

Andraž Cerar¹, Matjaž Bunc²

Povišana srčna frekvenca v mirovanju: dejavnik tveganja za srčnožilne zaplete

Elevated Resting Heart Rate: a Risk Factor for Cardiovascular Events

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: povišana srčna frekvenca v mirovanju, tveganje za srčnožilne zaplete, zniževanje srčne frekvence

Kljub velikanskemu napredku v zdravljenju ishemične bolezni srca z zdravili in invazivnimi posegi v zadnjih 30 letih ta še vedno ostaja poglavitni vzrok umrljivosti in obolevnosti v razvitih državah. Povišana srčna frekvenca v mirovanju je znan in lahko določljiv dejavnik tveganja, kljub vsemu pa njenemu zniževanju posvečamo premalo pozornosti. Srčno frekvenco določa hitrost presnove, odvisna je od ritmovnih celic v sinoatrijskem vozlu. Nanjo vplivata simpatično in parasimpatično živčevje, in sicer s spremembami membranskih potencialov na ritmovnih celicah preko ionskih kanalčkov (med katere uvrščamo tudi novo odkrite kanalčke *f*). Povišana srčna frekvenca v mirovanju lahko kaže na nepravilno delovanje avtonomnega živčevja. Neugodni posledici povišane srčne frekvence sta skrajšanje časa diastole in povečana poraba kisika v srčni mišici, kar vodi v zgodnejši nastanek srčnožilnih zapletov. Več epidemioloških študij kaže na neposredno povezavo med povišano srčno frekvenco, umrljivostjo in obolevnostjo zaradi srčnožilnih bolezni tako pri zdravih posameznikih kakor pri bolnikih po miokardnem infarktu in s srčnim popuščanjem. Tarčna srčna frekvenca v mirovanju pri bolnikih je odvisna od črpalne sposobnosti srca; pri tistih s pomembno znižanim iztisnim deležem levega prekata mora biti srčna frekvenca nekoliko višja, saj nastopa kot kompenzatorni mehanizem pri ohranjanju zadostnega minutnega volumna. Zniževanje srčne frekvence je mogoče s spremembo načina življenja in z zdravili. To so blokatorji adrenergičnih receptorjev beta, antagonisti kalcijevih kanalčkov z delovanjem na prevodni sistem srca, digoksin; najnovejše zdravilo na tem področju pa je ivabradin, ki selektivno in specifično zavira kanalčke *f* v ritmovnih celicah sinoatrijskega vozla.

ABSTRACT

KEY WORDS: elevated resting heart rate, cardiovascular risk factor, lowering the heart rate

Despite profound advances in the treatment of ischemic heart disease with medications or invasive procedures during the past 30 years, ischemic heart disease remains the main cause of mortality and morbidity in developed countries. Elevated resting heart rate is a well-known and easily measured risk factor, but too little attention is paid to decreasing it. A person's heart rate depends on the metabolic rate and is defined by pacemaker cells in the sinoatrial node. Both the sympathetic and parasympathetic nervous systems exert control on it through changes in the membrane potential across the ion channels (which also include the newly discovered *f* channels). An elevated resting heart rate can result from irregular functioning of the autonomic nervous system. Its unfavourable consequences include shortening

¹ Andraž Cerar, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; andraz.cerar@siol.net

² Prof. dr. Matjaž Bunc, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

of the diastolic time and elevated oxygen consumption in the myocardium, which in turn lead to an earlier occurrence of cardiovascular events. Several epidemiological studies have demonstrated that there is an association between elevated heart rate and cardiovascular mortality and morbidity in healthy subjects, as well as in patients with previous myocardial infarctions and heart failure. The target values of resting heart rate depend on the presence of heart failure. Patients with a significantly lowered left ventricular ejection fraction need higher heart rates, as these work as compensatory mechanisms for maintaining sufficient cardiac output. Lowering the heart rate can be done by changing one's life-style, as well as with medical treatment, i.e. by administering adrenergic beta blockers, calcium channel antagonists which act on the cardiac electrical conduction system, digoxin, and the newest drug available in this field called ivabradin, which selectively and specifically inhibits *f* channels in sinoatrial pacemaker cells.

UVOD

V zadnjih 30 letih smo priča napredku v zdravljenju ishemične bolezni srca (IBS), saj je na voljo vedno več možnosti zdravljenja z zdravili in tudi z invazivnimi posegi. Statistika Ameriškega združenja za kardiologijo (angl. *American Heart Association*, AHA) kaže znižanje smrtnosti tovrstnih bolnikov za skoraj tretjino. Vseeno pa IBS ostaja poglaviti vzrok umrljivosti in obolevnosti v razvitih državah ter predstavlja zelo visoko ekonomsko breme (kar ena od petih smrti ima vzrok v IBS) (1).

Pri zdravljenju IBS se opiramo na spoznana vrste raziskav, s katerimi so dokazali neposredno povezavo med različnimi dejavniki tveganja (povišanim krvnim tlakom, srčno frekvenco, hiperlipidemijo, sladkorno boleznijo, itd.) ter boleznimi srca in ožilja. Večina bolnikov z IBS prejema z raziskavami podprta zdravila. V primarnem preprečevanju so to antiagregacijska zdravila (najpogosteje aspirin v nizkih odmerkih), zdravila za zniževanje vrednosti maščob v krvi (predvsem statini), zaviralci angiotenzinske konvertaze in trimetazidin. K sekundarnemu preprečevanju IBS pa poleg že predhodno omenjenih skupin zdravil sodijo še blokatorji adrenergičnih receptorjev beta (2, 3).

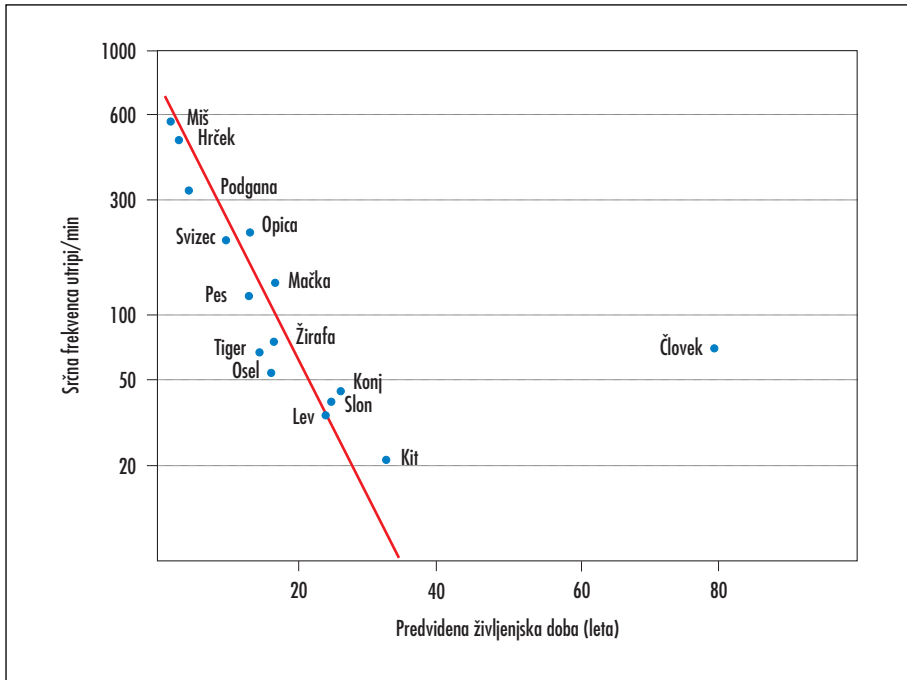
Za nadaljnji napredek v zdravljenju IBS in dvigovanje kakovosti življenja že obolelih je potrebno nenehno iskanje novih poti. Srčna frekvenca je eden od dobro poznanih dejavnikov tveganja: epidemiološke študije kažejo, da je nižja srčna frekvenca povezana z znižano celokupno in srčnožilno umrljivostjo. Do

sedaj so bili poznani učinki zniževanja srčne frekvence predvsem v sekundarnem preprečevanju IBS. Po miokardnem infarktu namreč vsako znižanje srčne frekvence za 10 utripov/minuto zmanjša umrljivost kar za 30 %. Kljub znanim dejstvom pa v vsakodnevni praksi zniževanju srčne frekvence pogosto posvečamo premalo pozornosti – podatki kažejo, da je povprečna srčna frekvenca pri bolnikih z ishemično boleznijo srca še vedno previsoka, nad 70 utripov/minuto (4–12).

SRČNA FREKVENCA

Na srčno frekvenco (SF) vpliva hitrost presnove. Če upoštevamo vpliv preproste povezave med SF in bazalno presnovo, lahko pojasnimo fiziološke vrednosti SF pri različnih živalskih vrstah (slika 1). Manjše toplokrvne živali imajo višje razmerje med telesno površino (od katere je odvisna izguba toplote) in telesno težo (ki je povezana z nastajanjem toplote). Za vzdrževanje toplote (termoregulacijo) zato potrebujejo hitrejšo presnovo, kar vodi do višje SF v mirovanju. Število srčnih utripov je v življenju živali stalno ne glede na telesno velikost ali SF, in sicer znaša okrog 7×10^6 utripov (13, 14).

SF pri odraslih zdravih ljudeh znaša med 50 in 75 utripov/minuto, odvisno od starosti, spola in načina življenja. Odvisna je od delovanja srčnih ritmovnih celic v sinusnem vozlu, na katere vpliva avtonomni živčni sistem preko parasimpatičnega in simpatičnega živčnega sistema.



Slika 1. Povezava med srčno frekvenco in predvideno življenjsko dobo (13).

Na SF vplivajo številni fiziološki in patofiziološki dejavniki (15):

- nespremenljivi dejavniki: spol (ženske imajo nekoliko višjo SF kot moški) in starost (SF s starostjo pada, dokler se ne pojavijo dejavniki tveganja, ki zahtevajo višjo SF v mirovanju),
- spremenljivi fiziološki dejavniki: cirkadiani ritem, telesni položaj, psihični/fizični stres, arterijska hipertenzija in
- življenjski slog: treniranost, debelost, kajenje, alkohol, kronični stres, itd.

Pomemben histo-anatomsko-fiziološki substrat, preko katerega različni dejavniki vplivajo na SF, je sinoatrijski voz. Sinoatrijski miociti (ritmovne celice srca), ki sestavljajo sinoatrijski voz, imajo sposobnost počasne spontane depolarizacije, ki vodi do praga za nov akcijski potencial. Električna aktivnost sinoatrijskega vozla se prenaša po prevodnem sistemu v srčno mišico in sproža krčenje miocitov. Ritmična električna aktivnost sinoatrijskega vozla je pogojena s prevodnimi lastnostmi različnih ionskih kanalčkov (K^+ , Ca^{2+} , Na^+/Ca^{2+}). Pred kratkim je bil odkrit kanalček

Na^+/K^+ , ki vpliva le na hitrost spontane depolarizacije ritmovnih celic. Zaradi nenavadnih lastnosti v primerjavi z drugimi poznanimi kanalčki v času odkritja so ga poimenovali kanalček *f* (*f* kot *funny*, angl. smešen). Njegova glavna lastnost je spreminjanje naklona spontane depolarizacije glede na simpatično ali parasimpatično aktivnost. Prva odprtost kanalčka povečuje in s tem dviguje frekvenco akcijskih potencialov (preko povečanja naklona spontane depolarizacije), druga pa z zapiranjem kanalčka frekvenco znižuje (16). Odkritje selektivnega zaviralca aktivnosti kanalčkov *f* omogoča vplivanje na SF tudi pri bolnikih z IBS. Vpliv zaviranja kanalčkov *f* je odvisen od trenutne frekvence srca in je večji pri višjih frekvencah, pri frekvencah pod 60 utripov/minuto pa ga skorajda ni (16).

Neugodni posledici povišane SF sta skrajšanje časa diastole in povečana poraba kisika v srčni mišici (5):

- z višanjem SF se skrajšujeta čas sistole in diastole srca, relativno se bolj skrajša diastola, posledično se zmanjša tudi čas pretoka krvi skozi venčne (koronarne) žile in

- ob povečani simpatični aktivnosti se poleg povišane SF poveča tudi krčljivost miocitov, s čimer se poveča poraba kisika.

SF je torej pomemben dejavnik, ki vpliva na presnovne potrebe srčne mišice po kisiku, hkrati pa z vplivom na pretok krvi skozi srčno mišico dodatno vpliva na oskrbo le-te s kisikom. Pri bolnikih s pomembnimi zožitvami venčnih arterij povečanje SF pogosto vodi v ishemijo srčne mišice in z njo povezane ishemične dogodke – tiščočo bolečino za prsnico, aritmije in občutek težke sape (5, 17).

Vpliv zniževanja srčne frekvence na preživetje

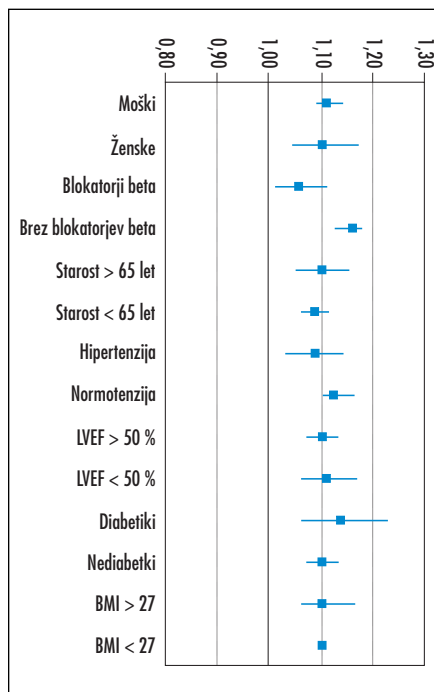
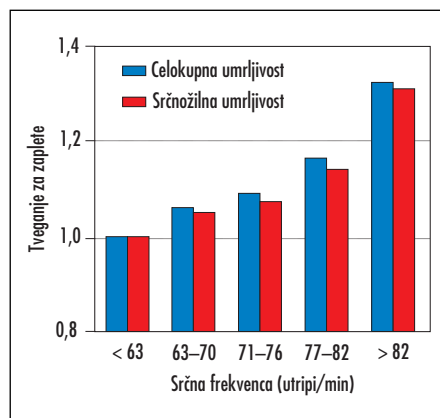
Srčna frekvenca pri normalni srčni funkciji

Več dlje trajajočih epidemioloških in kliničnih raziskav je pokazalo neposredno povezanost med povišano SF in srčnožilno obolevnost-

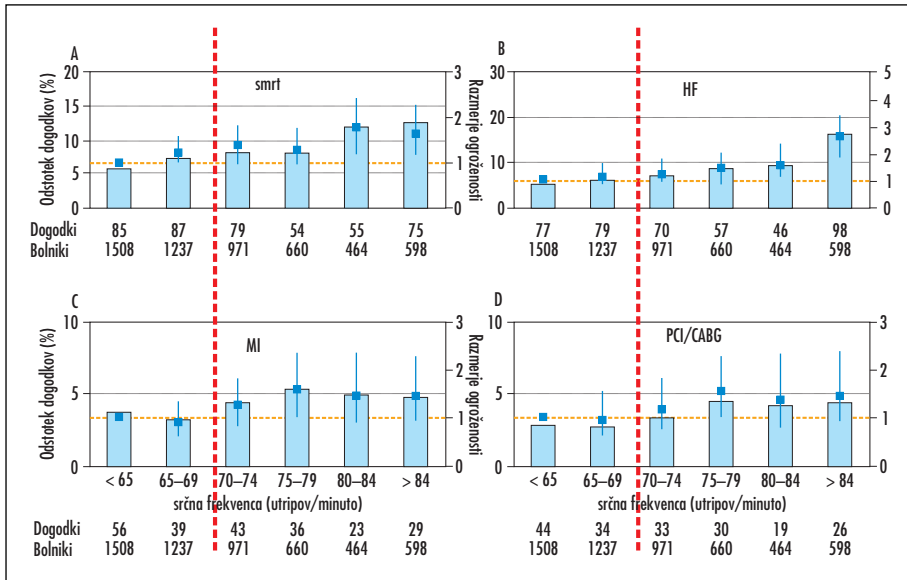
jo ter umrljivostjo že pri splošni populaciji oziroma tisti z arterijsko hipertenzijo.

Framinghamska študija, v katero je bilo vključenih več kot 5000 prostovoljcev, je pokazala povečano umrljivost pri osebah z višjo SF, posebno pri osebah, starejših od 65 let (6). Jouven s sod. je leta 2005 opravil raziskavo na skoraj 6000 zdravih preiskovancih srednjih let in ugotovil, da je tveganje nenadne srčne smrti zaradi akutnega miokardnega infarkta pri SF nad 75 utripov/minuto kar 3,92-krat višja kakor pri preiskovancih s SF pod 75 utripov/minuto (18).

Pri bolnikih, ki imajo že znano koronarno arterijsko bolezen (KAB), so študije pokazale, da je povišana SF sama po sebi dejavnik tveganja za ishemične koronarne dogodke, srčnožilno umrljivost in nenadno srčno smrt. V raziskavi CASS (angl. *Coronary Artery Surgery Study*) v katero so vključili skoraj 25.000 bolnikov z dokazano KAB v obdobju približno 15 let, so dokazali neposredno



Slika 2. Skupna in srčnožilna umrljivost v odvisnosti od srčne frekvence pri vseh bolnikih (levo). Pregled po podskupinah (desno) kaže, da to drži ne glede na druge dejavnike (upoštevajoč povečanje umrljivosti za vsako povečanje srčne frekvence za 1 standardno deviacijo – 12,4 utripa/min) (18). BMI – indeks telesne mase (angl. *body mass index*, BMI), LVEF – iztisni delež levega prekata (angl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF).



Slika 3. Pojavnost dogodkov in razmerje ogroženosti (angl. hazard ratio) v odvisnosti od srčne frekvence. CABG – aortokoronarni žilni obvod, HF – srčno popuščanje, MI – miokardni infarkt, PCI – perkutani koronarni poseg (19).

povezavo SF v mirovanju s srčnožilno umrljivostjo. Bolniki s frekvenco nad 83 utripov/minuto so imeli kar 32 % višje tveganje za zaplete kakor tisti s frekvenco pod 63 utripov/minuto (slika 2). Dodatne analize podskupin so celo dokazale, da to drži ne glede na pridružene bolezni, spol, telesno težo ali celo uporabo blokatorjev beta (19).

Pri bolnikih z IBS z normalno funkcijo levega prekata naj tako povprečna SF v mirovanju ne bi bila nad 60 utripov/minuto (3).

Srčna frekvenca pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem se sčasoma iztisni delež srca znižuje, kar vodi do znižanja utripnega volumna. Da bi periferna tkiva vseeno prejela potrebno količino oksigenirane krvi, se mora vzdrževati zadosten srčni minutni volumen, zato se v akutnem obdobju kompenzatorno poviša SF. Bolnika s stabilnim srčnim popuščanjem pa na dolgi rok povišana SF srca, ki že tako težje zagotavlja zadosten pretok skozi tkiva, še bolj obremeni. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem ima SF pod 70 utripov/minuto negativno napovedno vrednost za preživetje (8, 9, 20).

Izsledki študije BEAUTIFUL so pokazali, da je pri bolnikih z IBS in oslabiljenim delovanjem levega prekata prelomna vrednost SF 70 utripov/minuto (19). Slabost raziskave je bila, da je kot primarni dogodek opazovala skupno umrljivost, ponovno hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja in ishemične dogodke. Raziskava je bila pozitivna le glede sekundarnih opazovanih dogodkov, ne pa tudi glede primarnih dogodkov. Bolniki, vključeni v raziskavo, so že imeli razvito srčno popuščanje, saj je bilo vključitveno merilo iztisni delež levega prekata pod 40 %. Razred IV po klasifikaciji združenja kardiologov New Yorka (angl. *New York Heart Association*, NYHA) je bil izključitveni dejavnik. Raziskava je pokazala, da je pri bolnikih s frekvenco nad 70 utripov/minuto umrljivost zaradi srčnožilnih zapletov za 34 % višja, hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja za 53 % in zaradi miokardnega infarkta za 46 % višja kakor pri bolnikih s SF v mirovanju pod 70 utripov/minuto. Potreba po koronarni revaskularizaciji je bila pri enakih skupina višja za kar 38 % (slika 3) (21).

Trenutno že poteka raziskava, v katero bodo vključeni bolniki, ki nimajo pomembno oslabiljene funkcije levega prekata, imajo

pa znano IBS in srčno frekvenco nad 70 utripov/minuto. Cilj raziskave je opredeliti pomen znižanja SF v primarnem preprečevanju IBS. Številne raziskave so namreč že dokazale neposredno povezavo med povišano SF v mirovanju ter povečano umrljivostjo po akutnem miokardnem infarktu in pri srčnem popuščanju, torej pri sekundarnem preprečevanju ishemične bolezni srca (7–12).

Kako lahko vplivamo na srčno frekvenco?

Življenjski slog in dejavniki tveganja

Sprememba SF v mirovanju je povezana z mnogimi dejavniki tveganja in tudi z življenjskim slogom. Pred pričetkom zdravljenja z zdravili je treba poskušati le-te omejiti ali spremeniti z naslednjimi postopki (22–25):

- zadostna telesna aktivnost,
- primeren vnos hranil (kalorična bilanca, nizek vnos maščob),
- zmanjšanje vnosa alkohola in nikotina,
- izogibanje stresu,
- zadosten spanec,
- urejen krvni tlak, itd.

Zdravljenje z zdravili

Najpogosteje uporabljena zdravila za zniževanje srčne frekvenca so blokatorji adrenergičnih receptorjev beta. Prvi klinično testiran in odobren je bil propranolol, novejši, ki so selektivnejši za receptorje na srčni mišici (receptorji beta-1), so metoprolol, bisoprolol in nebivolol, pogosto se uporablja tudi neselektivni zaviralec receptorjev beta carvedilol, ki zavira tudi receptorje alfa (8–11, 26).

Delujejo na več ravneh (20):

- antihipertenzivno (zmanjšajo utripni volumen, zavirajo izločanje renina in sintezo angiotenzina II, blokirajo alfaadrenergične receptorje, znižujejo centralno vazomotorno aktivnost),
- antiishemično (preko zniževanja SF znižujejo porabo kisika v srčni mišici, zavirajo srčno krčljivost in sistolni krvni tlak),
- izboljšujejo zgradbo in delovanje levega prekata (ob nižji SF, zmanjšani potrebi srčne mišice po kisiku, podaljšanem diastolnem polnjenju prekata in času koronarne perfuzije) in

- antiaritmčno (znižanje SF, zmanjševanje depolarizacij ektopičnih ritmovnih celic, upočasnjevanje prevajanja, podaljševanje refraktarne dobe v atrioventrikularnem vozlu).

Uporabljajo se tudi nedihidropiridinski antagonisti kalcijevih kanalčkov z učinkovanjem na srčne celice (verapamil, diltiazem), ki zavirajo električno aktivnost v srcu z blokado kalcijevih kanalčkov med akcijskim potencialom (v t. i. plato fazi) in s tem upočasnjujejo SF, predvsem pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo ali undulacijo. Obenem preko zmanjševanja znotrajceličnega kalcija zavirajo krčljivost srčne mišice in posledično porabo kisika (27, 28).

SF znižuje tudi digoksin, ki zavira prevajanje električnih impulzov skozi atrioventrikularni vozle, obenem pa poveča krčljivost srčne mišice. Uporablja se predvsem za upočasnjevanje SF pri atrijski fibrilaciji in undulaciji, še zlasti pri bolnikih s srčnim popuščanjem (16).

Ivabradin: selektivni zaviralec kanalčkov f

Najnovejše zdravilo na tem področju je ivabradin (Procoralan®), ki selektivno in specifično zavira kanalčke *f* na ritmovnih celicah v sinoatrialnem vozlu in s tem upočasnjuje SF brez vpliva na inotropnost srčne mišice. Zdravilo nudi nov koncept zdravljenja, ki temelji na zmanjšanju SF, kar vodi do zmanjšanja potrebe srčne mišice po kisiku, in na podaljšanju diastole, s čimer izboljšamo ravnesje med oskrbo srčne mišice s kisikom in potrebo po kisiku v mirovanju in tudi med telesno aktivnostjo. Njegova učinkovitost je odvisna od SF – višja kot je, bolj jo ivabradin zniža, pod SF 60 utripov/minuto pa nanjo skorajda nima več učinka in zato redko povzroča bradikardije. Zdravilo v primerjavi z zaviralci receptorjev beta ne vpliva na presnovo glukoze, maščob, nima vpliva na spolno potenco, periferno arterijsko bolezen ali obstruktivno pljučno bolezen. Nagla prekinitev jemanja zdravila ivabradin ne povzroči »povratnega« učinka, kot so ga opisali pri blokatorjih receptorjev beta, in pri dolgotrajni uporabi tudi ni združena z nastankom farmakološke toleran- ce na zdravilo (16).

Najnovejša spoznanja o koristnih zaviralnih učinkih ivabradina na endotelno disfunkcijo in razvoj ateroskleroze preko zmanjšanja oksidativnega stresa pa dajejo zdravljenju še dodaten pomen (29). Pred kratkim objavljena raziskava ASSOCIATE je pokazala aditiven učinek ivabradina in zaviralcev receptorjev beta pri preprečevanju ishemijske srčne mišice (30).

ZAKLJUČEK

Številne raziskave so dokazale, da je povišana SF povezana s skupno in srčnožilno umrljivostjo. Višja SF namreč skrajšuje diastolo v srčnem ciklu in zmanjšuje pretok krvi ter s tem dotok kisika in hranil srčni mišici.

Povezana je tudi z nastajanjem in napredovanjem aterosklerotičnih leh. Zdravljenje povišane SF je v zadnjih letih napredovalo z razvojem novih učinkovin, kar se kaže z zmanjšanjem umrljivosti zaradi srčnožilnih bolezni v zadnjih letih. Kljub vsem dokazom v zvezi z vplivom SF na umrljivost, pridobljenih v zadnjih 30 letih, pa SF vseeno ostaja dejavnik tveganja, ki se mu v klinični praksi premalo posvečamo. Za sekundarno preprečevanje zapletov srčnožilnih bolezni so bile opravljene že številne raziskave. Potrebne bodo dodatne raziskave o pomenu uravnava-nja SF v mirovanju v primarnem preprečevanju umrljivosti in obolevnosti zaradi srčnožilnih dogodkov.

LITERATURA

- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009; 119 (3): 21–181.
- Haïat R, Leroy G. Stable angina. In: Haïat R, Leroy G, eds. Prescription guidelines in cardiology. Paris: Frison-Roche; 2009.
- Fox K, Alonso Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Society of Cardiology [internet]. 2010. Dosegljivo na: <http://www.escardio.org>.
- Rotar Pavlič D. Srčna frekvenca pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo in ishemično boleznijo srca – raziskava ambulantnih obravnav Cilj 60. *ISIS*. 2009; 11: 49–53.
- Hjalmarson A. Heart rate: an independent risk factor in cardiovascular disease. *Eur Heart J Suppl*. 2007; (9 Suppl. F): 3–7.
- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. *Am Heart J*. 1987; 113 (6): 1489–94.
- Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990; 65 (9): 547–53.
- Mauss O, Klingenhöben T, Ptaszynski P, et al. Bedside risk stratification after acute myocardial infarction: prospective evaluation of the use of heart rate and left ventricular function. *J Electrocardiol*. 2005; 38 (2): 106–12.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999; 253 (9169): 2001–7.
- Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation*. 2001; 103 (10): 1428–33.
- Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001; 357 (9266): 1385–90.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 344 (22): 1651–8.
- Schmidt-Nielsen K. Metabolic rate and body size. In: Schmidt-Nielsen K, ed. *Animal physiology: adaptation and environment*. Cambridge University Press; 1997. p. 192–9.
- Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30 (4): 1104–6.
- Opthof T. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc Res*. 2000; 45 (1): 177–84.
- Sulfi S, Timmis AD. Ivabradine – the first selective I_f channel inhibitor in the treatment of stable angina. *Int J Clin Pract*. 2006; 60 (2): 222–8.

17. Kranjec I. Ishemična bolezen srca. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera Picta; 2005. p. 186–218.
18. 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 (19): 1951–8.
19. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2005; 26 (10): 967–74.
20. Why are beta-blockers recommended in ischemic heart disease? In: Ferrarri R, Lettino M, Ceconi C, et al, eds. *Stable coronary disease. 136 questions & answers*. Les Laboratoires Servier; 2009. p. 216–7.
21. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008; 372 (9641): 807–16.
22. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet*. 1990; 336 (8708): 129–33.
23. Zhang J, Kesteloot H. Anthropometric, lifestyle and metabolic determinants of resting heart rate. A population study. *Eur Heart J*. 1999; 20 (2): 103–10.
24. Burke V, Lee AH, Hunter E, et al. Alcohol intake and incidence of coronary disease in Australian aborigines. *Alcohol Alcohol*. 2007; 42 (2): 119–24.
25. Slavíček J, Kittnar O, Fraser GE, et al. Lifestyle decreases risk factors for cardiovascular diseases. *Cent Eur J Public Health*. 2008; 16 (4): 161–4.
26. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (study of effects of nebivolol intervention on outcomes and rehospitalization in seniors with heart failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53 (23): 2150–8.
27. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international verapamil-trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290 (21): 2805–16.
28. Boden WE, van Gilst WH, Scheldenwaert RG, et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete infarction trial of European research collaborators evaluating prognosis post-thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet*. 2000; 355 (9217): 1751–6.
29. Drouin A, Gendron ME, Thorin E, et al. Chronic heart rate reduction by ivabradine prevents endothelial dysfunction in dyslipidaemic mice. *Br J Pharmacol*. 2008; 154 (4): 749–57.
30. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, et al. Efficacy of the I_f current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2009; 30 (5): 540–8.

Prispelo 26. 3. 2010