

Wpływ częstości rytmu serca na powikłania sercowo-naczyniowe - implikacje kliniczne w świetle wyników badania BEAUTIFUL

Influence of heart rate on cardiovascular complications - clinical implications of the results of the BEAUTIFUL study

Marcin Barylski¹, Maciej Banach², Jacek Rysz³

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Zakład Podstaw Molekularnych Kardioneфроlogii i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³ Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Wyniki wielu badań potwierdziły, że podwyższona częstość akcji serca jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezależnie od uznawanych klasycznych czynników ryzyka. Dotychczas stosowane metody zwalniania akcji serca, takie jak leczenie beta-adrenolitykami oraz niektórymi antagonistami kanałów wapnia, wiązały się z licznymi działaniami ubocznymi. W codziennej praktyce klinicznej brakowało leku, który wybiórczo zwalniałby częstość akcji serca. Ivabradyna jest pierwszym nowoczesnym lekiem wybiórczo hamującym prąd rozrusznikowy If w komórkach węzła zatokowo-przedsionkowego. Selektywny mechanizm działania iwabradyny stwarza nowe nadzieje w leczeniu choroby niedokrwiennej serca i innych schorzeń sercowo-naczyniowych. *Geriatrics 2008; 2: 255-266.*

Słowa kluczowe: częstość akcji serca, czynnik ryzyka, rokowanie

Summary

The results of many studies confirmed that higher heart rate is an independent risk factor for cardiovascular death irrespective of other classical risk factors. Methods of heart rate reduction such as beta-blockers or calcium antagonist treatment are associated with various complications. A selectively reducing heart rate medication does not yet exist in daily practice. Ivabradine is the first modern drug selectively reducing heart rate by inhibiting If ion channels of the sinus node. The selective mechanism of action of ivabradine introduces new perspectives in the treatment of coronary artery disease and other cardiovascular diseases. *Geriatrics 2008; 2: 255-266.*

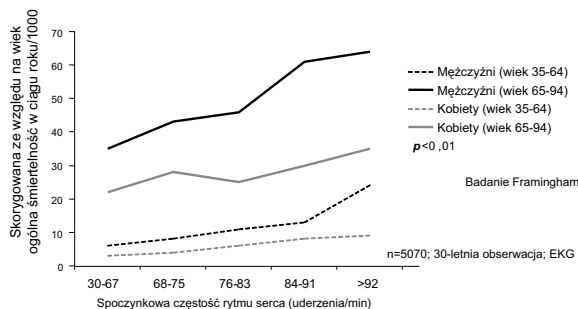
Keywords: heart rate, risk factor, prognosis

Znaczenie spoczynkowej częstości akcji serca (ang. *heart rate* – HR) jako czynnika prognostycznego i potencjalnego celu terapeutycznego nie zostało dotychczas powszechnie uznane. Duże badania epidemiologiczne przeprowadzone w ciągu ostatnich 25 lat potwierdziły znaczenie spoczynkowej częstości akcji serca jako niezależnego czynnika ryzyka zgonów z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych u obu płci zarówno w populacji ogólnej, jak i u chorych z choro-

bami sercowo-naczyniowymi, takimi jak nadciśnienie tętnicze, zawał serca, choroba wieńcowa, niewydolność krążenia czy dysfunkcja lewej komory [1,2].

W licznych badaniach analizy wieloczynnikowe skorygowane względem zmiennych demograficznych i klinicznych potwierdziły, że częstość akcji serca jest niezależnym czynnikiem wystąpienia zgonu [3,4]. Badania ok. 180 tys. osób z populacji ogólnej wykazały, że śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych

wzrasta ze zwiększeniem częstości akcji serca [5-7]. Wartość tego parametru jako niezależnego czynnika wpływającego na długość życia sugerowano już 60 lat temu na podstawie retrospektywnej oceny ponad 20 tys. oficerów armii Stanów Zjednoczonych, badanych po raz pierwszy w czasie czynnej służby podczas II wojny światowej. Również w badaniu Framingham przeprowadzonym w grupie 5070 wyjściowo zdrowych kobiet i mężczyzn obserwowanych przez 30 lat wykazano zależność między spoczynkową częstością akcji serca a śmiertelnością ogólną, wieńcową i sercowo-naczyniową u obojga płci w każdym przedziale wiekowym. Najsilniejszy związek między śmiertelnością całkowitą a częstością akcji serca stwierdzono u mężczyzn, ale był on również istotny u kobiet [8] (Rycina 1.).



Rycina 1. Zależność między spoczynkową częstością akcji serca a śmiertelnością ogólną w badaniu Framingham*

*Kannel WB i wsp. Am Heart J 1987; 113: 1489-1494

Jouven i wsp. [3] w 23-letniej obserwacji wykazali, że w grupie 5713 mężczyzn w wieku 42-53 lat bez rozpoznanej lub z podejrzaną chorobą układu sercowo-naczyniowego śmiertelność ogólna i częstość zgonów z powodu zawału serca zwiększa się wraz z wyższą wartością spoczynkowej częstości akcji serca. Potwierdzili to Diaz i wsp. [9], badając grupę 24 913 mężczyzn i kobiet z rozpoznaną chorobą wieńcową. Śmiertelność z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych w blisko 15-letniej obserwacji była zależna od spoczynkowej częstości akcji serca na początku badania. Wartość predykcyjna częstości akcji serca była niezależna od współlistniejącego nadciśnienia tętniczego, palenia papierosów, cukrzycy, frakcji wyrzutowej lewej komory i liczby zwężonych naczyń wieńcowych. Wyniki badań epidemiologicznych znajdują potwierdzenie w obserwacjach dokonanych u ssaków, u których stwierdza się odwrotną zależność między spoczynkową

częstością akcji serca a oczekiwaną długością życia [10,11]. Aktualnie spoczynkową częstość akcji serca uwzględnia się w skalach oceniających ryzyko chorych po ostrym zespole wieńcowym, np. w skali ryzyka GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) [12], u chorych po ostrym zawałe mięśnia sercowego, np. w modelu oceny ryzyka GISSI-Prevenzione (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell' Infarcto Miocardico Prevenzione*) [13], w skali ryzyka TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction Risk Score*) [14]. Mimo, że częstość akcji serca nie jest uwzględniana w niektórych powszechnie stosowanych skalach oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, np. europejskim projekcie Score [15], została ona włączona do opracowanej niedawno skali ryzyka Cooper Clinic, wg której określa się śmiertelność całkowitą [16].

Rozwój miażdżycy i spadek podatności tętnic

W badaniach doświadczalnych wykazano, że podwyższona częstość akcji serca może przyczynić się do rozwoju miażdżycy. Kaplan i wsp. [17] udowodnili związek naturalnie występujących różnic częstości akcji serca z różnym stopniem zaawansowania procesu miażdżycowego w tętnicach wieńcowych u makaków. Beere i wsp. [18] wykazali natomiast, że wykonanie ablacji węzła zatokowo-przedsiolkowego i związany z tym spadek częstości akcji serca u makaków prowadził do zmniejszenia zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.

Dane z badań klinicznych są ograniczone, ale wydają się potwierdzać tę hipotezę. Zaobserwowano bezpośredni związek między częstością akcji serca a rozwojem miażdżycy. Sutton-Tyrell i wsp. [19] u osób starszych uczestniczących w badaniu SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*) wykazali związek między częstością akcji serca a zmianami miażdżycowymi w tętnicach szyjnych. Perski i wsp. [20], oceniając grupę 116 młodych osób po zawałe mięśnia sercowego, udowodnili, iż miażdżycza tętnic wieńcowych trzykrotnie częściej występowała u chorych z podwyższoną częstością akcji serca, a nasilenie tych zmian było dwukrotnie większe aniżeli u osób z wolną akcją serca.

W badaniach eksperymentalnych u szczurów wzrost częstości akcji serca wywoływany stymulacją elektryczną prowadził ponadto do spadku podatności i sprężystości ścian tętnic [21]. Obserwacje te

potwierdzili Sa Cunha i wsp. [22] w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym. Podwyższona częstość akcji serca – poprzez zwiększenie obciążenia ściany naczyń – może prowadzić do dysfunkcji śródbłonna, zwiększenia jego przepuszczalności i łatwiejszego wnikania lipidów do ściany naczyń [23]. Zwiększając napięcie układu współczulnego, prowadzi ponadto do wzrostu ciśnienia tętniczego i niekorzystnych zaburzeń metabolicznych [24]. Jest bezpośrednio związana z postępem miażdżycy naczyń wieńcowych i niestabilnością blaszek miażdżycowych [25].

Podwyższona częstość akcji serca a niedokrwienie mięśnia sercowego

Zwolnienie częstości akcji serca zwiększa nie tylko skuteczność zapobiegania chorobie niedokrwiennej serca (ChNS), ale wiąże się też z lepszym rokowaniem.

Perfuzja mięśnia sercowego zachodzi przede wszystkim w okresie rozkurczu. Wraz ze wzrostem częstości akcji serca czas trwania rozkurczu w stosunku do całkowitego czasu cyklu serca skraca się. Zwolnienie częstości akcji serca wydłuża czas perfuzji rozkurczowej.

Podwyższona częstość akcji serca może odgrywać kluczową rolę wśród czynników biorących udział w pękaniu blaszki miażdżycowej i występowaniu ostrych zespołów wieńcowych. Przypuszcza się, że zwiększone prawdopodobieństwo pęknięcia blaszki miażdżycowej wynika z jej nadmiernego obciążenia mechanicznego [26,27].

Aronow i wsp. [28] w 4-letniej obserwacji pacjentów w starszym wieku (średnio 81 lat) z rozpoznaną stabilną chorobą wieńcową wykazali wyraźny związek między średnią częstością akcji serca z 24-godzinnego, ambulatoryjnego monitorowania EKG metodą Holtera a częstością wystąpienia nowych epizodów wieńcowych. Zwiększona częstość akcji serca, obok wieku i płci męskiej, była niezależnym czynnikiem prognostycznym wystąpienia nowych epizodów wieńcowych w tej grupie chorych. Shaper i wsp. [29] potwierdzili podwyższone ryzyko epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego i zgonu z powodu zawału serca wśród mężczyzn z rozpoznaną chorobą wieńcową i częstością akcji serca ≥ 90 uderzeń na minutę w porównaniu z pacjentami z chorobą wieńcową i niższą częstością akcji serca. Związek podwyższonej częstości akcji serca z większym prawdopodobieństwem niedokrwienia

mięśnia sercowego i nagłego zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego potwierdzono także w innych badaniach [30,31].

U chorych z zawałem mięśnia sercowego obserwuje się tendencję do przyspieszonej częstości akcji serca. Hjalmarsen i wsp. [32] jako jedni z pierwszych wykazali, że u chorych ze świeżym zawałem mięśnia sercowego częstość akcji serca przy przyjęciu do szpitala może mieć wartość prognostyczną. W grupie 1807 pacjentów przyjętych do szpitala z powodu zawału mięśnia sercowego najmniejsze ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny – zarówno wewnątrzszpitalne, jak i w odległej obserwacji – stwierdzono u chorych ze spoczynkową częstością akcji serca 50–60 uderzeń na minutę. Przyspieszenie lub zwolnienie częstości akcji serca poza ten przedział wiązało się ze wzrostem ryzyka zgonu. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że częstość akcji serca w chwili przyjęcia do szpitala była niezależnym czynnikiem śmiertelności jednorocznej po zawale mięśnia sercowego w tej grupie chorych.

W badaniu GUSTO-1 (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries*) w grupie chorych z zawałem mięśnia sercowego podwyższona częstość akcji serca była jednym z najważniejszych czynników prognostycznych związanych z 30-dniową śmiertelnością, podobnie jak wiek, niskie ciśnienie skurczowe, III–IV klasa Killipa oraz przedniościenna lokalizacja zawału [33].

Podobnie w badaniu GISSI-2 i GISSI-3 (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarcto miocardico-2 i 3*) wraz ze wzrostem częstości akcji serca w chwili przyjęcia do szpitala obserwowano wzrost śmiertelności wewnątrzszpitalnej i 6-miesięcznej w grupie pacjentów z zawałem serca leczonych trombolitycznie. Częstość akcji serca w tych badaniach okazała się niezależnym od zaburzeń funkcji lewej komory i niedokrwienia czynnikiem zwiększającym śmiertelność [34].

Również u chorych z niewydolnością serca redukcja częstości akcji serca za pomocą beta-adrenolityków zmniejsza zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen. Przy utrzymywaniu częstości akcji serca na stałym poziomie poprzez elektrostymulację przedsionków korzyści te są niwelowane [35]. Thackray i wsp. [36] w grupie chorych z niewydolnością serca leczonych beta-adrenolitykami wykazali, iż stała stymulacja serca 80 uderzeń na minutę w porównaniu ze stymulacją 60 uderzeń na minutę zmniejszała lub znosiła korzystny

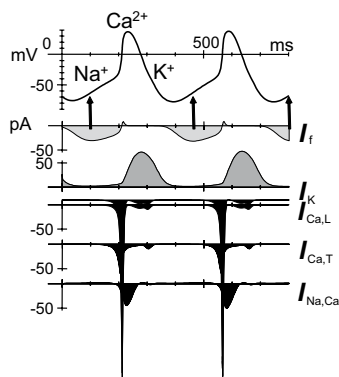
wpływ beta-adrenolityków na czynność skurczową lewej komory.

Częstość akcji serca powyżej 90 uderzeń na minutę w badaniu SPRINT-2 (*Secondary Prevention Preinfarction Israeli Nifedipine Trial*) u chorych z łagodną niewydolnością serca wiązała się z dwukrotnym zwiększeniem ryzyka zgonu w trakcie hospitalizacji w porównaniu z grupą chorych z akcją serca poniżej 70 uderzeń na minutę [37].

Badania eksperymentalne sugerują, że częstość akcji serca wpływa nie tylko na niedokrwienie, ale odgrywa istotną rolę w występowaniu ciężkich zaburzeń rytmu serca, a także nagłych zgonów sercowych [3]. Wśród mechanizmów zaburzeń rytmu serca poza niedokrwieniem istotne znaczenie może mieć zjawisko *re-entry* oraz zwiększony stres oksydacyjny [38].

Kliniczne znaczenie zwolnienia czynności serca

Wybiórcze zwalnianie częstości serca staje się nową, obiecującą metodą leczniczą w chorobie wieńcowej. Korzyści związane z wolną czynnością serca wynikają z faktu, że zmniejsza ona niedokrwienie mięśnia sercowego u osób z dławicą wysiłkową. W badaniach eksperymentalnych dowiedziono, że przeciwniedokrwienne działanie beta-adrenolityków jest wyłącznie konsekwencją ich działania zwalniającego czynność serca.



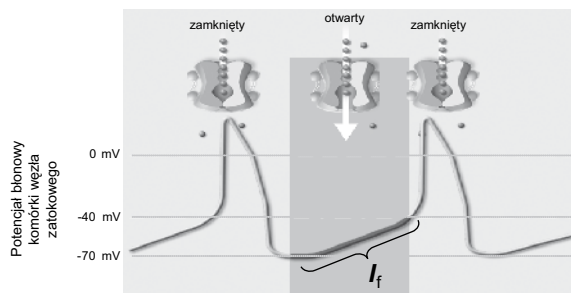
Rycina 2. Automatyzm węzła zatokowego: kanały f^+

*DiFrancesco D, Camm AJ. *Drugs* 2004; 64: 1757-1765.

Fizjologicznym rozrusznikiem serca są komórki węzła zatokowego, które mogą spontanicznie wytwarzać potencjały czynnościowe (komórki rozrusznikowe). W mechanizmie automatyzmu komórek

rozrusznikowych uczestniczą 4 typy kanałów błonowych i płynące przez nie prądy jonowe, w tym prąd rozrusznikowy I_f płynący przez kanał f (Rycina 2.).

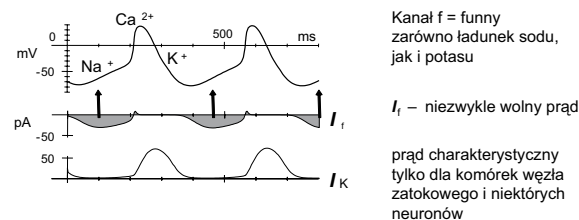
W wyniku powolnego narastania dokomórkowego I_f potencjał spoczynkowy tych komórek rośnie od -60 mV do potencjału progowego wynoszącego ok. -40 mV (Rycina 3.).



Rycina 3. Automatyzm węzła zatokowego: kanały f^+

*DiFrancesco D, Camm AJ. *Drugs* 2004; 64: 1757-1765.

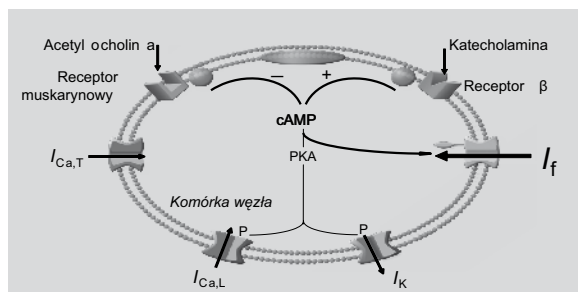
Do momentu wykrycia prądu rozrusznikowego I_f uważano, że kanały jonowe w komórkach sercowych są aktywowane wyłącznie w wyniku depolaryzacji błony komórkowej. Prąd jonowy I_f jest nietypowy, gdyż jest aktywowany przez bodziec hiperpolaryzacyjny, a także dlatego że powstaje w wyniku równoczesnego przepływu przez kanał jonowy jonów sodu (dokomórkowo) i potasu (odkomórkowo), co powoduje niewielką depolaryzację błony komórkowej (Rycina 4.).



Rycina 4. Automatyzm węzła zatokowego i prądy jonowe*

*DiFrancesco D, Camm AJ. *Drugs* 2004; 64: 1757-1765.

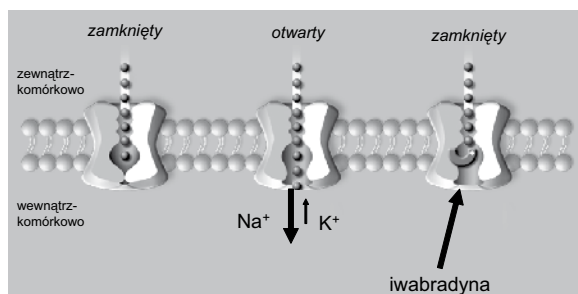
Prąd rozrusznikowy jest aktywowany bezpośrednio przez cAMP, podczas gdy w przypadku innych kanałów cAMP aktywuje je dopiero za pośrednictwem kinazy białkowej A i fosforylacji (Rycina 5.).



Rycina 5. Regulacja automatyzmu węzła zatokowego

Kanał f zalicza się do rodziny kanałów jonowych HCN (ang. *hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels*), których obecność potwierdzono w sercu, w niektórych okolicach mózgu i w siatkówce oka [39].

Blokowanie kanału f powoduje zwolnienie czynności węzła zatokowego i czynności całego serca. Selektywnym i specyficznym antagonistą kanału f jest iwabradyna [40] (Rycina 6.).



Rycina 6. Selektywna blokada kanału f przez iwabradynę*

*Bucchi A, et al. J Gen Physiol 2002; 120:1-15.

Lek ten, podobnie jak beta-adrenolityki, zwalnia czynność serca oraz zmniejsza objawy dławicy wysiłkowej u osób ze stabilną chorobą wieńcową, różni się jednak od beta-adrenolityków, które oprócz zwalniania czynności serca powodują wiele innych, często niepożądanych działań. Iwabradyna jest selektywnym antagonistą I_f , co oznacza, że w klinicznie stosowanych stężeniach działa jedynie na ten prąd jonowy. Zwalnia czynność serca zarówno w spoczynku, jak i w czasie wysiłku o ok. 15 na minutę, a jej siła blokowania If rośnie z częstością pracy serca [41]. Pomimo całkowitego zablokowania I_f , jedynie częściowo zwalnia powolną spoczynkową depolaryzację w komórkach rozrusznikowych i jedynie częściowo zwalnia

serca, gdyż funkcjonowanie I_f stanowi tylko jeden z mechanizmów odpowiedzialnych za wytwarzanie pobudeń w sercu.

Poza powolną spoczynkową depolaryzacją nie wpływa na inne parametry elektrofizjologiczne komórek sercowych, a w konsekwencji – na amplitudę i czas trwania potencjałów czynnościowych, okres refrakcji i szybkość przewodzenia w sercu ani przewodzenie w węzle przedsionkowo-komorowym. Nie wpływa także na kurczliwość mięśnia sercowego, poza działaniem wynikającym ze zwolnienia czynności akcji serca.

W powyższym kontekście można mówić o dwóch poziomach selektywności iwabradyny. Na poziomie molekularnym iwabradyna jest selektywnym antagonistą tylko kanału f, a na poziomie narządowym jej działanie polega na wybiórczym (specyficznym) zwalnianiu czynności serca, bez wpływu na inne aspekty jego pracy.

Wyniki badania INITIATIVE dowodzą, że iwabradyna, która wybiórczo zwalnia czynność serca, działa również przeciwniedokrwienne, nie powodując objawów niekorzystnych typowych dla tradycyjnych leków wieńcowych, w tym beta-adrenolityków [42].

Także profil hemodynamicznego działania iwabradyny jest lepszy w porównaniu z beta-adrenolitykami. Iwabradyna – mimo podobnej do propranololu redukcji akcji serca – nie ogranicza wysiłkowego wzrostu kurczliwości lewej komory oraz, co niezwykle istotne, zachowuje wysiłkowy spadek oporu wieńcowego i rozkurcz tętnic niaserdziowych, a propranolol praktycznie zapobiega zmniejszeniu oporu wieńcowego i w jego obecności dochodzi do paradoksalnego zwężenia tętnic niaserdziowych, zwłaszcza u osób z ekscentrycznymi blaszkami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych i/lub spastycznymi postaciami dławicy. W przeciwieństwie do beta-adrenolityków iwabradyna nie ogranicza wysiłkowego wzrostu przepływu wieńcowego [43].

Korzyści ze zwolnienia czynności serca poprzez stosowanie iwabradyny w chorobie wieńcowej wynikają z kilku mechanizmów. Jednym z nich jest redukcja zużycia tlenu przez serce. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że iwabradyna, mimo wzrostu pojemności wyrzutowej serca, powoduje proporcjonalne do dawki i do stopnia zwolnienia czynności serca zmniejszenie zużycia tlenu przez serce.

Porównując efekty działania iwabradyny i atenololu, wykazano, że w przeciwieństwie do iwabradyny atenolol redukował także wysiłkowy wzrost kurczli-

wości mięśnia, a wpływ atenololu na zużycie tlenu wynikał z sumowania się jego efektów związanych z redukcją częstości pracy serca i kurczliwości.

Podobnie jak przy stosowaniu beta-adrenolityków, zwolnienie czynności serca przez iwabradynę zapobiega niekorzystnej wysiłkowej redystrybucji perfuzji wieńcowej od wsierdzia do nasierdzia w obszarze za stenozą i jednocześnie poprawia perfuzję warstwy podwsierdziejowej. Wraz ze zwolnieniem czynności serca wydłuża się czas trwania fazy rozkurczu i tym samym zmniejsza się opór kompresyjny w obszarze za stenozą oraz poprawia perfuzja tego obszaru. Co istotne, takiemu samemu zwolnieniu czynności serca przez beta-adrenolityki (atenolol) towarzyszy mniejsze niż w przypadku iwabradyny wydłużenie fazy rozkurczu lewej komory. Wynika to z faktu, że spadkowi kurczliwości serca pod wpływem beta-adrenolityków towarzyszy wydłużenie fazy wyrzutowej lewej komory.

Zarówno beta-adrenolityki, jak i iwabradyna zapobiegają ogłuszeniu mięśnia sercowego, co wiąże się ze zwolnieniem czynności serca. Sytuacja ta nie występuje u zwierząt, u których czynność serca utrzymywano na stałym poziomie poprzez stymulację przedsionków. Zasadnicza różnica między efektami beta-adrenolityków i iwabradyny ujawniała się dopiero w okresie reperfuzji. Ogłuszenie mięśnia ustępowało szybciej u zwierząt, którym podawano iwabradynę. W różnych modelach eksperymentalnych wykazano, że bradykardia powoduje wzrost gęstości włóścińców wieńcowych u zdrowych zwierząt nawet o 30–40% i towarzyszące temu zwiększenie rezerwy wieńcowej. Stymulację angiogenezy w sercu obserwowano także u zwierząt, którym podawano iwabradynę.

Przyjmuje się, że beta-adrenolityki zmniejszają występowanie ostrych zespołów wieńcowych, ponieważ redukują czynność serca i/lub wartości ciśnienia tętniczego i tym samym zmniejszają prawdopodobieństwo mechanicznego uszkodzenia blaszek miażdżycowych. Jeżeli hipoteza ta jest słuszna, można się spodziewać, że każda interwencja zwalniająca czynność serca powinna zmniejszać występowanie ostrych zespołów wieńcowych [26,27].

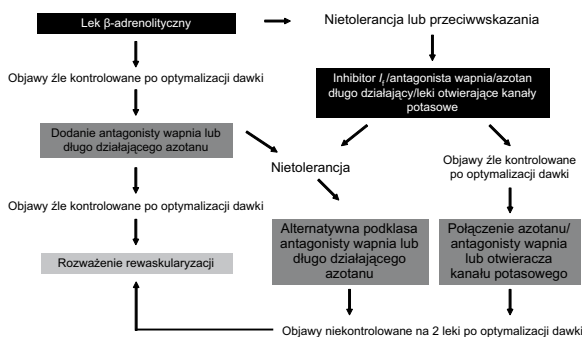
Na podstawie wyników badań przeprowadzonych w 2004 r. EMA (*European Medicines Evaluation Agency*) zarejestrowała iwabradynę jako pierwszy selektywny inhibitor If stosowany w leczeniu bólów dławicowych w przewlekłej chorobie wieńcowej u osób z prawidłowym rytmem zatokowym, przeciwwskazaniem lub nietolerancją beta-adrenolityków.

Badanie BEAUTIFUL - wprowadzenie

Jednym z najważniejszych wydarzeń naukowych kongresu European Society of Cardiology 2008, odbywającego się na przełomie sierpnia i września w Monachium, było ogłoszenie wyników badania BEAUTIFUL, oceniającego ponad dziesięcioletnią grupę pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i dysfunkcją lewej komory serca, poddawaną dodatkowej terapii lekiem wybiórczo zwalniającym częstość rytmu serca - iwabradyną. Zainteresowanie uczestników było oczywiste - oczekiwano, że przedstawione zostaną istotne implikacje kliniczne tego ogromnego badania dotyczącego leku, reprezentującego nową klasę i nowe podejście terapeutyczne dotyczące leczenia stabilnej choroby niedokrwiennej serca - skierowane na zasadnicze w świetle współczesnej wiedzy patomechanizmy choroby niedokrwiennej [44] i niewydolności serca [45].

Dlaczego iwabradyna ?

Iwabradyna jest nowym lekiem stosowanym w chorobie niedokrwiennej serca. Podstawowym wskazaniem jest zmniejszenie nasilenia objawów stabilnej dławicy piersiowej u pacjentów z przyspieszoną pracą serca. Lek jest wymieniany w najnowszych wytycznych ESC dotyczących leczenia stabilnej ChNS [46] jako preferowana alternatywa dla beta-adrenolityków u pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania tej grupy leków (Rycina 7).



Rycina 7. Wytyczne ESC dotyczące leczenia stabilnej choroby niedokrwiennej serca [46]

Do tej pory nie były znane rezultaty jego stosowania w leczeniu długoterminowym u pacjentów ze stabilną ChNS i dysfunkcją lewej komory, badanych w programie BEAUTIFUL [47] (równolegle toczy się badanie

oceniające zastosowanie iwabradyny w grupie chorych z objawową niewydolnością serca - badanie SHIFT). Jak wspomiano powyżej iwabradyna wybiórczo zwalnia rytm serca poprzez selektywny hamujący wpływ na węzeł zatokowy. Bezpośrednim wynikiem jej działania jest hamowanie prądu rozrusznikowego I_p , który kontroluje samoistną depolaryzację węzła zatokowego w czasie rozkurczu i reguluje częstotliwość rytmu serca, nie wpływając na przewodnictwo wewnątrzsercowe, repolaryzację komór, kurczliwość miokardium czy wartość ciśnienia tętniczego. Jedyną istotną klinicznie homologią kanałów jonowych dotyczy siatkówki - odpowiada za tzw. fosfemy, czyli chwilowe zjawiska wizualne (błyski światła), będące rzadkim działaniem niepożądanym iwabradyny (w badaniu BEAUTIFUL wystąpiły u 0,5% leczonych). Udokumentowano, że iwabradyna działa przeciwdławicowo w stopniu porównywalnym z beta-adrenolitykami i ma korzystniejszy profil działań niepożądanych. Z tego względu postawiono hipotezę o możliwości uzyskania korzystnych wyników leczenia także w grupie pacjentów z niedokrwiennym uszkodzeniem lewej komory. Tachykardia jest nie tylko źle tolerowana w ChNS. Częstoskurcz prowokuje incydenty niedokrwienia objawiające się bólem dławicowym, sprzyja pękaniu blaszek miażdżycowych (co indukuje rozwój ostrych zespołów wieńcowych) [48], zaburza napelnianie komór i przepływ wieńcowy, jak również już w spoczynku wyczerpuje rezerwę czynnościową krążenia wieńcowego. Na podstawie wcześniejszych retrospektywnych badań z długim okresem obserwacji wykazano, że przyspieszony rytm serca jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności ogólnej u pacjentów z ChNS. Uwzględniając fakt, że pomimo nowoczesnego optymalnego leczenia pacjenci z ChNS i dysfunkcją lewej komory wciąż obciążeni są wysokim ryzykiem kolejnych powikłań sercowo-naczyniowych, celowość poszukiwań nowych, skutecznych leków prewencyjnych wydaje się uzasadniona. Lek wybiórczo zwalniający częstość rytmu serca wydaje się w tym kontekście interesującym kandydatem, a spowolnienie pracy serca mogłoby prowadzić do poprawy rokowania. Należy jednak pamiętać, że dotychczasowe leki o właściwościach chronotropowo ujemnych (beta-adrenolityki, niedihydropirydynowi antagoniści wapnia) miały także liczne inne działania wpływające na układ krążenia i inne układy, uniemożliwiając ocenę wpływu selektywnego zmniejszenia częstości pracy serca na powikłania sercowo-naczyniowe.

Badanie BEAUTIFUL - charakterystyka

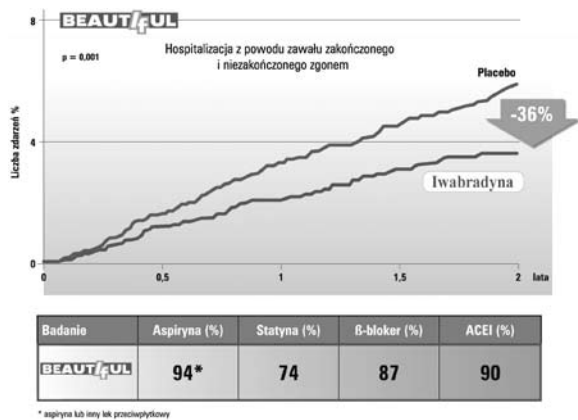
Badanie BEAUTIFUL (*morBidity-mortality EvAlU-aTion of the inhibitor IF ivabradine in patients with CAD and left ventricULar dysfunction*) zostało zaprojektowane, aby ocenić, czy dodanie iwabradyny do standardowej terapii zmniejsza śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych. Do badania włączono grupę 10 917 chorych (średni wiek 65 lat, 83% mężczyzn) ze stabilną ChNS i towarzyszącą dysfunkcją skurczową lewej komory (z frakcją wyrzutową <40% i wymiarem końcoworozkurczowym lewej komory powyżej 56 mm). U 61% pacjentów w momencie włączenia do badania stwierdzono niewydolność serca w II klasie czynnościowej według NYHA, u 23% - w klasie III, a 15% - w klasie I [49]. ChNS udokumentowano na podstawie angiografii, wcześniejszej rewaskularyzacji (u 58% pacjentów, z czego 30% rewaskularyzowanych kardiochirurgicznie) lub przebytego zawału mięśnia sercowego (88%).

W badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, uczestniczyło 781 ośrodków w 33 krajach (w tym 63 ośrodki w Polsce). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy przyjmującej iwabradynę (n = 5479) lub placebo (n = 5438). W wyjściowej charakterystyce obydwu grup nie było istotnych różnic także w zakresie leczenia chorób towarzyszących. Populacja badania BEAUTIFUL była intensywnie leczona farmakologicznie: 94% pacjentów otrzymywało zgodnie z wytycznymi leki przeciwzakrzepowe (w tym 84% stosowało leki przeciwplatekcyjne), 90% przyjmowało inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagonistę receptora angiotensyny, beta-adrenolityk otrzymywało 87%, a leki hipolipemizujące - 74%. Warunkiem włączenia, wynikającym z mechanizmu działania iwabradyny, był zachowany rytm zatokowy o wyjściowej częstości >60/min (średnio $71,6 \pm 9,9$ /min w całej grupie). U 50% pacjentów częstość pracy serca wynosiła <70/min i była o 3,5/min szybsza u pacjentów nieprzyjmujących beta-adrenolityków. Początkowa dawka iwabradyny lub placebo wynosiła 5 mg podawanych dwa razy dziennie. W zależności od częstości rytmu serca i decyzji lekarza zwiększano ją do 7,5 mg dwa razy dziennie (ostatecznie średnia stosowana dawka wyniosła 6,18 mg dwa razy dziennie). Pierwotny złożony punkt końcowy obejmował: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizację z powodu zawału mięśnia sercowego oraz hospitalizację z powodu nowej lub zaostrzonej niewydolności serca. Drugorzędowe

punkty końcowe, poza indywidualnymi składnikami punktu pierwszorzędowego, obejmowały: śmiertelność ogólną, śmiertelność z powodu ChNS i hospitalizacje z powodu niewydolności serca, ChNS lub konieczności rewaskularyzacji.

Badanie BEAUTIFUL - wyniki

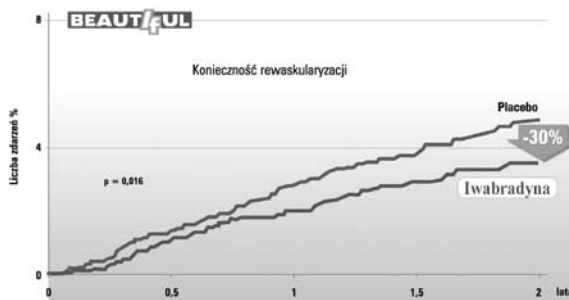
Mediana okresu obserwacji wynosiła 19 miesięcy (maksymalnie 35 miesięcy) [50]. Leczenie było dobrze tolerowane. Pomimo intensywnego leczenia chronotropowego objawowa bradykardia wystąpiła u zaledwie 34 spośród 5477 pacjentów, chociaż konieczność odstawienia leku obserwowano częściej w grupie iwabradyny (28 vs 16% w grupie placebo), a dominującą przyczyną była właśnie wolna czynność serca. Zwolnienie rytmu serca w grupie iwabradyny skorygowane z uwzględnieniem placebo wynosiło o 8 uderzeń/min w pierwszym miesiącu i o 5 uderzeń/min w 24. miesiącu (w podgrupie z wyjściową częstością pracy serca powyżej 70/min - odpowiednio o 10/min i 7/min). Utrudniało to wykazanie korzystnego wpływu na pierwszorzędowy punkt końcowy w ramieniu iwabradyny.



Rycina 8. Badanie BEAUTIFUL - istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu zawału mięśnia sercowego (w tym zakończonych zgonem)

Zastosowanie iwabradyny przyniosło oczekiwane rezultaty w podgrupie pacjentów z wyjściową częstością pracy serca >70/min. Stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu zawału mięśnia sercowego (w tym zakończonych zgonem) o 36% ($p < 0,001$) (Rycina 8.), a także z powodu ostrego zespołu wieńcowego (o 22%, $p < 0,023$) oraz

ryzyka rewaskularyzacji o 30% ($p < 0,016$) (Rycina 9.) (drugorzędowe punkty końcowe).



Rycina 9. Badanie BEAUTIFUL - istotne statystycznie zmniejszenie konieczności rewaskularyzacji

W badaniu BEAUTIFUL nie został jednak osiągnięty pierwszoplanowy punkt końcowy (trend, redukcja ryzyka o 9%, $p = 0,17$). W podstawowej analizie całej grupy badanej leczenie iwabradyną nie wpłynęło na zaplanowane punkty końcowe mimo zmniejszenia o 13% ($p = 0,16$) hospitalizacji z powodu zawału mięśnia sercowego. Redukcję ryzyka wszystkich incydentów wieńcowych u pacjentów ze stabilną ChNS i HR ≥ 70 /min. przedstawiono w Tabeli 1.

Badanie BEAUTIFUL - implikacje kliniczne

Iwabradyna poprzez selektywne zwolnienie częstości pracy serca wywiera działania, które można określić jako plejotropowe - w modelach laboratoryjnych wykazano między innymi zmniejszenie stresu oksydacyjnego, dysfunkcji śródbłonna i właściwości przeciwmiążdżycowe [51]. Te działania są bardzo pożądane w grupie pacjentów z niedokrwinnym uszkodzeniem mięśnia sercowego. Co więcej, potwierdzono bezpieczeństwo i korzystne działanie dożylnego podania leku w klinicznym modelu zaawansowanej niewydolności serca [52]. Istnieją również wstępne dane, które wskazują na możliwość dodatkowego cytoprotekcyjnego działania leku niezależnie od zmniejszenia częstości rytmu serca [53].

Niezwykle wartościowe dane zawiera towarzysząca głównej publikacji w *Lancet* praca [54] poświęcona rokowaniu w grupie placebo (tj. leczonych według współczesnych zasad farmakoterapii niewydolności serca i ChNS). Jej wyniki jasno wskazują na pogorszenie rokowania u pacjentów ze spoczynkową częstością

Tabela 1. Redukcja ryzyka wszystkich incydentów wieńcowych u pacjentów ze stabilną ChNS i HR \geq 70/min

Punkt końcowy	Redukcja ryzyka	Wartość p
Zawał serca zakończony zgonem	▼ 32%	0,114
Hospitalizacja z powodu zawału* serca	▼ 36%	0,001
Hospitalizacja z powodu zawału* serca lub niestabilnej dławicy piersiowej	▼ 22%	0,023
Hospitalizacja z powodu zawału*, niestabilnej dławicy lub rewaskularyzacji	▼ 23%	0,009
Rewaskularyzacja	▼ 30%	0,016

* zakończono i niezakończono zgonem

pracy serca przekraczającą lub równą 70/min. Częstość rytmu serca >70 /min zwiększa ryzyko zgonu, zawału, hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca lub w celu wykonania rewaskularyzacji. W przypadku dwóch ostatnich kategorii ryzyko wyraźniej wzrasta po przekroczeniu częstości 75/min. Dla wszystkich tych zagrożeń ryzyko rośnie wraz z przyrostem częstości rytmu i czasem obserwacji (jedynie zaostrzenia niewydolności serca dotyczyły w największym stopniu początkowego 9-miesięcznego okresu). Obserwacje te, po raz pierwszy uzyskane z prospektywnego badania, pozostają w zgodzie z wynikami wcześniejszych publikacji, opartych na retrospektywnych analizach wykazujących wzrost śmiertelności i chorobowości u osób z szybszą pracą serca. Po raz pierwszy także potwierdzono prospektywnie zwiększenie zagrożenia zawałem mięśnia sercowego i konieczności rewaskularyzacji zależne od przyspieszenia rytmu.

Implikacje praktyczne tych spostrzeżeń są jasne - u pacjentów z ChNS i dysfunkcją lewej komory należy dążyć do utrzymania rytmu zatokowego o częstości poniżej 70/min; należy zwrócić uwagę, że granica ta jest odmienna od przyjmowanej za cel terapeutyczny np. dla niepowikłanej stabilnej ChNS (poniżej 60/min).

Co zatem można powiedzieć o skuteczności terapeutycznej iwabradyny? Z pewnością rozczarowuje brak istotnych statystycznie różnic w podstawowych punktach docelowych badania BEAUTIFUL. W świetle powyżej przedstawionych nowych informacji o znaczeniu rokowniczym szczególnego znaczenia nabierają jednak wyniki podgrupy o szybszej (>70 /min) częstości rytmu. Wynika to z faktu, że właśnie tę podgrupę można uznać za grupę ryzyka, która najbardziej skorzysta z leczenia iwabradyną. W tym kontekście lek możemy uznać za skuteczny w zakresie ograniczenia potrzeby rewaskularyzacji, ale przede wszystkim czę-

stości występowania zawałów mięśnia sercowego i niestabilnej ChNS. Stawia to iwabradynę w szczególnej pozycji wśród leków przeciwdławicowych - staje się ona bowiem jedynym, obok beta-adrenolityków, lekiem, który wykazuje działanie prewencyjne wobec twardego punktu końcowego (zawał mięśnia sercowego) w podgrupie pacjentów z dysfunkcją lewej komory i częstością rytmu serca powyżej 70/min. Jak pamiętamy, prewencyjne działanie beta-andrenolityków w stabilnej ChNS ogranicza się do pacjentów po zawałe mięśnia sercowego, a dowody na korzystny wpływ tych leków pochodzą z niewielkich badań prospektywnych, wspomaganych metaanalizami. W przypadku innych grup leków (antagoniści wapnia, azotany, leki metaboliczne) takich badań nie przeprowadzono.

Nie jest jasne, dlaczego mimo rzadszego występowania tych niekorzystnych rokowniczo zdarzeń nie zaobserwowano poprawy przeżycia ogółem. W zakresie czynników związanych z protokołem badania może to zależeć od zbyt krótkiego okresu obserwacji, niezwykle skutecznego i nowoczesnego profilu rutynowej farmakoterapii stosowanej w obu grupach, zbliżonego wręcz do badania COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*) (w którym takie leczenie było sformalizowane w protokole i ściśle kontrolowane) [55] i zmniejszenia różnicy w częstości rytmu pomiędzy grupami (analizy były prowadzone zgodnie z intencją leczenia, a nie zgodnie z protokołem). Zjawisko to, które w oczywisty sposób zmniejszało różnice pomiędzy grupami i osłabiało efekty obserwowane w ramieniu iwabradyny, można tłumaczyć poprawiającą się skutecznością działania chronotropowo ujemnego w grupie placebo; przyczyniały się też do niego nieco częstsze wyłączenia pacjentów - głównie zależne od bezobjawowej bradykardii. Należy jednak podkreślić,

Tabela 2. Obserwowane w badaniu RECENT wyniki stosowania beta-adrenolityków w populacji z przewlekłą ChNS leczonej ambulatoryjnie [56]

	Cała populacja	POZ	Poradnie specjalistyczne
Średnie HR (uderzenia/min)	73,1	73,8	71,3
BBL- (nieleczeni)	74,3	74,7	72,5
BBL+ (leczeni)	72,8	73,5	71,2
% pacjentów z HR >70/min	57,1	61,3	46,0
BBL- (nieleczeni)	66,4	69,5	51,4
BBL+ (leczeni)	54,9	59,0	45,3

że profil bezpieczeństwa stosowania iwabradyny w tej grupie jest dobry i potwierdza możliwość rutynowego dołączania jej do beta-adrenolityków, nawet w tak zmiennej klinicznie i trudnej w leczeniu grupie, jaką są chorzy z dysfunkcją lewej komory serca.

Badanie BEAUTIFUL - wnioski dla praktyka

Badanie BEAUTIFUL stanowi znaczący wkład do praktyki klinicznej w aspekcie identyfikacji w prospektywnym badaniu częstości pracy serca jako nowego, istotnego czynnika ryzyka u pacjentów ze stabilną ChNS i niedokrwinnym uszkodzeniem lewej komory oraz indywidualizacji leczenia. Mimo, że zwolnienie częstości rytmu serca po dodaniu iwabradyny do rutynowego leczenia chorych z niedokrwinną dysfunkcją lewej komory nie poprawia wyników w niewyselekcjonowanej populacji pacjentów, to może być ono skutecznie i bezpiecznie zastosowane w zmniejszaniu liczby niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w podgrupie pacjentów z zatokowym rytmem >70/min. Taka indywidualizacja leczenia prowadzi do zmniejszenia liczby zawałów mięśnia sercowego i konieczności rewaskularyzacji i może być zrealizowana w razie nieskuteczności beta-adrenolityków przez ich skuteczne i dobrze tolerowane połączenie z iwabradyną. Obserwacje te nabierają szczególnej

wagi w świetle sytuacji w polskiej populacji pacjentów z przewlekłą stabilną ChNS analizowanej w badaniu RECENT (Tabela 2.) [56]. Wskazują one jednoznacznie, że zasady optymalnego leczenia stabilnej ChNS nie są osiągalne ani przez lekarzy ogólnych, ani przez kardiologów - zarówno w zakresie częstości przepisywania beta-adrenolityków, ich dawkowania, jak i osiągnięcia pożądanej częstości pracy serca.

Niewątpliwie wiąże się to z praktycznymi aspektami leczenia beta-adrenolitykami - znaczną częstością występowania przeciwwskazań w chorobach towarzyszących ChNS czy suboptymalnym profilem tolerancji tych leków. Badanie BEAUTIFUL potwierdza, że iwabradyna może być w takich sytuacjach cennym uzupełnieniem terapii - nie tylko jako lek przeciwdławicowy, ale również zapobiegający ostrym zespołom wieńcowym, także w częstym scenariuszu klinicznym wymagającym długoterminowej terapii w połączeniu z beta-adrenolitykiem.

Adres do korespondencji:

Marcin Barylski
Klinika Chorób Wewnętrznych
i Rehabilitacji Kardiologicznej
Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 5 w Łodzi
Pl. Hallera 1; 90-647 Łódź
E-mail: mbarylski3@wp.pl
Tel. + 48 22 654 36 67

Piśmiennictwo

1. Palatini P, Julius S. Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26: 637-44.
2. Palatini P, Benetos A, Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension implications for antihypertensive drugs therapy. *Drugs* 2006; 66: 133-44.
3. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005; 352: 1951-8.
4. Mensink GB, Hoffmeister H. The relationship between resting heart rate and all-cause cardiovascular and cancer mortality. *Eur Heart J* 1997; 18: 1404-10.

5. Aboyans V, Criqui MH. Can we improve cardiovascular risk prediction beyond risk equation in the physician's office. *J Clin Epidemiol* 2006; 59: 547-58.
6. Jouven X, Empana JP, Buyck JF, et al. Resting heart rate and its changes over years as a risk factor for mortality in the general population: the Paris Prospective Study I. *Eur Heart J* 2006; 27: Abstract Suppl., Abstract 303.
7. Palatini P, Dovigatti F, Zaeta V, et al.; HARVEST Study Group. 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.
8. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489-94.
9. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967-74.
10. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1104-6.
11. Kjekshus J. 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-49F. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004; 291: 2727-33.
12. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, et al. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple - risk factor assessment equations: GISSI-Prevenzione mortality risk chart. *Eur Heart J* 2001; 22: 2085-103.
13. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation. An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000; 102: 2031-7.
14. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
15. Janssen I, Katzmarzyk PT, Church TS, Blair SN. The Cooper Clinic Mortality Risk Index: clinical score sheet for men. *Am J Prev Med* 2005; 29: 194-203.
16. Kaplan JR, Manuck SR, Clarkson TB. The influence of heart rate on coronary artery atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 Suppl 2: S100-2.
17. Beere PA, Glasgow 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.
18. Sutton-Tyrrell K, Alcorn HG, Wolfson SK Jr, et al. Predictors of carotid stenosis in older adults with and without isolated systolic hypertension. *Stroke* 1993; 24: 355-61.
19. Perski A, Hamsten A, Lindvall K, Theorell T. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients. *Am Heart J* 1988; 116: 1369-73.
20. Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C, et al. Heart rate-dependence of arterial distensibility in vivo. *J Hypertens* 1996; 14: 897-901.
21. Sa Cunha R, Pannier B, Benetos A, et al. Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens* 1997; 15: 1423-30.
22. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cell transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 677-85.
23. Palatini P. Elevated heart rate as a predictor of increased cardiovascular morbidity. *J Hypertens Suppl* 1999; 17: S3-10.
24. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477-82.
25. Rappezi C, Manes C, Branzi A. Increased heart rate is detrimental: the peripheral-plaque theory. *Eur Heart J* 1999; (suppl H): H23-H29.
26. Hands ME, Lloyd BL, Robinson JS, et al. Prognostic significance of electrocardiographic site of infarction after correction for enzymatic size of infarction. *Circulation* 1986; 73: 885-91.
27. Aronow WS, Ahn C, Mercado AD, Epstein S. Association of average heart rate on 24-hour ambulatory electrocardiograms with incidence of new coronary events at 48-month follow-up in 1,311 patients (mean age 81 years) with heart disease and sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1175-6.
28. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart rate, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993; 70: 49-55.
29. Dyer AR, Persky V, Stamler J. 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.
30. Andrews TC, Fenton T, Toyosaki N, et al. Subsets of ambulatory myocardial ischemia based on heart rate activity. Circadian distribution and response to anti-ischemic medication. The Angina and Silent Ischemia Study Group (ASIS). *Circulation* 1993; 88: 92-100.
31. Hjalmarson A, Gilpin E, Kjekshus J, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65: 547-53.
32. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. *Circulation* 1995; 91: 1659-68.
33. Zuanetti G, Hernandez-Bernal F, Rossi A, et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction:

- the GISSI experience. *Eur Heart J* 1999; 1 (suppl H): H52-7.
34. Yamakawa H, Takeuchi M, Takaoka H, et al. Negative chronotropic effect of beta-blockade therapy reduces myocardial oxygen expenditure for nonmechanical work. *Circulation* 1996; 94: 340-5.
 35. Thackray SD, Ghosh JM, Wright GA, et al. The effect of altering heart rate on ventricular function in patients with heart failure treated with beta-blockers. *Am Heart J* 2006; 152: 9-13.
 36. Disegni E, Golbourt U, Reicher-Reiss H, et al. The SPRINT Study Group. The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1197-205.
 37. Janse MJ, Kleber AG. Electrophysiological changes and ventricular arrhythmias in the early phase of regional myocardial ischemia. *Circ Res* 1981; 49: 1069-81.
 38. Accili EA, Proenza C, Baruscotti M, DiFrancesco D. From funny current to HCN channels: 20 years of excitement. *News Physiol Sci* 2002; 17: 32-7.
 39. DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I_f current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs* 2004; 64: 1757-65.
 40. Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I_f inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817-23.
 41. Tardiff JC, Ford I, Tendera M, et al. INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I_f inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529-36.
 42. Simon L, Ghaleb B, Puybasset L, et al. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 659-66.
 43. Heusch G. Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: benefit from selective bradycardic agents. *Br J Pharmacol* 2008; 153 (8): 1589-601.
 44. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective I_f current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation* 2004; 109 (13): 1674-79.
 45. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.
 46. Fox K, Ferrari R, Tendera M, et al. BEAUTIFUL Steering Committee. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morbidity-mortality Evaluation of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL) study. *Am Heart J* 2006; 152: 860-66.
 47. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104 (13): 1477-82.
 48. Beautiful Study Group, Ferrari R, Ford I, Fox K, Steg PG, Tendera M. The BEAUTIFUL study: randomized trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction - baseline characteristics of the study population. *Cardiology* 2008; 110: 271-82.
 49. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807-16.
 50. Custodis F, Baumhake M, Schlimmer N, et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in lipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2008; 117: 2377-87.
 51. De Ferrari GM, Mazzuero A, Agnesina L, et al. Favourable effects of heart rate reduction with intravenous administration of ivabradine in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 550-55.
 52. Heusch G, Skyschally A, Gres P, et al. Improvement of regional myocardial blood flow and function and reduction of infarct size with ivabradine: protection beyond heart rate reduction. *Eur Heart J* 2008; 29(18): 2265-75.
 53. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, et al. BEAUTIFUL investigators. 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.
 54. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
 55. Banasiak W, Wilkins A, Pociupany R, Ponikowski P. Pharmacotherapy in patients with stable coronary artery disease treated on an outpatient basis in Poland. Results of the multicentre RECENT study. *Kardiol Pol* 2008; 66: 642-49.