

# Значение на сърдечната честота за възникване на исхемични епизоди при болни със сърдечна недостатъчност – резултати от проучването BEAUTIFUL

Д-р Йото Йотов,<sup>1</sup> доц. Божидар Финков,<sup>1</sup> д-р Кирил Гърков<sup>2</sup>

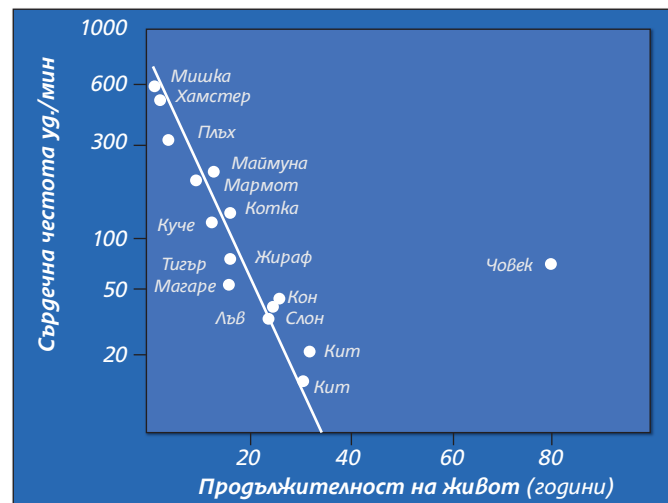
<sup>1</sup>Национални координатори за България в проучването BEAUTIFUL, <sup>2</sup>Фармацевтична компания Servier, България

Значението на сърдечната честота (СЧ) за продължителността на живота в животинския свят е било обект на емпирично наблюдение от човека в продължение на хилядолетия. Съществуват и научни наблюдения за линейната зависимост между продължителността на живот и СЧ при бозайниците (фиг. 1), като единствено изключение е човекът.<sup>1</sup> През последните 25 години се натрупаха значително количество данни за значението на СЧ за здравето на хората.<sup>2,3</sup>

В общата популация има голям брой доказателства за наличието на сигнификантна връзка между общата и сърдечно-съдовата (СС) смъртност и СЧ,<sup>4-9</sup> независимо от възрастта, като по-често е при мъжете. В наскоро публикувано изследване в Норвегия при 379 843 здрави лица на възраст 40–45 години при скринирането, които са наблюдавани средно 12,6 години, се установи линейна зависимост между смъртността и нарастването на СЧ между 60 и 100 уд./мин.<sup>10</sup> Общата смъртност нараства с 10% на всеки 10 уд./мин покачване на СЧ, като при мъжкия пол нарастването е с 14%. Има съобщения за влияние на СЧ и върху леталитета от неопластични заболявания при мъже и жени на средна възраст.<sup>9</sup>

Неблагоприятното въздействие на по-високата СЧ се наблюдава и при болни с вече доказани различни сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). При болни с остър миокарден инфаркт (ОМИ) редуцията на СЧ намалява систематично болничния и едногодишния леталитет.<sup>11,12</sup> Тези доказателства са основание СЧ в покой да бъде включена като фактор в някои уравнения за оценка на риска при болни с остър коронарен синдром (ОКС), напр. регистъра GRACE,<sup>13</sup> проучването GISSI,<sup>12</sup> програмата TIMI.<sup>14</sup> СЧ има значение за прогнозата в дългосрочен план и при болни със стабилни форми на исхемична болест на сърцето (ИБС). В голямо проучване на около 25 000 болни с хронична ИБС за период на

наблюдение средно близо 15 години СЧ  $\geq 83$  уд./мин повишава риска от обща смъртност с 32% (HR=1,32; 99% CI; 1,19–1,47) и СС леталитет с 31% (HR=1,31, 99% CI; 1,15–1,48) в сравнение с пациенти със СЧ  $\leq 62$  уд./мин. Това е независимо от останали фактори като възраст, пол, телесно тегло, помпена функция, наличие на артериална хипертония (АХ) или на захарен диабет (ЗД) и др.<sup>15</sup> Подобни наблюдения съобщават и други автори.<sup>16,17</sup> Мета-анализ<sup>18</sup> на значими клинични проучвания при болни със сърдечна недостатъчност (СН) или левокамерна дисфункция показва пряка зависимост между промяната в СЧ и леталитета (фиг. 3). В допълнителен анализ на голямото паралелно клинично изпитване COMET за оценка на ефекта на два бета-блокера при болни със СН се установява, че, независимо от приложеното беталитично лечение, наличието на СЧ над 68 уд./мин се асоциира с по-голяма смъртност – RR=1,33, 95%CI 1,15–1,54.<sup>19</sup>



Фиг. 1. Зависимост между СЧ и продължителност на живота при бозайници<sup>1</sup>

От патофизиологична гледна точка повишената СЧ е пряко свързана с повишена активност на автономната нервна система и преди всичко на симпатикосовата нервна система (СНС), което води до:<sup>2</sup>

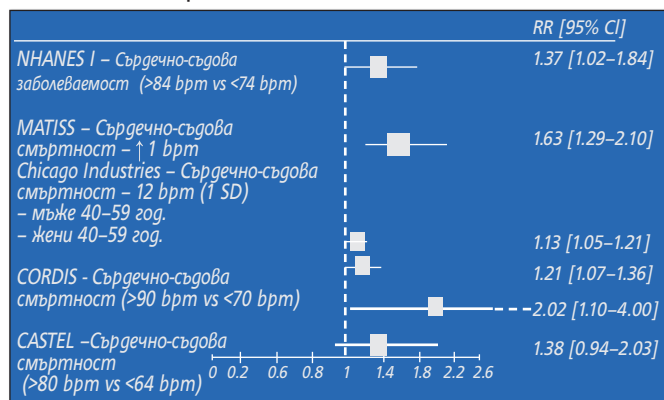
- по-изразени атеросклеротични промени в съдовете, затова аблация на синоатриалния възел намалява тежестта на атеросклеротичните изменения. В резултат на това се получава редуция на площта на лезиите в коронарните съдове;<sup>20</sup>

- СЧ >80 уд./мин е независим предсказващ фактор за руптура на атеросклеротичната плака, която води до остър коронарен синдром;<sup>21</sup>

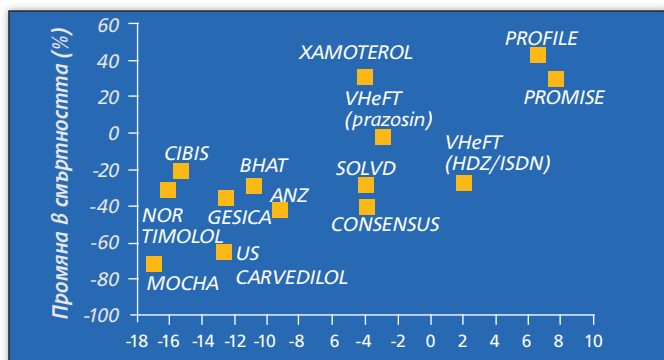
- СЧ е силно и пряко свързана с ригидността на артериалните съдове при хипертоници, независимо от възрастта и артериалното налягане.<sup>22</sup> Тя оказва директно влияние върху състоянието на съдовата стена вероятно чрез механичния пулсативен стрес и чрез включване на проинфламаторните въздействия на shear stress на течностите, което въздейства неблагоприятно на ендотелната функция;<sup>23</sup>

- по-високата СЧ е една от важните детерминанти за повишаване на кислородните нужди на миокарда, а чрез намаляване на продължителността на диастола се редуцира и подвоза на кръв по коронарните съдове. Това комплексно въздействие води до по-честа изява на миокардна исхемия при наличието на тахикардия;

- при висока СЧ е по-голяма честотата на камерните аритмии и на внезапната сърдечна смърт,<sup>24</sup> което се дължи на по-честите исхемични епизоди и на намалената вариабилност на СЧ.



Фиг. 2. Значение на пулсовата честота за смъртността в общата популация



Фиг. 3. Зависимост между СЧ и смъртност при болни със СН<sup>18</sup>

Това влияние на СЧ върху здравния статус на населението наложи включването на този хемодинамичен показател в групата на значимите прогностични фактори за развитие на ССЗ в последните препоръки за профилактиката им в Европа.<sup>25</sup>

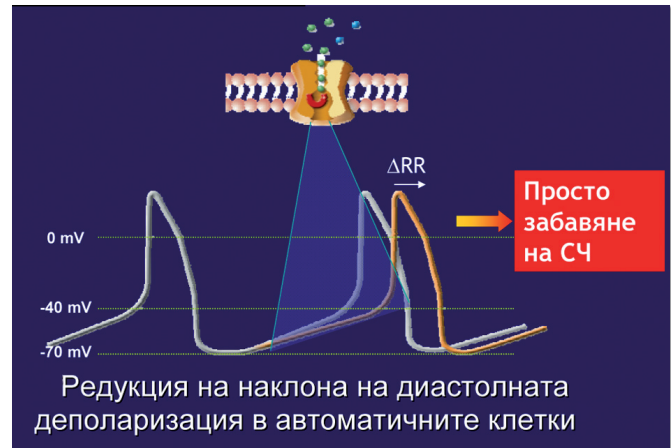
Очевидно е, че медикаментозната корекция на повишената СЧ би довела до значителни ползи както за различни групи болни със ССЗ, така и за общата популация. Доскоро две групи медикаменти се използваха за постигане на това: бета-блокери и нехидропиридинови блокери на калциевите канали. Има достатъчно доказателства, че благоприятният ефект на бета-блокерите върху преживяемостта след миокарден инфаркт и при болни със СН са до голяма степен свързани с редуцията на СЧ. Kjeskus и сътр.<sup>11</sup> анализират резултатите от 11 големи рандомизирани проучвания за ефекта на бета-блокерите при почти 17 000 болни с ОМИ. Резултатите сочат значимо намаляване на леталитет, честотата на повторен нефатален ОМИ и намаляване на големината на инфаркта при започване на лечението в рамките на 12 часа от началото на ОМИ. Корелацията между забавянето на СЧ и общата смъртност е значителна,  $r=0.6$ , и е сигнификантна. В наскоро публикуван мета-анализ на 17 рандомизирани клинични изпитвания при болни след преживян МИ (14 с бета-блокери и 3 с блокери на калциевите канали)<sup>26</sup> се потвърждава, че благоприятните ефекти на медикаментите при тази група пациенти са пропорционално зависими от редуцията на изходната СЧ. За всеки 10 уд./мин намаляване на СЧ общата смъртност намалява с 20% ( $p=0,008$ ), СС леталитет с 30% ( $p<0,001$ ), внезапната сърдечна смърт с 39% ( $p=0,015$ ) и нефаталния МИ с 21% ( $p=0,024$ ). Чрез намаляване на СЧ споменатите медикаменти влияят благоприятно и на признаците на миокардна исхемия както в покой, така и по време на натоварване, като увеличават времето до възникване на исхемия при тест с физическо обременяване.<sup>27</sup>

Разбира се, горепосочените фармакологични агенти за редуция на СЧ имат и своите недостатъци. Преди всичко, не всички пациенти достигат таргетните стойности на СЧ, за които са доказателствата за ефект върху смъртността и качеството на живот. В проучването на Европейското гружествие по кардиология върху стабилната ангина пекторис около една четвърт от болните, които приемат редовно бета-блокери, имат СЧ  $\geq 77$  уд./мин.<sup>28</sup> Освен това, поради наличието на множество странични явления, относителният дял на преустановилите лечението с бета-блокери е много по-голям, отколкото например с АСЕ-инхибитори и аспириин.

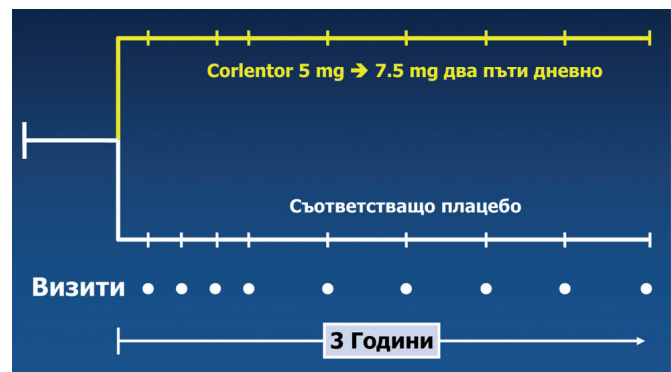
Поради нерешените предизвикателства в лечението на болните с ИБС се наложи търсенето на нови фармакологични агенти за намаляване на СЧ. В тази посока противоречиви са данните за приложението на омега-3 мастни киселини от рибни продукти. През последното десетилетие в медицинската практика

се появи нов медикамент, който единствено повлиява СЧ без груги хемодинамични ефекти – Ivabradine (Corlentor). Този препарат представлява селективен блокер на  $I_f$ -каналите, чиято плътност е най-голяма по повърхността на клетките в сино-атриалния възел.  $I_f$ -каналите са смесени  $Na^+$ - $K^+$ -канални, които са описани за първи път преди 30 години<sup>29</sup> и са отговорни за възникването на акционния потенциал по време на спонтанната диастолна деполяризация в сърдечните клетки. Ivabradine (Corlentor) забавя СЧ чрез намаляване на скоростта на диастолна деполяризация (фиг. 4), тоест той намалява селективно наклона на  $I_f$ -йонния ток през мембраната на клетките.<sup>30</sup> В резултат се получава просто забавяне на СЧ. Поради селективността на инхибиция на йонния поток, Ivabradine (Corlentor) не повлиява груги йонни потоци и не блокира груги канали, като по този начин не повлиява провеждането в атриовентрикуларния възел, реполяризацията, както и не влияе на контрактилитета. В клинични електрофизиологични проучвания Ivabradine (Corlentor) не е показал ефект върху атриовентрикуларното или интравентрикуларното проводно време или коригирания QT-интервал. Забавянето на СЧ е дозозависимо и е позначимо при по-висока изходна СЧ – при СЧ=100 уд./мин редуцията е средно с 35%, докато при 60 уд./мин е само с 5%. Анализът на редуцията на сърдечната честота с дози до 20 mg два пъти дневно показва тенденция към плато-ефект, който отговаря на намален риск от тежка брадикардия под 40 уд./мин. При обичайните препоръчвани дози понижението на сърдечната честота е приблизително 10 уд./мин в покой и при физическо усилие. Това води до намаляване на сърдечната работа и консумацията на кислород от миокарда.

Антиангинозната и антиисхемичната ефикасност на Ivabradine (Corlentor) е проверена в редица клинични изпитвания при над 5000 болни със стабилна ангина пекторис спрямо плацебо и спрямо груги доказани антиангинозни фармакологични средства. Ivabradine (Corlentor) намалява СЧ в покой с 3–13 уд./мин и след физическо усилие с 4–12 уд./мин<sup>31</sup> както по време на върховото си действие (4 часа след приема на дозата), така и в най-ниската точка на ефективността си (12 часа след последния прием). Друго проучване на антиангинозния ефект на Ivabradine (Corlentor), в доза 7,5 mg двукратно дневно, спрямо бета-блокera атенолол, 100 mg дневно, за 4 месеца при 939 болни със стабилна ИБС не показва съществени различия в намаляване на СЧ в покой – 14,3 срещу 15,6 уд./мин.<sup>32</sup> При тест с физическо обременяване двата медикамента са имали сходно действие по отношение на качеството на живот и на функционалните показатели, но Ivabradine (Corlentor) е показал по-голямо подобрене във физическия капацитет за 1 уд./мин снижение на СЧ, отколкото atenolol – 10,1 сек спрямо 5,6 сек. В това проучване дозозависимо снижение на СЧ средно с 10 уд./мин и 15 уд./мин води до клинично подобрене с 50–70%. Липса на разлика в



Фиг. 4. Селективната инхибиция на  $I_f$ -каналите чрез приложение на Ivabradine (Corlentor) в клетките на синусовия възел води до намаляване на скоростта на диастолната деполяризация и до просто забавяне на СЧ<sup>30</sup>



Фиг. 5. Дизайн на проучването BEAUTIFUL

показателите за физическа активност и за исхемия се наблюдава и при сравнение на Ivabradine (Corlentor) с amodipine 10 mg дневно. Инхибиторът на  $I_f$ -каналите намалява значително повече СЧ в покой, както и двойното произведение пулс/систолично артериално налягане, отколкото блокera на калциевите канали.<sup>33</sup> Дълготрайното приложение на Ivabradine (Corlentor) в продължение на 12 месеца запазва благоприятното влияние на медикамента върху исхемичните прояви.<sup>34</sup> Ivabradine (Corlentor) в доза 7,5 mg двукратно дневно намалява СЧ средно с 9–12 уд./мин и редуцира броя на исхемичните атаки с 52%. Всички тези доказателства дават основание на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) да одобри приложението на Ivabradine (Corlentor) за лечение на стабилна ИБС през 2005 г., а в последните препоръки за лечение на стабилната ангина пекторис на Европейското дружество по кардиология той фигурира като допълнително антиангинозно средство.<sup>35</sup>

За разлика от бета-блокera и блокera на калциевите канали от недихидропиридинов тип, Ivabradine (Corlentor) е лишен от отрицателен инотропен ефект и не влошава левокамерната помпена функция и релаксация. Той дори подобрява регионалната функция чрез намаляване на постсистоличното задебеляване на стената на лявата камера, което е израз на сегментната



дисфункция в резултат на миокардна исхемия.<sup>36</sup> В малки студии при болни с ИБС и намалена помпена функция се установява или липса на промяна в помпените индекси на лявата камера,<sup>37</sup> или благоприятна динамика в левокамерната геометрия с намаляване на обемите. Ефектът е толкова по-голям, колкото изходно по-силно потисната е левокамерната функция.<sup>38</sup> Така хипотезата за благоприятния ефект на Ivabradine (Corlentor) при болни с исхемична кардиомиопатия трябваше да се докаже в по-мощни проучвания.

## Проектът BEAUTIFUL

През декември 2004 г. бе иницирано многоцентровото, рандомизирано, двойно слъпо, плацебо-контролирано проучване на ефекта на Ivabradine върху смъртността и заболяемостта при болни с хронична стабилна ИБС и потисната левокамерна помпена функция BEAUTIFUL (Morbidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction). Тази мащабна програма включва само за 2 години общо 10 917 болни от 781 центъра в 33 страни на 4 континента. Участието на България също е представително – общо са рандомизирани 578 пациенти в 19 центъра с над 100 изследователи, което съставлява общо 5,3% от всичко болни по света.

Протоколът на самото проучване е представен на фиг. 5.<sup>39</sup> Общата продължителност на проследяване е между 1 и 3 години, средно 19 месеца. Основна крайна цел е да се докаже предимството на Ivabradine (Corlentor) пред плацебо за намаляване на СС смъртност и на броя на хоспитализациите по повод на ОМИ или новопоявила се или влошена СН при болни с доказана хронична ИБС и левокамерна (ЛК) дисфункция. Като обособена подгрупа още в дизайна е заложено да се проследи ефектът на медикамента и при болни със СЧ  $\geq 70$  уд./мин. Вторични крайни цели за проследяване са:

- Всеки един от първичните изходи;
- комбиниран изход – хоспитализация по повод на ОКС, СН или коронарна реваскуларизация;
- обща смъртност;
- леталитет от ИБС.

Най-накрая изследователите тестват хипотезата как Ivabradine (Corlentor) повлиява възникването на ЗД или на метаболитен синдром (МС), както и влиянието му върху ЛК фракция на изтласкване (ФИ), фракция на скъсяване (ФС) и теледиастолни размери на ЛК.

Подходящи за участие са били всички мъже или жени на възраст  $>55$  години, ако не са диабетици, и  $>18$  години при наличие на ЗД, които имат документирана ИБС, поддържат синусов ритъм със СЧ  $\geq 60$  уд./мин. Болните трябва да имат и доказана ЛК систолна дисфункция с ФИ  $<40\%$  и теледиастолен размер на ЛК над 56 мм, били са клинично стабилни по отношение на ангина пекторис и СН през последните 3 месеца и нямат промяна в терапията през последния месец преди рандомизаци-

ята.<sup>37</sup> След оценка на включващите критерии болните се проследяват средно за две седмици (7–30 дни) за стабилността на състоянието им и, ако нямат изключващи критерии, се рандомизират в две рамена – на активна субстанция Ivabradine (Corlentor) 2 пъти по 5 mg или плацебо. На първата проследяваща визита след 2 седмици дозата на Ivabradine (Corlentor) се променя според СЧ на 2 пъти по 7,5 mg, не се променя или окончателно се спира. Последващите проследяващи визити са на 1, 3, 6 и на всеки 6 месеца след това.

BEAUTIFUL има две подпроучвания. В едното участват 840 болни от основното проучване за оценка на ефекта на изследвания медикамент върху СЧ и ритъмни нарушения чрез Холтерово ЕКГ мониториране. Другото е за оценка на промяната в ЛК функция посредством ехокардиография и клиничното повлияване на проявите на СН чрез изследване на NT-proBNP, в което са включени 580 болни.

Основните характеристики на болните в проучването BEAUTIFUL са посочени в табл. 1.<sup>40</sup> Мнозинството болни (77%) са били в I и II функционален клас по NYHA, а средната фракция на скъсяване е била  $18,4 \pm 6,1\%$ . Миокарден инфаркт са преживели 88% от болните, средно преди 6,1 години. Средна продължителност от диагностицирането на ИБС е била 8,2 години, а от откриването на ЛК систолна дисфункция са преминали средно 3,3 години. АХ се намира при 70% от болните, ЗД при 37% и МС при 40%. Сравнително малък е броят на активните пушачи – само 15%, а преживян мозъчен инсулт имат 18%. СН на болните в проучването BEAUTIFUL е много добре лекувана според последните препоръки на професионалните кардиологични дружества и организации. Бета-блокери получават 87% от болните, но прилаганите дози са субоптимални – само около половината от тях са достигнали 50% от препоръчаните в ръководствата дози. Блокери на ренин-ангиотензин-алдостерон системата са приемали 90% от участниците, статини – 74%, аспирин – 87%. Диуретици са назначавани в 55% от случаите, алдосте-

	Плацебо	Ivabradine (Corlentor)	Всички
Брой	5438	5479	10917
Възраст, години	65,0 (8,4)	65,3 (8,5)	65,2 (8,5)
Мъже, %	83	83	83
Систолно АН, mmHg	127,9 (15,5)	128,1 (15,8)	128,0 (15,6)
Диастолно АН, mmHg	77,5 (9,2)	77,4 (9,3)	77,5 (9,3)
СЧ в покой, уд./мин	71,6 (9,9)	71,5 (9,8)	71,6 (9,9)
ЛКФИ, %	32,3 (5,5)	32,4 (5,5)	32,4 (5,5)

Табл. 1. Изходни данни на болните, включени в проучването BEAUTIFUL

ронови антагонисти – във 27%, а калциеви антагонисти – в 12%, но този относителен дял нараства на 23% при болните, които не могат да приемат бета-блокери. Нитратите са сравнително слабо представени – само в 43% от всички болни. Според един показател за придържане към ръководствата за терапия на ССЗ, който отчита приемането на отделните групи превантивни медикаменти за смъртността, средният индекс за проучването е 3,4 при максимален 4, като за България той е също над 3. Това показва, че болните в проучването са лекувани според правилата на добрата медицинска практика, която е по-добра от всички предишни провеждани клинични изпитвания при болни със СН.

Основните резултати от проучването BEAUTIFUL бяха съобщени на Европейския конгрес по кардиология в Мюнхен, Германия, в края на август на 2008 г. и едновременно с това публикувани. Те могат да бъдат разделени на две групи:

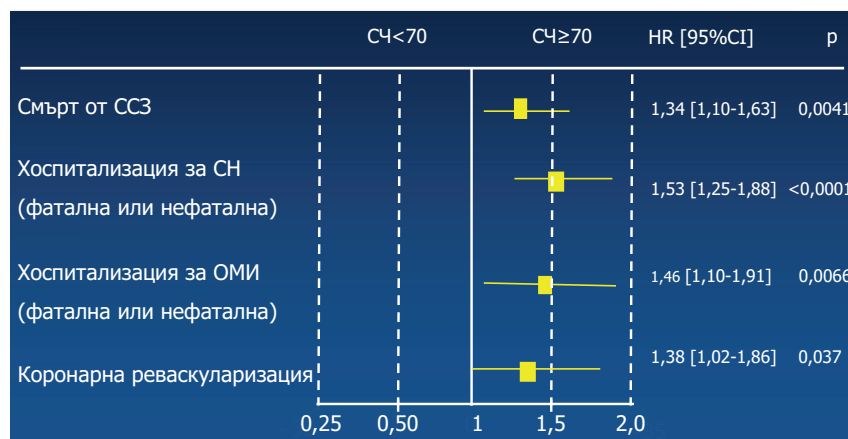
### Значение на СЧ като прогностичен фактор

Тази мащабна клинична студия върху над 10 000 болни с ИБС и ЛК дисфункция потвърди резултатите от предходни епидемиологични проучвания за значението на СЧ като прогностичен фактор.<sup>41</sup> В плацебо-групата с над 5000 болни са определени ефектите на по-високата СЧ върху редица прогностични показатели след наблюдение средно от 19 месеца. Групата с по-висока честота  $\geq 70$  уд./мин (средно  $79,2 \pm 8,7$  уд./мин), която представлява медиана на изходната СЧ в цялата популация болни, е в по-млада възраст, с по-високо АН, с пониска ФИ и по-често са в III функционален клас по NYHA, отколкото тези със СЧ  $< 70$  уд./мин (средна СЧ  $64,1 \pm 2,8$ ). В подгрупата болни със СЧ  $\geq 70$  уд./мин повече са случаите на смърт от ССЗ, повече хоспитализации за СН и МИ, както и по-чести реваскуларизационни процедури (фиг. 6). Честотата на инцидентите нараства почти линейно с покачване на СЧ, като за всеки 5 уд./мин по-висока СЧ релативният риск за СС смърт нараства с 8% ( $p=0,0005$ ), за хоспитализация за СН с 16% ( $p<0,0001$ ), за

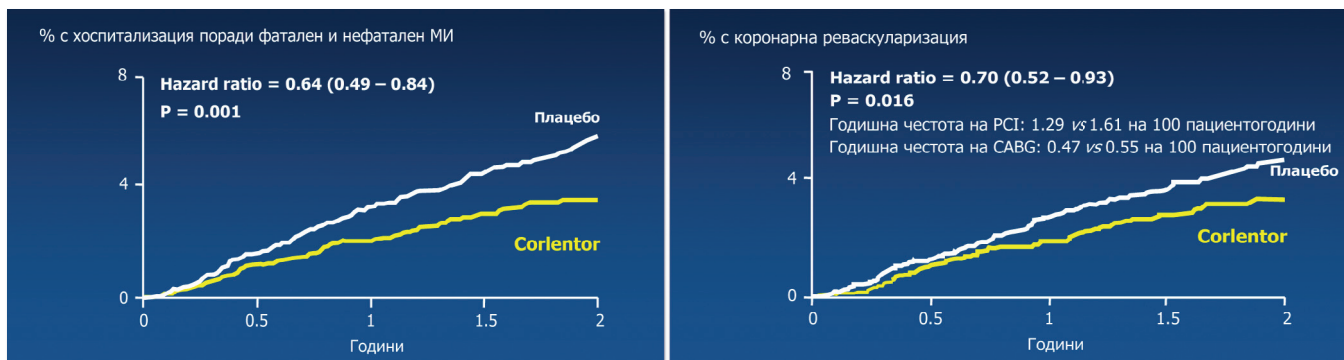
ОМИ със 7% ( $p=0,052$ ) и за сърдечна реваскуларизация с 8% ( $p=0,034$ ). Рискът от хоспитализация за СН е по-изразен в групата със СЧ  $\geq 70$  уд./мин през първите 9 месеца проследяване, когато нараства с 86% ( $p<0,0001$ ) и постепенно спада до незначителен след 18 месеца наблюдение. Останалите крайни резултати не показват подобна диспропорционалност във времето. СЧ над 65 уд./мин се асоциира с линейно покачване на риска от краен изход, свързан със СН, за всеки 5 уд./мин по-висока СЧ, докато при коронарните инциденти не се наблюдава подобен възходящ градиент, независимо от посочената дихотомна разлика при СЧ  $\geq 70$  уд./мин.

### Влияние на Ivabradine (Corlentor) върху сърдечно-съдовите инциденти

Прицелната дневна доза 15 mg Ivabradine (Corlentor) е била достигната в 63%.<sup>42</sup> Медикаментът ефективно понижава СЧ, като разликата в пулса между активно лекуваните и плацебо е 7,2 уд./мин след 6-месечно лечение, 6,4 уд./мин след 12 месеца, 6 уд./мин след 18 месеца и 5,6 уд./мин след 24 месеца. В групата с изходна СЧ  $\geq 70$  уд./мин снижението е още по-значимо, съответно с 9,0; 7,9; 7,5 и 6,9 уд./мин. Общо 1676 болни, 844 (15,4%) в групата с Ivabradine (Corlentor) и 832 (15,3%) на плацебо, са имали първичен краен изход за проучването (HR=1,00, 95% CI; 0,91–1,1;  $p=0,94$ ). Общата смъртност е по 10% и при получавалите Ivabradine (Corlentor), и при плацебо-групата – HR=1,04; 95% CI; 0,92–1,16; ( $p=0,55$ ). Подобен е ефектът на Ivabradine (Corlentor) във всички предефинирани подгрупи, с изключение на тази със СЧ  $\geq 70$  уд./мин. В групата с повишена СЧ 463 болни (17%) в групата с Ivabradine (Corlentor) и 498 (19%) в плацебо-групата имат инцидент, който се явява крайна първична цел на проучването, което е с 9% по-малко (HR=0,91, 95% CI 0,81–1,04,  $p=0,17$ ). Липсва разлика между двете групи и по отношение на обща и СС смъртност, както и за свързани със СН инциденти. Ivabradine (Corlentor) обаче сигнификантно намалява риска от коронарни инциденти – с 36% по-малко фатални и нефатални ОМИ, с 30 % по-малко реваскуларизационни процедури (фиг. 7) и с 22% по-малко случая на НАП ( $p=0,023$ ). Това е валидно



Фиг. 6. Влияние на СЧ върху СС смъртност, хоспитализация за СН и ОМИ и коронарна реваскуларизация



Фиг. 7. Влияние на Ivabradine (Corlentor) върху коронарните инциденти в подгрупата със СЧ  $\geq 70$  уд./мин

независимо от лечението с бета-блокери. Тези резултати показват, че лечението с Ivabradine (Corlentor) е изключително икономически ефективно за превенция на коронарни инциденти при болни с ИБС, СЧ  $\geq 70$  уд./мин и смутена ЛК помпена функция – необходимо е да се лекуват само 56 болни с Ivabradine (Corlentor) за 18 месеца, за да се предотврати 1 миокарден инфаркт, и 83 болни за превенция на 1 процедура за коронарна реваскуларизация.

## Заклучение

- Проучването BEAUTIFUL е мащабен проект за изясняване на ролята на новия брадикарден медикамент Ivabradine (Corlentor), селективен блокер на  $I_f$ -каналите, за вторична профилактика на болни с доказана ИБС и понижена ЛК помпена функция.

- То потвърди значението на високата СЧ за възникване на неблагоприятен изход при тази група болни, както за обща и за СС смъртност, така и за нефатални СС инциденти.

- Ivabradine (Corlentor) е с доказана антиангинозна и антиисхемична ефективност при всяка предшествваща терапия, включително бета-блокери, като ползите, наблюдавани в BEAUTIFUL, са валидни за всички профили коронарно болни пациенти (повече от 50% са със СЧ  $\geq 70$  уд./мин).

- При пациенти със СЧ  $\geq 70$  уд./мин Ivabradine (Corlentor) намалява значимо комплексната исхемична цел – фатален и нефатален миокарден инфаркт и коронарна реваскуларизация.

- Лечението с Ivabradine (Corlentor) на болни със стабилна ИБС за вторична профилактика е икономически изгодно и е съпоставимо с останалите медикаменти, използвани за тази цел, като статини, АСЕ-инхибитори и др.

## Книгопис

1. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(4):1104–1106.
2. Fox K, JS Borer, AJ Camm, N Danchin, R Ferrari, JL Lopez Sendon, PG Steg, JC Tardif, L Tavazzi, M Tendera, for the Heart Rate Working Group. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:823–830.
3. Palatini P, Julius S. Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26:637–644

4. Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J* 1991; 121:172–177.
5. Seccareccia F, Pannozzo F, Dima F, Minoprio A, Menditto A, Lo Noce C, Giampaoli S. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS project. *Am J Public Health* 2001; 91:1258–1263.
6. Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, Froom P. 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(2):116–124.
7. Casiglia E, Spolaore P, Mormino P, Maschio O, Colangeli G, Ceglie L, Maggiolo G, Tittoto L, Pasinato A, Ambrosio GB. The CASTEL project (CArdiovascular STudy in the ELderly): protocol, study design, and preliminary results of the initial survey. *Cardiologia* 1991; 36(7):569–576.
8. Jouven X, Empana J-P, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005; 352:1951–1958.
9. Greenland P, Daviglius ML, Dyer AR, Liu K, Huang C-F, Goldberger JJ, Stamler J. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol* 1999; 149:853–862.
10. Tverdal A, Hjellvik V, Selmer R. Heart rate and mortality from cardiovascular causes: a 12 year follow-up study of 379 843 men and women aged 40–45 years. *Eur Heart J* 2008; 29(22):2772–2781.
11. 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-49F.
12. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, Chieffo C, Di Castelnuovo A, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Marfisi RM, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Vaglusso F on behalf of GISSI-Prevenzione Investigators. 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; 22:2085–2103.
13. Eagle KA, Lim M J, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA; for the GRACE Investigators. 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; 291:2727–2733.
14. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E. 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(17):2031–2037
15. Diaz A, Bourassa MG, Guertin M-C, Tardif J-C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26:967–974.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.