

심부전 환자에서 안정시 심박수의 의의: 전북지역 만성 심부전 등록연구

윤경호¹, 이선화², 전성희³, 고점석¹, 이상재¹, 유남진¹, 김남호¹, 류제영³, 오석규¹, 김원호², 정진원¹

¹원광대학교 의과대학 순환기내과, ²전북대학교 의과대학 순환기내과, ³전주예수병원 순환기내과

Significance of Resting Heart Rate in Chronic Heart Failure: Data from Cardiac Insufficiency of Various Origin in Jeonbuk (CION-J) Registry

Kyeong Ho Yun, MD¹, Sun Hwa Lee, MD², Sung-Hee John, MD³, Jum Suk Ko, MD¹, Sang Jae Rhee, MD¹, Nam Jin Yoo, MD¹, Nam-Ho Kim, MD¹, Jay-Young Rhew, MD³, Seok Kyu Oh, MD¹, Won Ho Kim, MD², Jin-Won Jeong, MD¹

¹Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Wonkwang University School of Medicine, Iksan; ²Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, Jeonju; ³Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Presbyterian Medical Center, Jeonju, Korea

ABSTRACT

Background: Chronic heart failure (HF) is a leading cause of morbidity and mortality in industrialized countries. Raised resting heart rate (HR) is a marker of cardiovascular risk in general population, as well as in patients with hypertension and coronary artery disease. We studied the association between HR and cardiovascular events in patients with Cardiac Insufficiency of Various Origin in Jeonbuk (CION-J) registry. **Methods:** CION-J registry was a multicenter, prospective database for chronic HF. From January 2010 to December 2010, 356 HF patients who clinically stabilized at least 2 weeks were analyzed. According to resting HR, the patients divided into the tertile (lower tertile < 70/min, n = 129; middle tertile 70–80/min, n = 114; upper tertile > 80/min, n = 113). Clinical outcomes during 6-month period were compared by resting HR. **Results:** Patients with upper tertile revealed higher New York Heart Association (NYHA) class than in those with lower tertile. From the lower to the upper tertile, the incidence of composite events of death, non-fatal myocardial infarction, ischemic stroke, and hospitalization for HF were increased (3.1%, 4.4%, 16.8%, respectively; $p < 0.001$). Patients with upper tertile had a higher predictive value for the incidence of death (hazard ratio, 5.8; $p = 0.036$) and hospitalization for HF (hazard ratio, 6.4; $p < 0.001$) than in those with middle and lower tertile. In multivariate analysis, NYHA class III/IV, resting HR > 80/min, and ejection fraction < 35% were independent predictors of adverse events. **Conclusions:** High resting HR (> 80/min) is a prognostic factor in chronic HF. Optimal treatment to reduce HR should be emphasized to improve prognosis of HF.

(J Korean Soc Hypertens 2012;18(1):38-45)

Key Words: Heart failure; Heart rate; Prognosis

논문접수일: 2012.1.30, 수정완료일: 2012.3.29, 게재승인일: 2012.3.29

교신저자: 정진원

주소: 전북 익산시 무왕로 895 원광대학교의과대학병원 순환기내과

Tel: 063) 859-2521, Fax: 063) 852-8480

E-mail: jjwcar@wonkwang.ac.kr

서론

심부전은 복잡한 병태생리를 가지고 있는 임상증후군

으로 심장기능의 저하로 인해 체내대사에 필요한 양의 혈액을 공급하지 못하는 상태를 말한다. 심부전은 진행성 질환으로 현재 심혈관계 질병 사망의 가장 흔한 원인으로 알려져 있으며, 그 유병률 또한 치료기술의 발달로 인한 만성 심장 질환 환자의 증가와 고령인구의 상대적 증가로 인해 지속적으로 증가 추세에 있다.¹⁾ 우리나라는 전 세계에서 가장 고령화가 빨리 진행되는 나라로서, 특히 대도시 지역에 비해 지방의 노령화는 심각한 수준으로 노령화에 따른 다양한 문제가 예상된다. 심부전 환자는 반복적인 재입원 및 응급실 방문, 장기적인 외래 치료과정의 악순환을 반복하므로 올바른 약물치료를 통한 적절한 외래 진료는 장기적인 측면에서 매우 중요하다.^{2,3)}

안정시 심박수는 일반인에서 심혈관 사망률과 이환율의 중요한 예후인자이며 고혈압, 협심증의 예후인자로 알려져 있다.^{4,6)} 최근에는 심부전에서도 중요한 예후인자로 각광받고 있으며 심박수를 치료목표로 하는 약물이 개발되고 있다.⁷⁾ Cardiac Insufficiency of Various Origin in Jeonbuk (CION-J) 연구는 전북지역에서 만성 심부전 환자의 임상양상과 예후인자, 치료 실패를 연구하는 다기관 등록연구이다. 저자들은 CION-J 환자들을 대상으로 안정시 심박수가 6개월 중기 예후에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2010년 1월부터 2010년 12월까지 등록된 만성 심부전 환자 469명의 자료를 분석하였다. CION-J 등록연구는 전북지역 3개 병원에 내원한 18세 이상의 심부전 환자 중 최소 2주 이상 임상적으로 안정된 환자를 대상으로 웹 기반의 데이터베이스에 1) 나이, 성별을 포함하는 인구학적 특성, 2) 심부전의 원인 질환과 동반 질환, 3) 활력징후, 4) 심전도, 심초음파 및 혈액 및 생화학 검사 소견, 5) 치료약물, 6) 3개월 간격으로 추적관찰하여 사망, 비치명적 심근경색증, 허혈성 뇌졸중, 심부전으로 인한 입원의 발생여부를 기록하였다. 제외기준은 3개월 이내에 관상동

맥 재관류술을 받은 경우, 심장막 질환, 침윤성 질환, 기대여명이 1년 이내인 동반 질환이 있는 경우로 하였다. 연구 계획서는 각 병원의 임상시험윤리위원회의 승인을 받았고, 등록 전에 대상 환자에게 자발적인 동의를 취득하였다.

2. 자료수집

임상양상이 안정화되어 외래 치료 중인 심부전 환자에서 활력징후는 외래 방문시 5분간 휴식을 취한 후 각 병원의 담당의사에 의해 측정되었고, 맥박수는 부정맥이 있는 경우 1분 동안 측정하였다. 심부전의 원인 질환과 동반된 다른 질환을 조사하였고, 심혈관 위험인자도 병력 조사를 통해 얻었다. 좌심실 구혈률은 각 병원의 심초음파를 이용하여 modified Simpson's method로 측정하였고, 혈색소, 간기능, 신기능, 전해질 수치를 포함하는 혈액검사를 시행하였다. 이후 대상 환자들을 6개월간 추적관찰하였으며, 투약 내역과 심혈관 사건의 발생여부를 관찰하였다.

전체 469명의 환자 중 356명의 환자에서 6개월간의 자료를 얻을 수 있었다. 안정시 맥박수에 따라 환자를 3분위 하였다(lower tertile < 70/min, n = 129; middle tertile 70–80/min, n = 114; upper tertile > 80/min, n = 113). 심박수에 따른 각 군의 환자들을 추적관찰하여 연구 종결점(모든 원인의 사망, 비치명적 심근경색, 허혈성 뇌졸중, 심부전으로 인한 재입원)의 발생여부를 비교하였다.

3. 통계분석

모든 연속변수는 표준 ± 표준편차로 표시하였고, 심박수에 따른 각 군 간의 비교는 독립표본 t 검정과 일원배치 분산분석을 시행하였다. 불연속변수는 환자수와 백분율로 표시하였고, 카이제곱 또는 Fisher의 정확한 검정을 시행하였다. 연구 종결점의 발생여부에 대해 상위 3분위군과 중위 및 하위 3분위군 간의 비교를 시행하였고, 시간경과에 따른 사건 발생여부를 Kaplan-Meier 생존분석과 log rank검사를 이용하여 비교하였다. 심부전 사건 발생의 예후인자를 알아보기 위해 단변량분석에서 의미 있는 변수에 대해 다변량분석을 시행하였고, 변수가 연속변수

일 경우 3분위하여 상위군을 cut-off로 설정하였다. 또한 연속변수 자체로도 다변량분석을 시행하였고 상대 위험도는 hazard ratio (HR)와 95% confidential interval (CI)로 표시하였다. 모든 경우에 p값이 0.05 미만일 때 통계

Table 1. Clinical characteristics according to the tertile of resting heart rate

	Rate < 70 (n = 129)	Rate 70–80 (n = 114)	Rate > 80 (n = 113)	p-value
Age (yr)	67.4 ± 11.6	66.4 ± 12.9	68.0 ± 12.3	0.636
Male (%)	83 (64.3)	69 (60.5)	61 (54.0)	0.256
Body mass index (kg/m ²)	24.4 ± 4.4	23.4 ± 3.2	22.7 ± 3.8	0.091
Etiology (%)				0.269
Ischemic heart disease	54 (41.9)	48 (42.1)	42 (37.2)	
Cardiomyopathy	43 (33.3)	36 (31.6)	46 (40.7)	
Hypertensive heart disease	23 (17.8)	28 (24.6)	19 (16.8)	
Valvular heart disease	9 (7.0)	2 (1.8)	6 (5.3)	
Risk factors (%)				
Hypertension	70 (54.3)	60 (52.6)	67 (59.3)	0.573
Diabetes mellitus	37 (28.7)	30 (26.3)	38 (33.6)	0.467
Current smoker	27 (20.9)	29 (25.4)	22 (19.5)	0.523
Dyslipidemia	45 (34.9)	44 (38.6)	45 (39.8)	0.708
Symptom classification (%)				<0.001
NYHA class I	24 (18.6)	25 (21.9)	29 (25.7)	
NYHA class II	81 (62.8)	57 (50.0)	41 (36.3)	
NYHA class III	24 (18.6)	31 (27.2)	35 (31.0)	
NYHA class IV	0 (0)	1 (0.9)	8 (7.1)	
Co-morbidity (%)				
Chronic atrial fibrillation	25 (19.4)	23 (20.2)	29 (25.7)	0.447
Previous stroke	17 (13.2)	11 (9.6)	6 (5.3)	0.115
Asthma/COPD	5 (3.9)	8 (7.0)	4 (3.5)	0.393
Previous PCI	33 (25.6)	27 (23.7)	26 (23.0)	0.888
Systolic BP (mm Hg)	122.1 ± 17.3	120.5 ± 18.9	123.8 ± 19.0	0.398
Diastolic BP (mm Hg)	74.6 ± 11.3	72.9 ± 11.2	71.2 ± 10.3	0.051
Heart rate (BPM)	63.3 ± 6.4	76.3 ± 3.1	94.5 ± 12.5	<0.001
Ejection fraction (%)	40.4 ± 12.5	38.7 ± 11.6	38.4 ± 12.1	0.397
Hemoglobin (g/dL)	12.9 ± 2.2	12.8 ± 2.2	12.7 ± 2.2	0.911
Serum creatinine (mg/dL)	1.1 ± 0.7	1.1 ± 0.7	1.2 ± 0.8	0.869
Medication at registration (%)				
Antiplatelet agent	77 (59.7)	73 (64.0)	71 (62.8)	0.769
Anticoagulation	33 (25.6)	28 (24.6)	22 (19.5)	0.495
Beta blocker	68 (52.7)	65 (57.0)	54 (47.8)	0.379
ACE inhibitor	40 (31.0)	38 (33.3)	43 (38.1)	0.505
ARB	62 (48.1)	60 (52.6)	47 (41.6)	0.246
Calcium channel blocker	19 (14.7)	22 (19.3)	26 (23.0)	0.256
Aldosterone antagonist	48 (37.2)	47 (41.2)	40 (35.4)	0.650

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

NYHA, New York Heart Association; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; PCI, percutaneous coronary intervention; BP, blood pressure; BPM, beats per minute; ACE, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker.

적으로 유의한 것으로 판단하였고, 통계분석은 SPSS ver. 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

결 과

전체 대상 환자의 평균 연령은 67.3 ± 12.3 세였으며, 65세 이상의 노인 환자는 57.9%를 차지하였다. 심부전의 원인 질환으로는 허혈성 심질환이 40.4%로 가장 많았고,

심근증, 고혈압성 심장질환 순이었다. 고혈압은 전체 55.3%에서 동반되어 있었고, 21.6% 환자에서 심방세동이 있었다. 심박수에 따라 환자를 3분위 하였을 때 각 군간의 연령, 성별, 원인 질환, 심혈관 위험인자, 동반 질환, 좌심실 구혈률, 혈액 및 생화학적 검사 소견은 차이가 없었으나, 심부전 증상이 안정시 심박수가 빠른 환자군에서 더 심하였다(Table 1).

6개월 동안 연구 종결점은 28명(7.9%)에서 발생하였고,

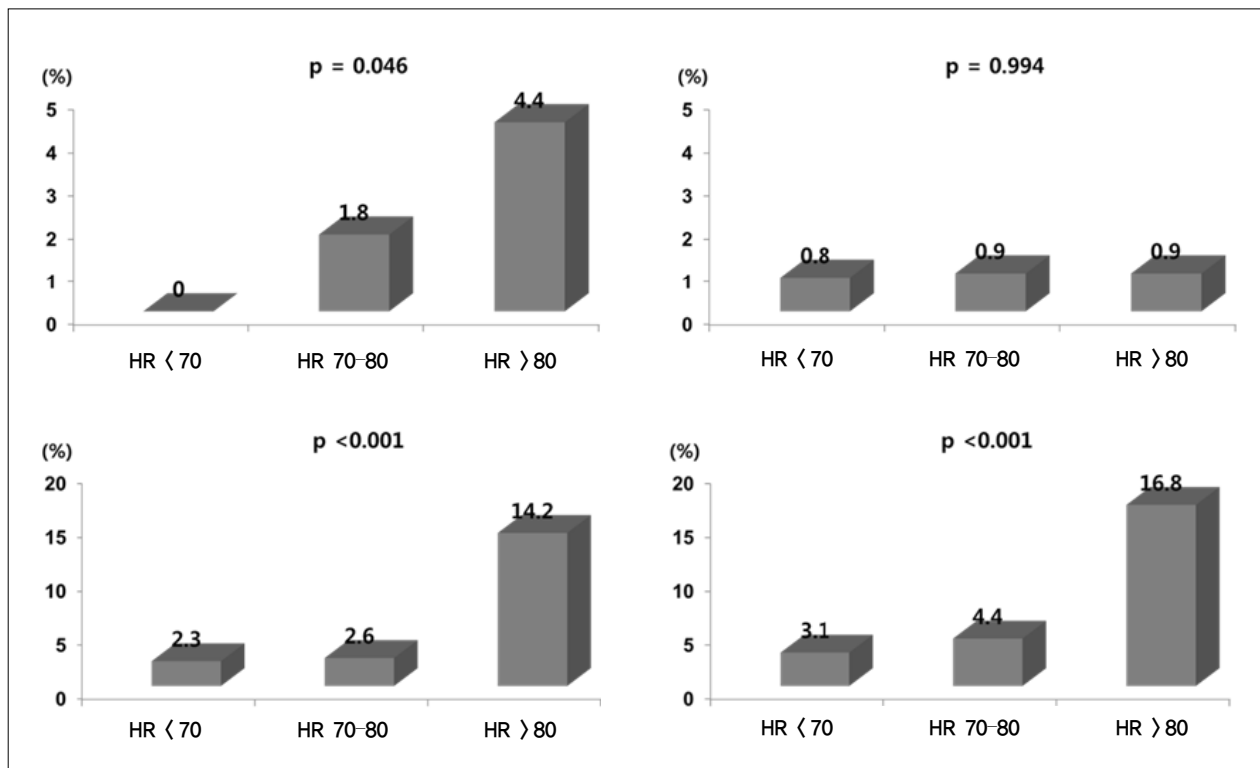


Fig. 1. Adverse events during 6-month period according to the tertile of resting heart rate (HR). (A) Death. (B) Stroke. (C) Hospitalization for heart failure (HF). (D) All events.

Table 2. Multivariate analysis for prediction of 6-month outcome in patients with chronic heart failure

	Hazard ratio	95% CI	p-value
NYHA III/IV symptom	6.4	2.6 – 15.7	<0.001
Resting heart rate > 80/min	4.4	1.8 – 10.7	0.001
Ejection fraction < 35%	2.6	1.1 – 6.1	0.032
Age > 70 yr	1.9	0.8 – 4.7	0.160
Serum creatinine > 1.4 mg/dL	1.4	0.6 – 3.5	0.472

CI, confidential interval; NYHA, New York Heart Association.

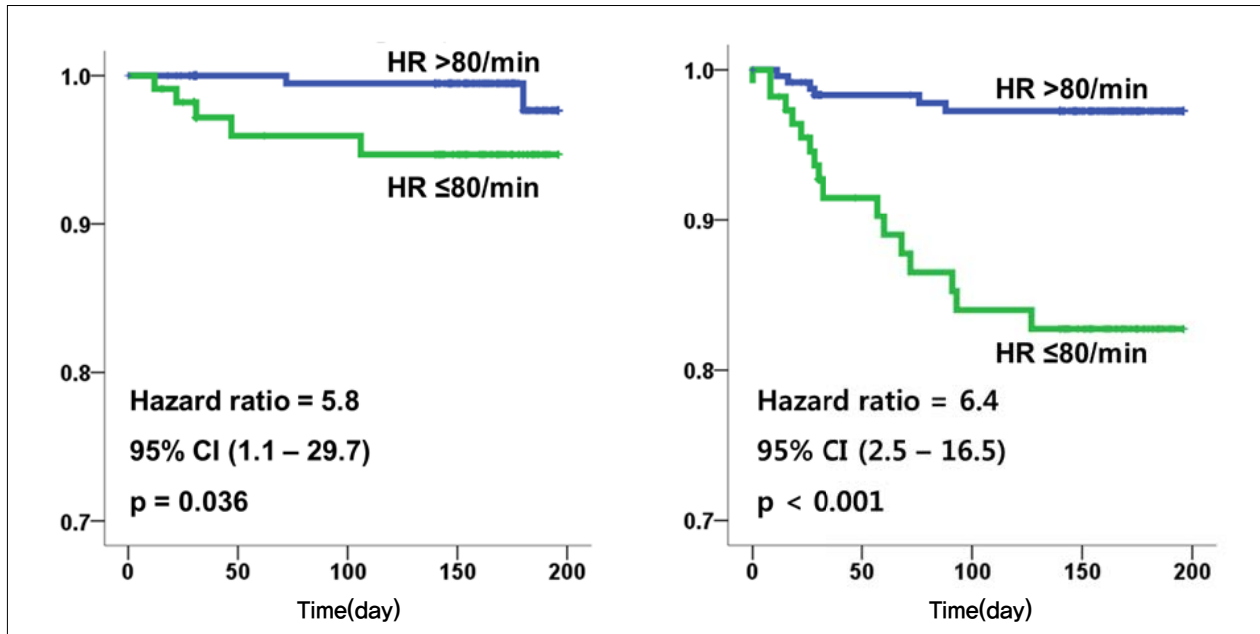


Fig. 2. Event-free survival curves of death and hospitalization for heart failure (HF) according to the resting heart rate (HR). (A) Death. (B) Hospitalization for HF. CI, confidential interval.

사망 7명(2.0%), 비치명적 심근경색증 0명, 허혈성 뇌졸중 3명(0.8%), 심부전으로 인한 입원 22명(6.2%)이었다. 4명은 입원과 다른 사건이 추적기간 동안 동시에 발생하였다. 환자를 안정시 심박수에 따라 나누었을 때 사망은 각각 하위군에서 0%, 중위군에서 1.8%, 상위군에서 4.4%가 발생하였다($p=0.046$) (Fig. 1). 심부전으로 인한 입원은 하위군 2.3%, 중위군 2.6%, 상위군 14.2%에서 발생하였고($p<0.001$), 사망, 비치명적 심근경색, 뇌졸중, 입원의 복합적인 종결점의 발생 또한 각각 3.1%, 4.4%, 16.8%에서 발생하여 유의한 차이를 보였다($p<0.001$).

심박수 상위 3분위군(> 80회/분)은 그 이하의 심박수를 보이는 환자군에 비해 6개월 사망률이 높았고(HR, 5.8; $p=0.036$), 심부전에 의한 입원률에서도 큰 차이를 보였다(HR, 6.4; $p<0.001$) (Fig. 2). 다변량분석에서 환자의 New York Heart Association 증상 III/IV (HR, 6.4; $p<0.001$), 안정시 심박수 > 80회/분(HR, 4.4; $p=0.001$), 좌심실 구혈률 < 35% (HR, 2.6; $p=0.032$)이 6개월 연구 종결점 발생의 독립적인 예측인자였다(Table 2). 연속변수로 다변량분석을 시행하였을 때도 안정시 심박수가 1회 증가할 때마다 연구 종결점의 발생이 5% 증가하였고

(HR, 1.05; 95% CI, 1.02–1.08; $p<0.001$), 좌심실 구혈률은 1 증가할 때마다 연구 종결점은 4%씩 감소하였다(HR, 0.96; 95% CI, 0.92–0.99; $p=0.038$).

고찰

본 연구는 지역사회 기반의 심부전 연구에 등록된 환자를 대상으로 임상적으로 안정된 만성 심부전 환자에서 안정시 심박수가 추후 6개월 사망 및 심부전으로 인한 입원의 예후인자임을 확인하였다. 또한 만성 심부전 환자에서 안정시 심박수는 심부전의 원인 질환이나 동반 질환, 좌심실 구혈률과 무관한 독립적인 예후인자임을 확인하였다.

심박수는 심혈관 질환의 예후인자로 알려져 있다. 심박수의 증가는 죽상동맥 경화의 발생과 직접적인 연관이 있으며,⁸⁾ 심근의 에너지 소모를 증가시키고 말초저항을 증가시켜 심근부하를 증가시키고,⁹⁾ 심장의 이완기를 줄여 관상동맥 질환의 정도와 관계없이 심근허혈을 야기한다.¹⁰⁾ 따라서 심장 질환이 없는 일반인이나 고혈압 환자, 허혈성 심질환 환자에서 장기 사망률에 관여하는 주요 예후인자로 밝혀져 있다.^{4-6,11,12)}

심부전에서는 증가된 심박수가 자율신경계, 특히 교감신경계의 이상과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 즉 심장부전 상태에서의 심장은 교감신경계를 통해 심근수축력을 증가시키고 맥박수를 빠르게 함으로써 단기간 동안 심장기능을 유지하려고 하지만, 이러한 교감신경의 지배가 지속되고 노르에피네프린의 증가가 지속될 경우 심장에 오히려 악영향을 끼치게 된다.^{13,14)} 노르에피네프린 자체가 심장근육의 손상을 초래하며 말초혈관을 수축시켜 후부하를 증가시킴과 동시에 심박수의 증가로 심근대사가 증가되고 심근허혈이 악화되어 심부전이 진행하게 한다.^{15,16)} 따라서 심부전 환자에서도 안정시 심박수가 중요한 예후인자로 생각되고 있다. 베타차단제를 이용한 연구들에서 베타차단제를 이용하여 처음 2-4개월 안에 심박수를 분당 10-20회 감소시켰을 때 심박수 감소와 비례하여 사망률이 감소하였다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 특히 베타차단제의 효과는 안정시 심박수보다는 심박수 감소량이 더 중요한 것으로 나타났다. 최근 발표된 Systolic Heart Failure Treatment with the if Inhibitor Ivabradine Trial 연구에 의하면 안정시 심박수가 분당 1회 증가할 때마다 사망과 재입원의 심부전 사건 발생이 3%씩 증가하며, 심부전 환자에서 적절한 안정시 심박수는 70회/분 이하를 제시하였다.⁷⁾ 본 연구에서는 안정시 심박수 70회/분 이하에서는 사망 환자가 없었으며, 80회/분 이상인 경우에 사망률과 입원률이 급격히 증가되었다.

심부전의 높은 유병률과 사망률로 인해 의학적 관심이 증가하고 이에 따라 많은 연구자들이 적합한 치료실태와 예후인자를 규명하려는 다양한 등록연구를 시행하고 있다.¹⁹⁻²²⁾ 고령, 낮은 좌심실 구혈률, 허혈성 심질환, 당뇨, 심한 증상, 빈혈, 신기능 장애, 낮은 혈청 나트륨, 낮은 혈압 등이 예후인자로 제시되고 있다. 그러나 많은 연구가 입원 환자를 중심으로 이루어져 있으며, 이는 심부전의 급성 악화시 상태를 반영하므로 심박수는 그 자체가 위험인자이기도 하지만 다른 전신상태를 반영하는 보조적인 지표로 생각할 수 있다. 심부전 환자에서 여성, 당뇨, 낮은 좌심실 구혈률, 빈혈, 저혈압 등이 안정시 심박수에 영향을 미칠 수 있다.¹⁶⁾ 그러나 본 연구에서는 심박수에 따

른 3분위군 간에 이러한 임상적 특성의 차이가 없었으며, 이는 안정화되어 외래 치료 중인 만성 심부전 환자를 대상으로 한 연구이기 때문일 것이다.

심부전의 병태생리가 과거 혈액학적 가설에서 신경호르몬 가설로 바뀌면서 안지오텐신 전환효소 억제제, 베타차단제 및 알도스테론 길항제가 치료의 기본이 되고 있다.^{3,23,24)} 특히 베타차단제는 심박수 감소 정도에 비례하여 사망률을 감소시킨다는 보고가 있어, 목표용량에 도달하는 것보다 충분한 심박수 감소를 획득하는 것이 더 중요하다는 주장도 있다.¹⁸⁾ 그러나 베타차단제의 효과는 단순히 심박수 감소에만 있는 것이 아니라 교감신경계를 통한 만성적인 자극을 차단함으로써 항부정맥 효과, 세포자멸을 억제하는 효과, 심실의 비동조성 수축을 억제하는 효과들도 같이 있기 때문에 매우 중요하다. 그러나 본 연구의 대상 환자들은 53%에서만 베타차단제의 처방이 이루어지고 있어 더욱 적극적인 치료가 요구된다고 하겠다.

본 연구는 비록 다기관 연구이지만 아직 등록기간이 짧고 심박수에 따른 치료 약제의 효과를 분석할 만큼 충분한 환자수를 모집하지 못하여, 한국인에서 심박수 감소를 목표로 하는 치료법이 예후를 개선시킬 수 있는지는 해석에 주의를 요한다. 또한 대형병원의 환자를 대상으로 하여 실제 지역사회 인구의 심부전 실태를 반영하기에는 한계가 있다. 지속적인 연구를 통하여 보다 대규모 자료를 분석해야 할 것이다.

결론적으로 안정시 심박수는 만성 심부전 환자에서 사망과 재입원의 독립적인 예측인자이다. 심부전 환자의 예후를 개선하기 위해 심박수 감소를 위한 적극적인 치료가 필요할 것이다.

요 약

연구배경: 심부전은 심혈관계 질병 사망의 가장 흔한 원인으로 알려져 있으며, 그 유병률 또한 지속적으로 증가 추세에 있다. 안정시 심박수는 일반인에서 심혈관 사망률과 이환율의 중요한 예후인자이며 고혈압, 협심증의 예후인자로 알려져 있다. 저자들은 Cardiac Insufficiency of Various Origin in Jeonbuk (CION-J) 환자들을 대상으

로 안정시 심박수가 6개월 중기 예후에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

방법: CION-J 연구는 다기관, 전향적 등록연구로서, 본 연구는 2010년 1월부터 2010년 10월까지 등록된 356명의 환자를 대상으로 하였다. 안정시 심박수에 따라 환자를 3분위 하였다(lower tertile < 70/min, n = 129; middle tertile 70–80/min, n = 114; upper tertile > 80/min, n = 113). 심박수에 따른 각 군의 환자들을 추적관찰하여 예후를 비교하였다.

결과: 각 군 간의 임상적 특성은 차이가 없었으나, 심부전 증상이 안정시 심박수가 빠른 환자군에서 더 심하였다. 사망, 비치명적 심근경색, 뇌졸중, 심부전에 의한 입원의 복합적인 종결점은 하위군 3.1%, 중위군 4.4%, 상위군 16.8%에서 발생하여 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). 심박수 상위 3분위군 (> 80회/분)은 그 이하의 심박수를 보이는 환자군에 비해 6개월 사망률이 높았고(hazard ratio, 5.8; $p = 0.036$), 심부전에 의한 입원율에서도 큰 차이를 보였다(hazard ratio, 6.4; $p < 0.001$). 다변량분석에서 환자의 New York Heart Association 증상 III/IV, 안정시 심박수 > 80회/분, 좌심실 구혈률 < 35%가 6개월 심부전 사건 발생의 독립적인 예후인자였다.

결론: 안정시 심박수는 만성 심부전 환자에서 독립적인 사망과 입원의 예측인자이다. 심부전 환자의 예후를 개선하기 위해 심박수 감소를 위한 적극적인 치료가 필요할 것이다.

감사의 글

본 연구는 2011년도 원광대학교 교비연구비와 한국아스트라제네카의 연구비 후원으로 수행되었습니다.

References

- Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med*. 2003; 348:2007-18.
- Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, et al. HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail*. 2010;16:475-539.
- Yoo BS. Pharmacological treatment of heart failure. *Korean J Med*. 2011;81:716-9.
- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1987;113:1489-94.
- Kolloch R, Legler UF, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Handberg E, Zhou Q, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J*. 2008;29:1327-34.
- Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. 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;372:817-21.
- Bohm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, 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.
- Perski A, Hamsten A, Lindvall K, Theorell T. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young post-infarction patients. *Am Heart J*. 1988;116(5 Pt 1):1369-73.
- Kelly RP, Ting CT, Yang TM, Liu CP, Maughan WL, Chang MS, et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation*. 1992;86:513-21.
- Unverferth DV, Magorien RD, Lewis RP, Leier CV. The role of subendocardial ischemia in perpetuating myocardial failure in patients with nonischemic congestive cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1983;105:176-9.
- Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1993;125: 1148-54.
- Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, Schieman G, Nicod P, Henning H, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990;65:547-53.
- Haber HL, Simek CL, Gimple LW, Bergin JD, Subbiah K, Jayaweera AR, et al. Why do patients with congestive heart failure tolerate the initiation of beta-blocker therapy? *Circulation*. 1993;88(4 Pt 1):1610-9.
- Kaye DM, Lefkowitz J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol*.

- 1995;26:1257-63.
15. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G 4th. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation*. 1992;85:790-804.
16. Gullestad L, Wikstrand J, Deedwania P, Hjalmarson A, Egstrup K, Elkayam U, et al. What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta-blocker? Experiences from the Metoprolol Controlled Release/ Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:252-9.
17. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlen-Grandjean M, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation*. 2001;103:1428-33.
18. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol*. 2008;101:865-9.
19. Choi DJ, Han S, Jeon ES, Cho MC, Kim JJ, Yoo BS, et al. Characteristics, outcomes and predictors of long-term mortality for patients hospitalized for acute heart failure: a report from the Korean heart failure registry. *Korean Circ J*. 2011;41:363-71.
20. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149:209-16.
21. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24:442-63.
22. Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A; JCARE-GENERAL Investigators. Characteristics and outcomes of patients with heart failure in general practices and hospitals. *Circ J*. 2007;71:449-54.
23. Kim TS, Youn HJ. From Hypertension to Heart Failure. *J Korean Soc Hypertens*. 2009;15:1-11.
24. Chae SC. Angiotensin receptor blockers in high risk cardiovascular diseases. *J Korean Soc Hypertens*. 2008;14:1-3.