

Hva sier hvilepulsen om helse og sykdom?

Sammendrag

Bakgrunn. Hvilepulsen ser ut til å være en uavhengig kardiovaskulær risikofaktor. I artikkelen gjennomgås kunnskapsgrunnlaget bak denne påstanden, og vi diskuterer hvordan funn fra denne enkle undersøkelsen kan utnyttes.

Kunnskapsgrunnlag. Vi har gjennomført litteratursøk i Medline-databasen på hvilepuls kombinert med søkeord relatert til helse, kardiovaskulær sykdom og dødelighet.

Resultater. Hvilepuls varierer med fysisk form og kan reduseres ved høyintensitets utholdenhetstrening. Hos friske er høy hvilepuls assosiert med økt risiko for hjerte- og karsykdom, og ved en rekke kardiovaskulære sykdommer vil høy hvilepuls forverre prognosen. Sammenhengen mellom høy hvilepuls og dødelig hjertesykdom er langt på vei forståelig ut fra kjente patofysiologiske mekanismer, men fortsatt trengs det mer kunnskap. Vi vet f.eks. ikke hvorfor relasjonen mellom hvilepuls og helse er svakere hos kvinner enn hos menn. Fysisk aktivitet/trening er gunstig for å forebygge hjerte- og karsykdom og i mange tilfeller også viktig som ledd i sykdomsbehandlingen. Vi vet imidlertid ikke hvor mye av de gunstige effektene av trening som medieres gjennom redusert hvilepuls-frekvens.

Fortolkning. Telling av hvilepuls bør inngå i profylaktisk helsekartlegging på linje med andre kardiovaskulære risikomarkører som blodtrykk, lipider, røykestatus og vekt. Hvilepuls er også en viktig prognostisk markør ved etablert hjerte- og karsykdom. For høyet hvilepuls kan være en begrunnelse for råd om økt fysisk aktivitet.

> Se også side 1314

Marius Dalby

Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Knut Gjesdal

knut.gjesdal@medisin.uio.no
Kardiologisk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Forebygging av hjerte- og karsykdommer er blant legenes viktigste oppgaver. Helsedirektoratets retningslinjer vektlegger de tradisjonelle påvirkelige risikofaktorene blodtrykk, kolesterolnivå, røyking og fysisk inaktivitet (1). Nyere data tyder på at også hvilepuls er en viktig prediktor for helse. Formålet med denne oversiktsartikkelen er å gjennomgå kunnskapsgrunnlaget for sammenhengen mellom hvilepuls og risiko for hjerte- og karsykdom og for hvilepulsens prognostiske betydning ved etablert hjerte- og karsykdom. På denne bakgrunn drøfter vi også mulige tiltak.

Kunnskapsgrunnlag

Vi har gjort emneordsøk knyttet til hvilepuls i Medline-databasen for perioden fra 1946 og ut februar 2012, med engelskspråklige tekster om «heart rate» eller «pulse», begrenset til å inkludere tekster som «increasing», «incremental», «influence» og «resting» (3 134 treff) i kombinasjon med minst ett av søkeordene «heart failure», «myocardial ischemia», «cardiovascular mortality» og «hypertension». Søkestrengen fremgår av e-ramme 1.

Fra 509 treff vurderte vi sammendragene og fant i alt 102 store epidemiologiske studier, klinisk kontrollerte behandlingsstudier og oversiktsartikler. Disse artiklene danner det epidemiologiske kunnskapsgrunnlaget, sammen med en artikkel publisert før 1946 (identifisert i en referanseliste). Vi omtaler funn fra de 14 artiklene vi vurderte som de mest sentrale.

Hvilepuls og livslengde

Blant pattedyr er det stor variasjon i pulsfrekvensen. Små dyr har høy hvilepuls og kort livslengde, mens store dyr har lav puls og lever lenge. Levine påviste en semilogaritmisk invers sammenheng mellom hvilepuls og levetid hos pattedyr (fig 1) (2). Mennesket avviker sterkt fra denne lineære kurven. En hvilepuls på 75 slag/min skulle tilsi en levealder på rundt 40 år, noe som stemmer

for prehistoriske folk. Gjennom de siste 200 år har levealderen økt kraftig, og 200 år er kort tid i evolusjonsbiologisk perspektiv.

Også for mennesker er det vist sammenheng mellom hvilepuls og livslengde. Friske voksne har normalt en hvilepuls på 50–80 slag/min. Mennesker med dårlig fysisk form kan ha en hvilepuls på opp mot 100 slag/min, veltrente ned mot 30 slag/min. Levy og medarbeidere fant allerede i 1945 at en hvilepuls > 100 slag/min var assosiert med økt risiko for kardiovaskulær sykdom og død (3). Dette ble bekreftet og gjaldt også totaldødelighet i epidemiologiske studier i Chicago og i Framingham-studiens kohort. Alle disse populasjonene var friske ved inklusjon (4, 5). Høyere hvilepuls var assosiert med økt kardiovaskulær mortalitet hos begge kjønn, men tydeligst hos menn, der gruppen med puls > 75 slag/min hadde 50 % høyere mortalitet (5). En stor kohort utgående fra HUNT-studien viste nylig at en økning i hvilepuls over en 12-årsperiode ga økt kardiovaskulær mortalitet hos begge kjønn (6). Tabell 1 gir en oversikt over disse og andre relevante studier av sammenhengen mellom hvilepuls og livslengde (3–8).

I tradisjonell risikovurdering har hjertefrekvensen vært lite vektlagt så lenge pulsen har vært under grensen for sinustakykardi (100 slag/min). Det er imidlertid ingen tydelig terskel, og i de fleste studier er det statistisk signifikant økt risiko for kardiovaskulær sykdom og død ved en hvilepuls på over 80 slag/min (3–8). Samvariasjonen er sterkest hos menn, og ofte, men ikke alltid, til stede hos kvinner. Det finnes ikke noen studier som viser at det er gunstig med rask hvilepuls.

Hvorfor er det bra å ha lav hvilepuls?

Hjertefrekvensen styres av det autonome nervesystem og hormoner. Et hjerte som er autonomt blokkert (atropin og β -blokkade), slår ca. 100 slag/min, som også er hvilepul-

Hovedbudskap

- Hvilepuls er en viktig markør for kardiovaskulær risiko hos både friske og syke, og tydeligst hos menn
- Høyintensitets utholdenhetstrening kan senke hvilepuls
- Senking av hvilepuls kan bedre prognosen ved etablert hjerte- og karsykdom

sen i et transplantert (denervert) hjerte. Trykk-strekk-reseptorer i sentrale kar, blodgasser og pH samt mentale forhold påvirker det autonome nervesystem og regulerer pulsen gjennom påvirkning av sinusknutecellenes fyringsfrekvens. Langsom hvilepuls avspeiler sterk vaguskontroll, og i dyreeksperimenter beskytter vagusstimulering mot arytmier (9). Flere mekanismer kan bidra i sammenhengen mellom økt hvilepuls og sykdom og død.

Selvstendig pulseffekt

Andre forhold tilsier at pulsen har selvstendig betydning. Det er skjærekrefter («shear stress») mellom blodstrømmen og endotelet i åreveggen. Langsom puls gir store slagvolumer og høye skjærekrefter, og endotelet produserer da mer vasodilaterende nitrogenoksid. Lave skjærekrefter disponerer derimot for aterosklerose (10). Aper som fikk aterogen diett, utviklet mindre koronar aterosklerose når sinusknuten ble ødelagt og de ble bradykarde (11). Hypotesen om sammenheng mellom pulsfrekvens og aterosklerose virker plausibel, men det trengs mer kunnskap.

Plakkstabilitet er relatert til hjertefrekvensen, og det er vist større progrediering av etablert koronarsykdom hos dem med > 80 hjerteslag/min (12). I dyremodeller er det vist at hjertefrekvensreduksjon stimulerer til kollateral karvekst (10).

Myokardperfusjonen skjer hovedsakelig i diastolen, som forkortes når hvilepuls øker. Takykardi kan derfor forverre angina pectoris og øke størrelsen av et hjerteinfarkt under utvikling.

Samvariasjon med andre risikofaktorer

Hjertefrekvensen samvarierer med blodtrykket (8), og i Tromsø-undersøkelsen hadde både menn og kvinner med hvilepuls > 89 slag/min høyere ikke-HDL-kolesterolnivå og triglyseridnivåer enn de med hvilepuls < 60 slag/min (13). Det er videre foreslått at ω-3-fettsyrenes beskyttelse av hjertet skyldes at de gir lavere hjertefrekvens og minsket fare for arytmidød. Det er ikke en antiaterosklerotisk effekt, som man tidligere trodde (14).

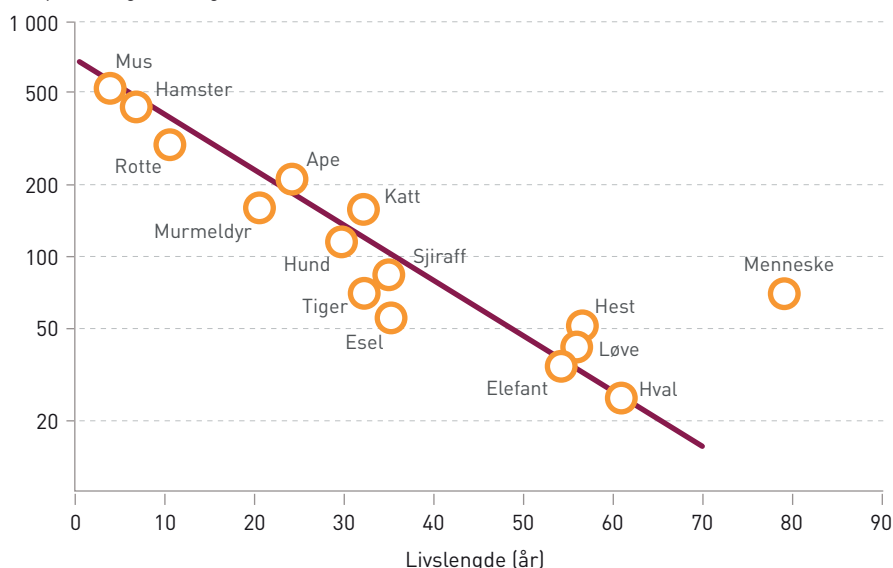
Hvilepuls og sykdom

Hypertensjon

Hypertensjon er multifaktorielt betinget. Allerede i 1957 viste Widimsky og medarbeidere at en gruppe unge hypertonicere hadde forhøyet hvilepuls og minuttvolum og økt sirkulerende noradrenalinivå, men at dette ble normalisert etter autonom blokkade med propranolol og atropin (15). Den hyperkinetiske sirkulasjonen anses av mange som et forstadium til hypertensjon (16). I en fransk studie hadde ubehandlede hypertonicere gjennomsnittlig 6 slag/min raskere hvilepuls enn normotensive. Sammenhengen mellom hvilepuls og hypertensjon var uavhengig av alder (17).

Prognosen ved hypertensjon synes å være dårligere ved rask hvilepuls. I Framingham-

Hvilepuls (slag/min, log-skala)



Figur 1 Invers log-lineær sammenheng mellom hvilepuls og livslengde blant pattedyr og mennesker. Omarbeidet fra Levine med tillatelse [2]

studien fant man at en pulsøkning fra 60 slag/min til 100 slag/min økte totalmortaliteten (OR 2,1 hos kvinner og 2,2 hos menn) og den kardiovaskulære mortaliteten (OR 1,7 for begge kjønn) etter justering for alder og systolisk blodtrykk (18). Tilvarende funn er gjort i en rekke studier (16).

Hjertesvikt

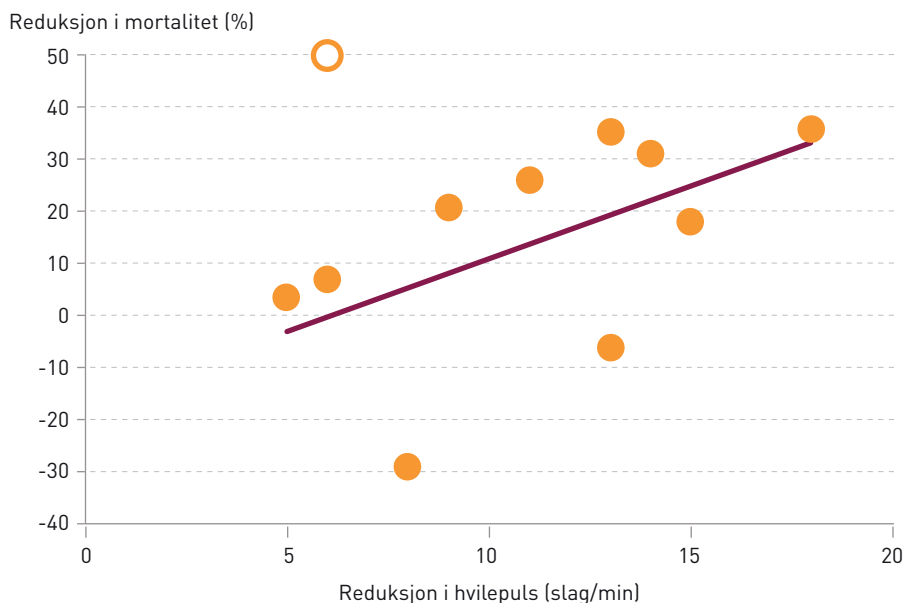
Ved sviktende pumpefunksjon opprettholdes minuttvolumet først ved frekvensøkning. Den sympatiske overaktivitet ved hjertesvikt tilsvarer den man ser under mak-

simalt treningsarbeid hos en frisk person (19). Dette er en ond sirkel. Internasjonale retningslinjer anbefaler derfor å redusere den nevrohormonelle aktivering (betablokade, blokkade av renin-angiotensin-aldosteron-systemet). I seg selv kan høy hjertefrekvens gi reversibel hjertesvikt, f.eks. ved raskt overledet atrieflimmer, der den ventrikulære ejsjonsfraksjonen kan synke i løpet av dager. Etter kontroll av hjerterytmen bedres venstre ventrikkels funksjon over uker og måneder (20).

Betaadrenerge reseptorblokkere har mange

Tabell 1 Noen sentrale epidemiologiske studier med friske personer som viser hvilepulsens relasjon til mortalitet (3–8)

Studienavn (referanse)	Publiseringsår	Antall deltakere	Oppfølgings-tid	Resultater
American Army Study (3)	1945	22 741	Ukjent	Hvilepuls >100 slag/min var assosiert med økt risiko for kardiovaskulær død hos menn
Three Chicago Studies (4)	1980	9 000	5–17 år	Hvilepuls var assosiert med kardiovaskulær dødelighet og totaldødelighet hos menn
Framingham Study (5)	1987	5 070	30 år	Kardiovaskulær dødelighet og totaldødelighet økte med økende hvilepuls hos begge kjønn
NHANES I Study (8)	1991	6 000	6–13 år	Hvilepuls > 84 slag/min var assosiert med økt kardiovaskulær dødelighet og totaldødelighet hos begge kjønn
CORDIS Study (7)	2000	3 500	8 år	Risikoen for kardiovaskulær dødelighet og totaldødelighet var mer enn doblet ved hvilepuls > 90 slag/min sammenliknet med hvilepuls < 70 slag/min. Kun menn
HUNT-studien (6)	2011	29 325	10–14 år	Økning i hvilepuls over 12 år fra < 70/min til > 85/min ga hasardratio 1,9 for koronar død hos begge kjønn



Figur 2 Effekt av β -blokkere på reduksjon i hvilepuls og mortalitet hos pasienter med iskemisk hjertesykdom. Data er hentet fra store prospektive, dobbelblinde studier med β -blokkere. Regresjonslinjen utelater den minste studien (åpen sirkel). $r = 0,6$, $p < 0,05$. Omarbeidet fra Kjekshus med tillatelse (22)

gunstige effekter ved hjertesvikt. En av disse er reduksjon i hvilepuls, en kjent prediktor for overlevelse (21). Mortaliteten reduseres med 30–60% ved bruk av β -blokker (19) og mer jo mer hjertefrekvensen bremses (fig 2) (22). Selektiv frekvensdempning med ivabradin, som ikke er noen β -blokker, ga færre kardiovaskulære hendelser, men ikke redusert totaldødelighet hos hjertesviktpasienter i den ferske SHIFT-studien (23). I placebogruppen hadde de med høyest hvilepuls (≥ 87 slag/min) mer enn doblet risiko for kardiovaskulær død eller hospitalisering grunnet forverret hjertesvikt sammenliknet med dem med hvilepuls < 72 slag/min. Også i ivabradingruppen gikk det best med dem som oppnådde lavest hvilepuls. Behandlingseffekten forsvant etter justering for endring i hvilepuls, så det er rimelig å tilskrive den pulsreduksjonen. Disse gevinstene tilsvarer de β -blokkere gir (22). Også utholdenhetstrening ved hjertesvikt kan gi lavere hvilepuls (24).

Koronarsykdom

I den store HUNT-studien ga 10 slag/min høyere hvilepuls 10–18% økt hjerte- og kardødelighet hos menn i alle aldre og hos kvinner i aldersgruppen inntil 70 år, og risikoen steg hos dem som hadde høyere hvilepuls ved etterundersøkelse ti år senere (25). Også hos 129 135 amerikanske postmenopausale kvinner var det sikker økning av infarktforekomsten ved høyere hvilepuls (26).

Høy hvilepuls øker hjertets arbeid, myokardets O_2 -behov og forkorter diastolen. Dette kan gi iskemi hos koronarsyke. En studie viste at det var sammenheng mellom hjertefrekvens og progrediering av koronarsykdommen hos menn som overlevde hjerteinfarkt før 45 års alder (27). Diaz og medarbeidere viste sammenheng mellom

hvilepuls og kardiovaskulær mortalitet hos ca. 25 000 personer med mistenkt eller sikker koronarsykdom. Multivariatanalyser med korreksjoner for bl.a. bruk av β -blokker viste at pasienter med hvilepuls > 83 slag/min hadde signifikant høyere risiko for kardiovaskulær død (hasardratio 1,3) enn pasienter med hvilepuls ≤ 62 slag/min (28). Det ser ut til at spesielt faren for hjertesvikt minsker ved lav hvilepuls (29).

I BEAUTIFUL-studien ble det gitt pulsreducerende behandling av koronarsykdom med ivabradin (30). Dette var uten effekt i hovedgruppen, men subgruppen med uttalt angina pectoris var tjent med behandlingen (30). Symptomreduksjon av angina pectoris ved hjelp av β -blokker eller ivabradin er relatert til reduksjon av hjertefrekvensen (31). Dette støttes av at den antiiskemiske gevinsten fra β -blokkere forsvinner når frekvensreduksjon hindres med pacemaker (32).

Hvilepuls og fysisk form

Hvilepuls reduseres ved fysisk utholdenhetstrening fordi slagvolumet øker (33). Hos friske middelaldrende menn i «Oslo Ischaemia Study» sank hvilepuls med økende fysisk arbeidskapasitet, men forskjellene var ikke store, bare 5 slag/min i forskjell mellom beste og dårligste kvartil av fysisk form (34). Bjørnstad og medarbeidere fant sterk sammenheng mellom fysisk form og hvilepuls hos idrettsutøvere (35). Shi og medarbeidere fant at intens utholdenhetstrening i åtte måneder senket hvilepuls med 9 slag/min hos unge menn (36), mens Wilmore og medarbeidere fant at 29 ukers trening med moderat intensitet (55–75% av initial VO_{2maks}) bare ga mindre senkning av hvilepuls (gjennomsnittlig 2,7 slag/min) (37).

Diskusjon

Litteraturgjennomgangen viser at det er en sterk sammenheng mellom hvilepuls og fremtidig forekomst av død og kardiovaskulære hendelser i befolkningsstudier. Sammenhengen er sterkest hos menn, men tydelig til stede i de fleste, om enn ikke alle, studier med kvinner. Når hjerte- og karsykdom er etablert, er prognosen dårligere ved rask hvilepuls. Dette er godt dokumentert både ved hypertensjon, koronarsykdom og hjertesvikt. Den sterke samvariasjonen beviser imidlertid ikke at forhøyet hvilepuls forverrer sykdommene, det kunne tenkes at den forhøyede hvilepuls bare avspeiler risikoøkning på grunn av andre mekanismer. Hypotesen om at hvilepuls er en uavhengig prognostisk faktor styrkes imidlertid av at dataene er konsistente, at sammenhengen er kontinuerlig, uten noen terskel for hvilepuls, at det er et rimelig tidsforløp mellom påvist høy hvilepuls og opptreden av sykdom eller komplikasjoner, og at effekten ikke forsvinner ved statistisk justering for påvirkningen av andre risikofaktorer.

Vi har omtalt noen mulige mekanismer for hvordan lav hvilepuls kan være gunstig. Hypotesen om at lavere puls er bra, støttes av kliniske studier: Medikamenter som senker hvilepuls, som β -blokkere og ivabradin, lindrer symptomer, og β -blokadens forbedring av prognosen ved hjerte- og karsykdom er godt dokumentert. Hvilepuls kan reduseres ved kondisjonstrening, også etter at sykdom er oppstått (24). Det er grunn til å tro at dette vil bedre prognosen, men her trengs det flere studier.

Hvordan kan denne innsikten utnyttes? Å telle hvilepuls er en svært enkel undersøkelse, men pasienten må være avslappet. Det kan derfor være hensiktsmessig å la vedkommende ligge i minst fem minutter og kombinere undersøkelsen med EKG og blodtrykkmåling. Hvilepuls kan så inngå i helhetsvurderingen av pasientens kardiovaskulære risiko. Når den er høy, kan dette brukes som ytterligere begrunnelse for å anbefale fysisk trening. Fysisk trening gir en rekke gunstige helseeffekter – bedre metabolsk profil når det gjelder diabetes og kardiovaskulær sykdom, mindre overvekt, økt kardiolpumonal ytelse, mindre beinskjørhet og bedre livskvalitet – i tillegg til at hvilepuls senkes.

Høy hvilepuls styrker indikasjonen for å intervenere når det er andre risikofaktorer som røyking, høyt blodtrykk og ugunstig lipidprofil. Dette er i tråd med de europeiske retningslinjene (38). Ennå er det ikke indikasjon for forebyggende medikamentell behandling av forhøyet hvilepuls, men det pågår kontrollerte kliniske studier som kan bidra til å avklare dette.

Konklusjon

Det er overbevisende epidemiologisk evidens for at høy hvilepuls, uavhengig av andre aksepterte risikofaktorer, er en prediktor for kardiovaskulær risiko hos både friske og

syke. Kanskje er det indisert å oppfordre til utholdenhetstrening hos pasienter med høy hvilepuls som ønsker å bedre sin risikoprofil.

e-ramme 1 finnes kun i Tidsskriftets nettutgave.

Marius Dalby (f. 1985)

er medisinstudent ved Universitetet i Oslo. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Knut Gjesdal (f. 1944)

er professor i hjertesykdommer ved Universitetet i Oslo. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

- Helsedirektoratet. Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. Oslo: Helsedirektoratet, 2009. www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonale_faglige_retningslinjer [28.4.2012].
- Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1104–6.
- Levy RL, White PD, Stroud WD et al. Studies of blood pressure in army officers. 4. Transient tachycardia – prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945; 129: 585–8.
- 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, Kannel C, Paffenbarger RS Jr et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489–94.
- Nauman J, Janszky I, Vatten LJ et al. Temporal changes in resting heart rate and deaths from ischemic heart disease. *JAMA* 2011; 306: 2579–87.
- Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G et al. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality. Eight year follow-up of 3527 male Israeli employees (the CORDIS Study). *Eur Heart J* 2000; 21: 116–24.
- 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.
- De Ferrari GM, Schwartz PJ. Vagus nerve stimulation: from pre-clinical to clinical application: challenges and future directions. *Heart Fail Rev* 2011; 16: 195–203.
- Custodis F, Schirmer SH, Baumhäkel M et al. Vascular pathophysiology in response to increased heart rate. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1973–83.
- Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Experimental atherosclerosis at the carotid bifurcation of the cynomolgus monkey. Localization, compensatory enlargement, and the sparing effect of lowered heart rate. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1245–53.
- Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477–82.
- Bønnaa KH, Arnesen E. Association between heart rate and atherogenic blood lipid fractions in a population. The Tromsø Study. *Circulation* 1992; 86: 394–405.
- Ebbesson SO, Devereux RB, Cole S et al. Heart rate is associated with red blood cell fatty acid concentration: the Genetics of Coronary Artery Disease in Alaska Natives (GOCADAN) study. *Am Heart J* 2010; 159: 1020–5.
- Widimský J, Fejfarova MH, Fejfar Z. Changes of cardiac output in hypertensive disease. *Cardiologia* 1957; 31: 381–9.
- Tjugen TB, Flaa A, Kjeldsen SE. The prognostic significance of heart rate for cardiovascular disease and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 162–9.
- Morcret JF, Safar M, Thomas F et al. Associations between heart rate and other risk factors in a large French population. *J Hypertens* 1999; 17: 1671–6.
- 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: 1148–54.
- Malpas SC. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev* 2010; 90: 513–57.
- Peters KG, Kienzle MG. Severe cardiomyopathy due to chronic rapidly conducted atrial fibrillation: complete recovery after restoration of sinus rhythm. *Am J Med* 1988; 85: 242–4.
- 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.
- Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986; 57: 43F–9F.
- Böhmer 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: 886–94.
- Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 1988; 78: 506–15.
- Nauman J, Nilsen TI, Wisløff U et al. Combined effect of resting heart rate and physical activity on ischaemic heart disease: mortality follow-up in a population study (the HUNT study, Norway). *J Epidemiol Community Health* 2010; 64: 175–81.
- Hsia J, Larson JC, Ockene JK et al. Resting heart rate as a low tech predictor of coronary events in women: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 338: b219.
- Perski A, Olsson G, Landou C et al. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. *Am Heart J* 1992; 123: 609–16.
- Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967–74.
- Ho JE, Bittner V, Demicco DA et al. Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable coronary heart disease (Data from the Treating to New Targets [TNT] trial). *Am J Cardiol* 2010; 105: 905–11.
- Fox K, Ford I, Steg PG et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2337–45.
- Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997; 18: 394–413.
- Simonsen S, Ihlen H, Kjekshus JK. Haemodynamic and metabolic effects of timolol (Blocadren) on ischaemic myocardium. *Acta Med Scand* 1983; 213: 393–8.
- Blomqvist CG, Saltin B. Cardiovascular adaptations to physical training. *Annu Rev Physiol* 1983; 45: 169–89.
- Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E et al. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med* 1993; 328: 533–7.
- Bjørnstad H, Storstein L, Dyre Meen H et al. Electrocardiographic findings according to level of fitness and sport activity. *Cardiology* 1993; 83: 268–79.
- Shi X, Stevens GH, Foresman BH et al. Autonomic nervous system control of the heart: endurance exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 1406–13.
- Wilmore JH, Stanforth PR, Gagnon J et al. Endurance exercise training has a minimal effect on resting heart rate: the HERITAGE Study. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 829–35.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28: 2375–414.

Mottatt 27.5. 2011, første revisjon innsendt 26.10. 2011, godkjent 22.3. 2012. Medisinsk redaktør Mette Sagsveen.