

Czy częstość rytmu serca wpływa na rokowanie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i innymi chorobami układu sercowo-naczyniowego?

Does heart rate affect the prognosis of patients with hypertension and other cardiovascular diseases?

dr hab. n. med. Jacek Lewandowski

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik: p.o. dr hab. n. med. Jacek Lewandowski

WSTĘP

Jednym z podstawowych elementów badania fizykalnego pozostaje pomiar częstości rytmu serca. Powinien zostać on wykonany podczas osłuchiwania serca stetoskopem lub oceniony w badaniu elektrokardiograficznym (EKG). Najwięcej informacji na temat częstości rytmu serca dostarczają jednak badanie metodą Holtera i telemonitoring lub odczyt z układu stymulującego serce. O częstości rytmu serca mogą w wywiadach wspominać również pacjenci, którzy niejednokrotnie podają informację uzyskaną w czasie pomiarów ciśnienia tętniczego krwi. Aparat podaje wtedy częstość pulsu, która w większości przypadków jest zgodna z częstością rytmu serca. Należy jednak pamiętać, że zwłaszcza gdy występuje arytmia, np. migotanie przedsionków, częstość rytmu serca może być oszacowana nieprawidłowo. Wtedy jest konieczna obiektywizacja pomiaru za pomocą innych metod. W ocenie częstości rytmu serca są wykorzystywane również inne urządzenia, np. naręczne opaski lub smartwatche. Ich zastosowanie może być pomocne w monitorowaniu częstości rytmu serca, zwłaszcza w sporcie. Konieczność badania częstości rytmu serca wynika z jej dużego znaczenia klinicznego.

CZĘSTOŚĆ RYTMU SERCA: NORMY I CZYNNIKI MODYFIKUJĄCE

Uważa się, że mnogość metod pomiaru częstości rytmu serca jest wyznacznikiem dużego zainteresowania nią oraz jej znaczeniem jako wskaźnika stanu zdrowia i czynnika prognostycznego w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Ale czy tak rzeczywiście jest i czy sama częstość rytmu serca ma znaczenie? Odpowiedź na to pytanie należy zacząć od zdefiniowania zakresu prawidłowej częstości rytmu serca. W jednym z badań przeprowadzonym u 500 zdrowych osób w wieku 50–80 lat częstość rytmu serca wynosiła 46–93/min u mężczyzn i 51–95/min u kobiet ze średnią w całej grupie wynoszącą 70/min [1]. W innym badaniu u ponad 90 tys. osób noszących nadgarstkowe urządzenia pomiarowe częstość rytmu serca zawierała się w przedziale 40–109/min, a średnio wynosiła 65/min [2]. Największa różnica częstości rytmu serca między badanymi wyniosła prawie 70/min. Obecnie przyjęty na podstawie wielu badań konsensus stanowi, że u zdrowych osób dorosłych prawidłowa spoczynkowa częstość rytmu serca powinna zawierać się w przedziale 60–100/min. Mówiąc o spoczynkowej częstości rytmu serca, należy uwzględnić fakt wpływu na jej wartość wielu czynników psychofizycz-

nych. I tak u osób, które długotrwale i regularnie uprawiają sport, częstość rytmu serca może być niższa i wynosić co najmniej 40/min. Tachykardię, czyli częstość > 100 /min obserwuje się u kobiet w ciąży. U osób prowadzących siedzący tryb życia, otyłych oraz stosujących używki, takie jak: tytoń, alkohol i kawa, częstość rytmu serca jest niejednokrotnie przyspieszona. Na jej wzrost ma wpływ wysoka lub niska temperatura otoczenia. Wreszcie czynność serca może być zwiększona w czasie silnych emocji, stresu bądź lęku. A zatem pomiar częstości rytmu serca powinien być wykonywany w komfortowych dla badanego warunkach.

Stwierdzenie przyspieszonej częstości rytmu serca powinno skłonić do poszukiwania jej przyczyn. Oprócz ww. przyczyn demograficznych i zewnętrznych należy wziąć pod uwagę wiele stanów i chorób, którym może towarzyszyć tachykardia. Należą do nich m.in.: gorączka, nadczynność tarczycy, niedokrwistość, niewydolność oddechowa, nadciśnienie tętnicze, zespoły wieńcowe oraz niewydolność serca. Na wzrost częstości rytmu serca ma wpływ stosowanie niektórych leków, np. sympatykolytów oraz leków pobudzających receptory β .

ZNACZENIE KLINICZNE PODWYŻSZONEJ CZĘSTOŚCI RYTMU SERCA

Obecność przyspieszonej częstości rytmu serca, zarówno u osób zdrowych, jak i u chorych ma istotne znaczenie kliniczne. Po pierwsze, sama obecność przyspieszonej czynności serca może być jednym z objawów toczącej się choroby. Po drugie, ma ona znaczenie prognostyczne. Po trzecie, częstość rytmu serca powinna być u wielu pacjentów celem terapeutycznym. I wreszcie, po czwarte, może być ona wskaźnikiem skuteczności leczenia.

Skąd wiadomo, jakie znaczenie ma prawidłowa lub przyspieszona częstość rytmu serca? W latach 40. ubiegłego wieku zauważono, że podwyższona częstość rytmu serca wiązała się ze wzrostem ryzyka wieńcowego, takim jakie obserwuje się u chorych z nadciśnieniem tętniczym [3]. Współistnienie obu stanów wzajemnie nasilało wzrost ryzyka powikłań. Obserwacje związku ryzyka sercowo-naczyniowego z podwyższoną częstością rytmu serca potwierdzono później zarówno w populacji ogólnej, jak

i u pacjentów z innymi niż nadciśnienie tętnicze chorobami. W analizach wieloczynnikowych częstość rytmu serca pozostawała czynnikiem ryzyka niezależnym od innych ocenianych czynników ryzyka. Ciekawe, że w badaniach przeprowadzonych w grupach osób z częstością rytmu serca ≥ 77 /min stwierdzano częstsze występowanie hipercholesterolemii, hipertriglicydemii, cukrzycy i nadciśnienia niż u pacjentów z wolniejszą częstością rytmu serca [4]. W badaniach tych rosła ona wraz ze zwiększaniem się liczby czynników ryzyka.

Ocena częstości rytmu serca jest szczególnie ważna u chorych na nadciśnienie tętnicze. Stwierdzano, że w grupie normotensyjnych osób z rodzinnym wywiadem w kierunku nadciśnienia obserwowano wyższą spoczynkową częstość rytmu serca niż u pacjentów bez takiego wywiadu, przy czym różnica była szczególnie widoczna u kobiet. Dodatkowo reakcja na bodźce stresujące wiązała się z większym i dłużej utrzymującym się wzrostem ciśnienia tętniczego oraz częstości rytmu serca niż w grupie bez wywiadów rodzinnych. W kilku dużych badaniach oceniono, jaka jest częstość rytmu serca w populacji dorosłych chorych na nadciśnienie. I tak w badaniu *Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study* (HARVEST), obejmującym 1103 nieleczonych chorych w wieku 18–45 lat, częstość rytmu serca ≥ 80 /min stwierdzono u 27%, a ≥ 85 /min u 15% badanych [5]. We włoskim badaniu *TensioPulse Study*, przeprowadzonym w grupie 38 145 chorych na nadciśnienie tętnicze, stwierdzono spoczynkową częstość rytmu serca > 80 /min u ponad 30% badanych [6]. Z kolei we francuskim badaniu oceniającym ponad 100 tys. osób wykazano, że częstość rytmu serca ≥ 85 /min występowała u 21,3% nieleczonych z powodu nadciśnienia mężczyzn, ale tylko u 4% mężczyzn zdrowych. Odsetek częstości rytmu serca ≥ 85 /min u kobiet wynosił odpowiednio 23,6% i 7,6%. Dodatkowo stwierdzono, że osoby normotensyjne i te z dobrze kontrolowanym ciśnieniem tętniczym mają niższą częstość rytmu serca niż osoby ze złą kontrolą nadciśnienia lub nielezione [7]. Częstość rytmu serca u chorych na nadciśnienie może być zależna od płci. Wydaje się, że jest ona wyższa u kobiet niż mężczyzn, ale potem bardziej się obniża w pierwszej z wymienionych grup. Do spadku częstości rytmu serca u kobiet przyczyniają się głównie: obniżenie ciśnienia skurczowego, wzrost

aktywności fizycznej, rzucenie palenia oraz rozpoczęcie terapii hipotensyjnej. Niejasny pozostaje wpływ starzenia się na częstość rytmu serca u chorych na nadciśnienie. Wyniki badań w tym względzie są niejednoznaczne [7, 8].

Wspomniano, że spoczynkowa częstość rytmu serca może być związana z wysokością ciśnienia tętniczego oraz może mieć również wpływ na rozwój nadciśnienia. Związek częstości rytmu serca z nadciśnieniem wykazano w populacji ogólnej i u chorych na łagodne nadciśnienie tętnicze w badaniu HARVEST [5]. Związek między częstością rytmu serca a ciśnieniem był najsilniejszy u mężczyzn i niezależny od wskaźnika masy ciała, wieku oraz wskaźników metabolicznych. Okazuje się ponadto, że zwiększona częstość rytmu serca może wyprzedzać pojawienie się nadciśnienia. W cytowanym już badaniu HARVEST spoczynkowa częstość rytmu serca oraz jej zmiany w okresie 6 miesięcy stanowiły niezależny czynnik predykcyjny rozwoju nadciśnienia u osób w wieku 18–45 lat. Stwierdzano również, że spoczynkowa częstość rytmu serca była silniejszym czynnikiem prognostycznym rozwoju nadciśnienia niż wyjściowa masa ciała, otyłość i palenie tytoniu. Skądinąd wiadomo, że zwiększona częstość rytmu serca może być czynnikiem predykcyjnym rozwoju zaburzeń lipidowych, otyłości i cukrzycy.

Przyspieszona częstość rytmu serca wiąże się u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z wyższym ryzykiem powikłań narządowych. U chorych na nadciśnienie opisywano związek przyspieszonej częstości rytmu serca z rozwojem niewydolności nerek, mikroalbuminurią, ze sztywnością naczyń tętniczych i jej niekorzystny wpływ na prędkość fali tętna.

Istnieje wiele dowodów bezpośredniej zależności pomiędzy częstością rytmu serca a zwiększonym ryzykiem chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Przyspieszona częstość rytmu serca u pacjentów z nadciśnieniem sprzyja szybszemu rozwojowi choroby wieńcowej i niewydolności serca. Słabsze dowody świadczą o związku między częstością rytmu serca a ryzykiem udaru mózgu. W przypadku chorych na nadciśnienie tętnicze istnienie zależności pomiędzy przyspieszoną częstością rytmu serca a powikłaniami dowodzą m.in. wyniki

analizy *post hoc* badania VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*) [9]. Po podziale pacjentów uczestniczących w badaniu na kwintyle według częstości rytmu serca, u chorych w pierwszym kwintylu z jej najwyższą czynnością częstość złożonego punktu końcowego była o 53% wyższa niż łącznie w pozostałych kwintylach pacjentów. Natomiast szczególnie silną zależność wykazano pomiędzy przyspieszoną częstością rytmu serca a ryzykiem nagłego zgonu, nawet po uwzględnieniu innych typowych czynników ryzyka miażdżycy, jak nadciśnienie i hipercholesterolemia [10]. Związku przyspieszonej częstości rytmu serca z ryzykiem śmiertelności całkowitej dowiedziono u chorych w badaniach ARIC i Framingham Study [11, 12].

W badaniach epidemiologicznych wykazano, że przyspieszona spoczynkowa częstość rytmu serca jest czynnikiem ryzyka nie tylko u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, ale również u chorych z zespołami wieńcowymi i niewydolnością serca. Spośród wielu warto wspomnieć o badaniu w populacji pacjentów z rejestru *Coronary Artery Registry* oraz z badania BEAUTIFUL [13, 14]. W pierwszym z badań oceniono zależność między spoczynkową częstością rytmu serca a umieralnością i chorobowością z przyczyn sercowo-naczyniowych u 24 913 osób z podejrzanym lub udokumentowanym zespołem wieńcowym. W czasie 14,7 roku (mediana) obserwacji stwierdzono, że umieralność ogólna i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych zwiększały się wraz z częstością rytmu serca > 83/min [13]. U pacjentów z badania BEAUTIFUL z częstością rytmu serca ≥ 70 /min po uwzględnieniu charakterystyki wyjściowej występowało zwiększone ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 34%, przyjęcia do szpitala z powodu niewydolności serca o 53%, a z powodu zawału o 46% względem chorych z wolniejszą częstością rytmu serca [14]. Za zwiększoną liczbę powikłań, chorobowość i śmiertelność w przebiegu zwiększonej częstości rytmu serca odpowiadają różne mechanizmy.

MECHANIZMY NIEKORZYSTNEGO DZIAŁANIA PRZYSPIESZONEJ CZĘSTOŚCI RYTMU SERCA

Niekorzystny wpływ przyspieszonej częstości rytmu serca na powikłania sercowo-naczyniowe ma charakter mecha-

niczny oraz biochemiczny i jest wywierany w naczyniach krwionośnych oraz sercu. W naczyniach krwionośnych przyspieszona częstość rytmu serca powoduje uszkodzenie śródbłonna, nasilenie procesów oksydacyjnych, przyspieszenie miażdżycy, a także przebudowy naczyń i wzrost ich sztywności [15]. Rośnie również ryzyko pęknięcia blaszki miażdżycowej. Tachykardia, z jednej strony skracać okres rozkurczu, zmniejsza napływ wieńcowy i nasila niedokrwienie mięśnia, zwłaszcza w przypadku miażdżycowo zmienionych naczyń. Z drugiej strony przyspieszona częstość rytmu serca wydłuża okres skurczu i zwiększa zużycie tlenu. Nadmierny wzrost częstości rytmu serca sprzyja rozstrzeni lewej komory i zwiększa ryzyko niewydolności serca. Warto także zwrócić uwagę na to, że tachykardia może być wyrazem nadmiernej aktywacji współczulnej. Katecholaminy powodują z kolei przerost kardiomiocytów i nasilenie ich apoptozy.

POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE U CHORYCH Z TACHYKARDIĄ

Jak przedstawiono powyżej, liczne dane wskazują na niekorzystny wpływ przyspieszonej częstości rytmu serca na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych. Dowodzi to konieczności identyfikacji pacjentów z tachykardią oraz podjęcia działań służących zwolnieniu czynności serca. W konsensusie z 2016 r. zatwierdzonym przez Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH, European Society of Hypertension) oraz w zaleceniach ESH z 2018 r. wskazano, że jednocześnie z pomiarem ciśnienia tętniczego powinien być bezwzględnie wykonywany i odnotowywany pomiar czynności serca [16, 17]. W dokumentach opisano jego zasady, wymieniając wystandardyzowane reguły pomiaru. Na przestrzeni wielu lat u chorych na nadciśnienie próbowano wielokrotnie zdefiniować taką wartość czynności serca, która byłaby związana z największym ryzykiem rozwoju powikłań. Ostatecznie w oparciu o liczne badania w zaleceniach za taką wartość przyjęto czynność serca > 80/min [17]. W cytowanym konsensusie z 2016 r. zalecono identyfikację wtórnych przyczyn tachykardii i wymieniono działania zmierzające do jej ograniczenia, w tym modyfikacje stylu życia, takie jak: redukcja masy ciała, zwiększenie wysiłku fizycznego oraz zaprzestanie palenia. W armamentarium

leków zwalniających czynność serca liczne zalecenia wymieniają digoksynę, iwabradynę, β -adrenolityki oraz nie-dihydropirydynowych antagonistów wapnia. Zgodnie z konsensem w przypadku konieczności farmakoterapii tachykardii w pierwszej kolejności należy zastosować β -adrenolityki [16]. Chociaż zalecenia ESH nie wskazują na β -adrenolityki jako leki pierwszego rzutu w terapii nadciśnienia, to leki te powinny być stosowane w określonych sytuacjach. Zalecenia ESH ujmują to w następujący sposób: „ β -adrenolityki są szczególnie przydatne w leczeniu nadciśnienia tętniczego w niektórych sytuacjach, takich jak: objawowa dławica piersiowa, w celu kontroli rytmu serca, po zawale, z niewydolnością skurczową serca oraz jako alternatywa dla inhibitorów konwertazy oraz sartanów u młodszych kobiet planujących ciążę i w wieku prokreacyjnym”. Uwzględniając znaczenie współpracy z pacjentem i jego wytrwałości oraz regularności terapii, wytyczne zdecydowanie rekomendują jak najczęstsze sięganie po leki złożone (SPC, *single-pill combination*).

We współczesnym leczeniu nadciśnienia współistniejącego z przyspieszoną częstością pracy serca ciekawą możliwością stanowi preparat złożony z β -adrenolityku – bisoprololu w połączeniu z inhibitorem konwertazy angiotensyny – peryndoprylem. Bisoprolol jest kardioselektywnym β -blokerem o udowodnionej skuteczności hipotensyjnej. Lek charakteryzuje się wysokim potencjałem zwalniającym częstość rytmu serca. Nie bez znaczenia jest także to, że w licznych badaniach potwierdzono korzyści ze stosowania leku w terapii zaostrzeń dławicy, po zawale oraz w niewydolności serca [18]. Peryndopryl jako inhibitor konwertazy angiotensyny jest lekiem pierwszego rzutu w nadciśnieniu tętniczym. W kilku dużych badaniach dowiedziono jego skuteczności hipotensyjnej oraz ograniczania powikłań sercowo-naczyniowych w chorobach układu krążenia. W jednej z analiz badania EUROPA, w której uczestniczyło ponad 7 tys. chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym leczonych β -blokerem, dołączono peryndopryl lub placebo [19]. Po 4,2 roku obserwacji wykazano, że terapia skojarzona peryndoprylem z β -adrenolitykiem zmniejszała względne ryzyko wystąpienia pierwotnego, złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca i zresuscytowane zatrzymanie krążenia) o 24% w porów-

naniu z połączeniem placebo i β -adrenolityku. Dodanie do terapii peryndoprylu zmniejszało również o 28% ryzyko zawału serca i o 45% ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

PODSUMOWANIE

Powyżej przedstawiono dowody niekorzystnego wpływu podwyższonej częstości rytmu serca na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Obecnie zalecenia definiują docelowe wartości częstości rytmu serca w odpowiednich grupach pacjentów. Stąd należy identyfikować tachykardię, diagnozować jej przyczyny i rozpocząć jej odpowiednie leczenie. Grupą leków przeznaczoną do stosowania w terapii przyspieszonej częstości rytmu serca są β -adrenolityki. U osób z nadciśnieniem tętniczym i ta-

chykardią należy rozważyć stosowanie leków złożonych, w tym połączenia peryndoprylu i bisoprololu. Oczekiwane są duże badania potwierdzające wpływ leków zwalniających czynność serca na zmniejszenie powikłań u chorych na nadciśnienie tętnicze.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami UE oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr hab. n. med. Jacek Lewandowski

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1A

STRESZCZENIE

Podwyższona częstość rytmu serca zarówno w populacji osób zdrowych, jak i u pacjentów z chorobami układu krążenia w istotny sposób zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Podwyższoną częstość rytmu serca spotyka się u wysokiego odsetka chorych na nadciśnienie tętnicze. Konieczna jest wczesna identyfikacja chorych z tachykardią i ich terapii. Wśród leków stosowanych w leczeniu przyspieszonej częstości rytmu serca szczególne miejsce zajmują β -adrenolityki. Ponieważ w terapii nadciśnienia tętniczego są zalecane leki złożone, warto rozważać stosowanie połączenia bisoprololu i peryndoprylu. W licznych badaniach udowodniono skuteczność tych leków w ograniczaniu powikłań sercowo-naczyniowych w różnych grupach pacjentów.

Słowa kluczowe: częstość rytmu serca, nadciśnienie tętnicze, powikłania sercowo-naczyniowe, β -adrenolityki, bisoprolol, peryndopryl

ABSTRACT

Elevated heart rate, both in healthy people and in patients with cardiovascular diseases significantly increases the risk of cardiovascular complications. Elevated heart rate occurs in a high percentage of patients with arterial hypertension. Early identification of patients with tachycardia and their treatment is essential. Among the drugs used to treat elevated heart rate, β -blockers hold a special place. Since single pills combinations are recommended in therapy of hypertension, it is worth considering the use of a combination of bisoprolol and perindopril. The effectiveness of these drugs in reduction of cardiovascular complications has been proven in numerous studies in various groups of patients.

Key words: heart rate, hypertension, cardiovascular complications, β -adrenolytics, bisoprolol, perindopril

Piśmiennictwo

1. Spodick DH. Normal sinus heart rate: sinus tachycardia and sinus bradycardia redefined. *Am Heart J.* 1992; 124(4): 1119-21.
2. Quer G, Gouda P, Galarnyk M et al. Inter- and intraindividual variability in daily resting heart rate and its associations with age, sex, sleep, BMI, and time of year: Retrospective, longitudinal cohort study of 92,457 adults. *PLoS One.* 2020; 15(2): e0227709.
3. Levy RL, White PD. Transient tachycardia; prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *Med Press Egypt.* 1946; 38(6): 207-12.
4. Inoue T, Oshiro S, Iseki K et al. High heart rate relates to clustering of cardiovascular risk factors in a screened cohort. *Jpn Circ J.* 2001; 65(11): 969-73.
5. Palatini P, Dorigatti F, Zaetta V 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(9): 1873-80.
6. Farinero E, Stranges S, Guglielmucci G et al. Heart rate as a risk factor in hypertensive individuals. The Italian TensioPulse Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 1999; 9(4): 196-202.
7. Morcet JF, Safar M, Thomas F et al. Associations between heart rate and other risk factors in a large French population. *J Hypertens.* 1999; 17(12 Pt 1): 1671-6.
8. Palatini P, Julius S. Relevance of heart rate as a risk factor in hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 1999; 1(3): 219-24.
9. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2012; 109(5): 685-92.
10. 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(2): 373-8.
11. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1993; 125(4): 1148-54.
12. King DE, Everett CJ, Mainous AG et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens.* 2006; 19(8): 796-800.
13. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2005; 26(10): 967-74.
14. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 372(9641): 817-21.
15. Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P. Paradoxical narrowing of atherosclerotic coronary arteries induced by increases in heart rate. *Circulation.* 1990; 81(3): 850-9.
16. Palatini P, Rosei EA, Casiglia E et al. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate: Statement of the Second Consensus Conference endorsed by the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2016; 34(5): 813-21.
17. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2018; 36(12): 2284-309.
18. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999; 353(9146): 9-13.
19. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ et al. Perindopril and beta-blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A EUROpean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. *Am Heart J.* 2015; 170(6): 1092-8.