámra, amely a szimpatikus tónus mértékéről adhat információt. Ebben az összefoglaló cikkben bemutatásra került, hogy mind kóreltani, mind klinikai evidenciák sokasága támogatja azt az elképzelést, miszerint az emelkedett nyugalmi szívfrekvencia cardiovascularis kockázati tényezőnek tekinthető. Miután a hipertóniás betegek többsége három vagy annál több vérnyomáscsökkentő kezelésre szorul a célvérnyomás-tartomány elérése érdekében, a 2023. évi európai irányelv javaslata alapján meg kell fontolni a béta-blokkoló kezelést is, különösképpen az emelkedett nyugalmi szívfrekvenciájú hipertóniások vérnyomáscsökkentő kezelésekor, előnyben részesítve a harmadik generációs és/vagy béta-1-szelektív béta-blokkolókat.

A közlemény megjelenését az EGIS Gyógyszergyár Zrt. támogatta. A közleményt a szerkesztőség a szakfolyóirat szerkesztési elveinek megfelelően lektoráltatta. Az itt közölt információk a szerző véleményét tükrözik, amely eltérhet a szerkesztőség és az EGIS Gyógyszergyár Zrt. álláspontjától. Bármelyik említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Irodalom

- Grassi G, Pisano A, Bolignano D, Seravalle G, D'Arrigo G, Quarti-Trevano F, et al. Sympathetic nerve traffic activation in essential hypertension and its correlates: systematic reviews and meta-analyses. *Hypertension* 2018;72:483-491. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11038>
- Esler M, Lambert G, Esler D, Ika Sari C, Guo L, Jennings G. Evaluation of elevated heart rate as a sympathetic nervous system biomarker in essential hypertension. *J Hypertens* 2020;38:1488-95. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002407>
- Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, Dell'Oro R, Facchetti R, Mancia G. Association between the ESC/ESH heart rate thresholds for cardiovascular risk and neuroadrenergic markers. *Hypertension* 2020;76:577-82. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14804>
- Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifkova R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18014. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>
- Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res* 2014;114:1804-14. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302524>
- Esler M. The 2009 Carl Ludwig Lecture: Pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanisms to medical management. *J Appl Physiol* (1985) 2010;108(2):227-37. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00832.2009>
- Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982;62(2):347-504. <https://doi.org/10.1152/physrev.1982.62.2.347>
- Julius S, Krause L, Schork N, et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1991;9(1):77-84. <https://doi.org/10.1097/00004872-199101000-000129>
- Cierpka-Kmieć K, Hering D. Tachycardia: The hidden cardiovascular risk factor in uncomplicated arterial hypertension. *Cardiology Journal* 2020;27(6):857-67. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2019.0021>
- Palatini P, Casiglia E, Pauletto P, et al. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. *Hypertension* 1997;30(5):1267-73. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.30.5.1267>
- Palatini P, Julius S. Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological considerations. *J Hum Hypertens* 1997;11(Suppl1):S19-S27.
- Failla M, Grappiolo A, Emanuelli G, et al. Sympathetic tone restrains arterial distensibility of healthy and atherosclerotic subjects. *J Hypertens* 1999;17:1117-23. <https://doi.org/10.1097/00004872-199917080-00011>
- Tan I, Spronck B, Kiat H, Barin E, Reesink KD, Delhaas T, et al. Heart rate dependency of large artery stiffness. *Hypertension* 2016;68:236-42. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07462>
- Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon MU, Franco FG, Trombetta IC, et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2009;135:302-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.03.056>
- Penne EL, Neumann J, Klein IH, Oey PL, Bots ML, Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity and clinical outcome in chronic kidney disease patients during standard treatment. *J Nephrol* 2009;22:208-215.
- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113(6):1489-94. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(87\)90666-1](https://doi.org/10.1016/0002-8703(87)90666-1)
- Ho JE, Larson MG, Ghorbani A, Cheng S, Coglianese EE, Vasan RS, et al. Long-term cardiovascular risks associated with an elevated heart rate: the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000668. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000668>
- Hozawa A, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic value of home heart rate for cardiovascular mortality in the general population: the Ohasama study. *Am J Hypertens* 2004;17(11 Pt 1):1005-1010. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.06.019>
- Hozawa A, Inoue R, Ohkubo T, et al. Predictive value of ambulatory heart rate for cardiovascular mortality in the Ohasama study. *J Hypertens* 2008;26(8):1571-6. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283041172>
- Wang A, Chen S, Wang C, Zhou Y, Wu Y, Xing A, et al. Resting heart rate and risk of cardiovascular diseases and all-cause death: the Kailuan study. *PLoS One* 2014;9:e110985. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110985>
- Jensen MT, Marott JL, Allin KH, Nordestgaard BG, Jensen GB. Resting heart rate is associated with cardiovascular and all-cause mortality after adjusting for inflammatory markers: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:102-8. <https://doi.org/10.1177/1741826710394274>
- Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, et al. Resting heart rate and cardiovascular outcomes in diabetic and nondiabetic individuals at high cardiovascular risk analysis from the ONTARGET/TRANSCEND trials. *Eur Heart J* 2020;41:231-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy808>
- Castagno D, Skali H, Takeuchi M, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, et al. Association of heart rate and outcomes in a broad spectrum of patients with chronic heart failure: results from the CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) program. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1785-95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.12.044>
- Palatini P, Dorigatti F, Zaetta V, Mormino P, et al. Heart rate as a predictor of development of sustained hypertension in subjects screened for stage 1 hypertension: The HARVEST Study. *J Hypertens* 2006;24:1873-80. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000242413.96277.5b>
- King DE, Everett CJ, Mainous AG, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens* 2006;19(8):796-800. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.01.019>
- Carnethon MR, Golden SH, Folsom AR, Haskell WJ, Liao D. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: The Atherosclerosis Risk In Communities study, 1987-1998. *Circulation* 2003;107:2190-95. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000066324.74807.95>
- Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A, Weber MA, McInnes GT, Brunner HR, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2012;109:685-92. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.10.025>
- Sobieraj P, Siński M, Lewandowski J. Resting Heart Rate and Cardiovascular Outcomes during Intensive and Standard Blood Pressure Reduction: An Analysis from SPRINT Trial. *J Clin Med* 2021;10:3264. <https://doi.org/10.3390/jcm10153264>
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertension* 41:000-000. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33:1321-41. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000614>
- Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens* 2020;38:1669-81. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002523>
- Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008;26:819-24. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f4edd7>
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953-2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>
- Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334-57. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>