

Kontrola częstości rytmu serca w wybranych chorobach serca

Heart rate control in selected cardiac diseases

**Michał Długaszek, Kamil Bujak, Rafał Reguła, Anna Krywult, Tadeusz Osadnik, Jarosław Wasilewski,
Marek Gierlotka**

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu

STRESZCZENIE

Sporadyczna częstotliwość rytmu serca, jak wykazano w wielu badaniach, wpływa na zachorowalność i śmiertelność u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz w populacji ogólnej. Rytm serca jest modyfikowalnym czynnikiem ryzyka zgonu i wpływa na występowanie objawów podmiotowych u osób z chorobą wieńcową, niewydolnością serca i migotaniem przedsionków. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) w wytycznych dotyczących postępowania w niewydolności serca i w stabilnej chorobie wieńcowej zaleca utrzymanie docelowych wartości rytmu serca, odpowiednio poniżej 70/min i poniżej 60/min. W obecnie obowiązujących wytycznych ESC nie podano optymalnych, docelowych wartości rytmu serca dla pacjentów z migotaniem przedsionków, jednak wiadomo, że szybki rytm serca wiąże się z występowaniem objawów w przebiegu migotania przedsionków. Mimo powszechnego stosowania leków zmniejszających częstość rytmu serca jest ona wciąż często niedostatecznie kontrolowana, co wpływa niekorzystnie na jakość życia pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Pojawiają się zatem pytania, czy potrzebne są nowe leki zmniejszające częstość rytmu serca lub nowe metody jej kontroli.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (3), 144–153

Słowa kluczowe: rytm serca, stabilna dławica piersiowa, migotanie przedsionków, przewlekła niewydolność serca

ABSTRACT

A value of heart rate at rest influences morbidity and mortality in patients with cardiovascular diseases, as well as in general population, as it was observed in many studies. The heart rate is a modifiable risk factor which affects the occurrences of symptoms of coronary artery disease, atrial fibrillation and heart failure. Therefore, The European Society of Cardiology recommends relatively low heart rate values in guidelines for the management of stable coronary artery disease and heart failure. Optimal heart rate values for patients with atrial fibrillation are still unknown, but elevated heart rate is connected with more

Adres do korespondencji:

Michał Długaszek
Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym
Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Curie-Skłodowskiej 9, 41–800 Zabrze
e-mail: michaldługaszek@gmail.com

frequent occurrences of atrial fibrillation symptoms. Latest studies have shown that the heart rate is still insufficiently controlled, despite of a widespread use of heart rate — lowering drugs. That raises an important question: is there a need for new HR-lowering drugs? Or should a path of less strict HR control in cardiac diseases be pursued in the future?

Choroby Serca i Naczyni 2015, 12 (3), 145–153

Key words: heart rate, stable coronary artery disease, atrial fibrillation, chronic heart failure

WPROWADZENIE

W wielu badaniach wykazano, że podwyższona częstość rytmu serca (HR, *heart rate*) wpływa na zwiększenie zachorowalności i śmiertelności u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*) [1–5], a także w populacji ogólnej [6]. Zalecenia dotyczące kontroli HR znalazły się w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej (SCAD, *stable coronary artery disease*), przewlekłej niewydolności serca (CHF, *chronic heart failure*) i migotaniu przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) [7–9]. W Polsce stanowisko grupy ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego jest dokumentem określającym optymalną HR w CVD [10]. Liczne wyniki badań klinicznych sugerują, że HR jest niedostatecznie kontrolowanym parametrem klinicznym, mimo szerokiego użycia zalecanych przez ESC leków mających na celu jej obniżenie [11, 12]. Nasuwa to zatem pytania o przyczyny niedostatecznej kontroli HR wśród pacjentów kardiologicznych i potrzeby badań nad nowymi lekami obniżającymi HR.

KONTROLA CZĘSTOŚCI RYTMU SERCA W STABILNEJ CHOROBY WIEŃCOWEJ

Częstość rytmu serca powyżej 70/min jest ważnym czynnikiem ryzyka zgonu u pacjentów z chorobą wieńcową (CAD, *coronary artery disease*) [2, 13–16]. Podłożem CAD jest zmniejszenie rezerwy wieńcowej, najczęściej z powodu obecności blaszek miażdżycowych wywołujących zwężenie światła tętnic wieńcowych. Im wyższe są HR oraz ciśnienie tętnicze, na przykład podczas wysiłku, tym większe jest zapotrzebowanie komórek mięśnia sercowego na tlen. W przypadku istotnych hemodynamicznie zwężeń w tętnicach wieńcowych nie może być ono skompensowane zwiększeniem przepływu objętościowego krwi, co prowadzi do deficytu ukrwienia i wy-

stępowania objawów dławicy piersiowej [17]. Według wytycznych ESC dotyczących postępowania w SCAD celem leczenia odnoszącym się do HR jest jego obniżenie poniżej 60/min. Wyniki badań dotyczących pacjentów ze SCAD wykazały, że leczenie beta-adrenolitykami często nie wystarcza, aby osiągnąć docelowe, rekomendowane przez ESC wartości HR.

Zgodnie z wytycznymi ESC z 2013 roku beta-adrenolityki są lekami z wyboru do kontroli HR i objawów dławicy piersiowej (klasa I, poziom A) [8]. Mimo badań klinicznych potwierdzających ich skuteczność [18], wyniki międzynarodowego prospektywnego rejestru CLARIFY (*Prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease*) wykazały, że beta-adrenolityki są stosowane jedynie u 75% pacjentów ze SCAD. Dane z omawianego rejestru dowodzą, że średnia HR w spoczynku u pacjentów przyjmujących beta-adrenolityki (głównie bisoprolol i metoprolol) była wyższa niż zalecana przez ESC i wyniosła 68 ± 11 /min, a tylko u 30% pacjentów osiągnięto zadowalającą kontrolę HR [11, 12, 19]. Prawdopodobnie wiąże się to ze stosowaniem niewystarczających dawek leków zwalniających HR [11, 12, 19–22]. W wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu PULSE potwierdzono powyższą zależność oraz wykazano, że HR koreluje z częstością występowania bólów dławicowych oraz jakością życia [23]. W omawianych badaniach najczęściej raportowaną przyczyną stosowania mniejszych niż rekomendowane dawek beta-adrenolityków były działania niepożądane i przeciwskazania do ich stosowania.

Iwabradyna jest lekiem zwalniającym akcję serca, nie wykazuje działań niepożądanych beta-adrenolityków, a zgodnie z wytycznymi ESC może być zastosowana jako lek drugiego rzutu w kontroli objawów dławicy piersiowej (zalecenie klasy IIa) lub jako jeden z leków pierwszego rzutu w przypadku nietolerancji beta-adrenolityków (zalecenie klasy IC). Zalecenia te opierają się na wynikach

badania ADDITIONS (*Practical Daily efficacy and safety of Procoralan In combination with betablockers*), ASSOCIATE (*Efficacy and Safety of Ivabradine on Top of Atenolol in Stable Angina Pectoris*) oraz z rejestru CLARIFY [16, 24–26]. W badaniu ASSOCIATE dotyczącym iwabradyny w terapii skojarzonej z atenolem wykazano przeciwdławicowe i przeciwniedokrwienne działanie iwabradyny, co przekładało się na wydłużenie całkowitego czasu trwania wysiłku do wystąpienia stenokardii u pacjentów ze SCAD [27]. W analizie *post-hoc* badania ASSOCIATE porównano dwie grupy pacjentów ze SCAD — z HR powyżej i poniżej 65/min. Grupy nie różniły się pod względem bezpieczeństwa stosowania iwabradyny i skuteczności w aspekcie poprawy tolerancji wysiłku [25]. Także wyniki badania ADDITIONS potwierdziły, że terapia skojarzona iwabradyny z beta-adrenolitykami skutecznie obniża akcję serca, ogranicza objawy dławicy piersiowej i poprawia jakość życia pacjentów ze SCAD [26], w tym u pacjentów powyżej 75. roku życia [24]. W badaniu tym leczenie iwabradyną i beta-adrenolitykami ograniczało wyjściową, średnią HR po miesiącu z $85 \pm 12,3/\text{min}$ do $70,9 \pm 9,8/\text{min}$ i do średnio $65,6 \pm 8,2/\text{min}$ po 4 miesiącach [26]. Po 4 miesiącach leczenia skojarzonego średnia HR była wprawdzie wciąż wyższa niż zalecana, jednak pacjenci otrzymywali średnio 12,37 mg iwabradyny/dobę, a więc mniej niż planowano (15 mg/d.) [26].

Ważne jest również omówienie wyników dotyczących stosowania iwabradyny u pacjentów z SCAD i niewydolnością skurczową lewej komory (LV, *left ventricle*). Zagadnieniu temu poświęcono takie badania, jak BEAUTIFUL (*Morbidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction*) [13] oraz SHIFT (*Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial*) [28]. Wyniki cytowanych powyżej badań sugerują, że u pacjentów ze SCAD stosowanie iwabradyny jest korzystne. Wyniki badania SIGNIFY (*Study assessing the morbidity-mortality benefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease*), które zostały zaprezentowane po raz pierwszy w 2014 roku podczas kongresu ESC w Barcelonie, nie dostarczyły dowodów, że stosowanie iwabradyny zmniejszało śmiertelność [16]. Do badania SIGNIFY zostali włączeni pacjenci ze SCAD, bez niewydolności serca (HF, *heart failure*), którym podawano iwabradynę, do maksymalnej dawki 10 mg 2 razy/dobę w celu osiągnięcia wartości HR w przedziale 55–60/min. Mimo istotnej redukcji HR u pacjentów otrzymujących iwabradynę, nie zaobserwowano istotnej poprawy pod względem występowania pierwszorzędowego złożonego

punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych [CV, *cardiovascular*] lub zawał serca niezakończony zgonem), a także pod względem występowania poszczególnych składowych pierwszorzędowego punktu końcowego [16]. Jednak wykazano zmniejszenie nasilenia objawów dławicy piersiowej. W podgrupie pacjentów z dławicą piersiową w przynajmniej II klasie Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego (CCS, *Canadian Cardiovascular Society*) częstość występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego była wyższa w grupie leczonej iwabradyną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Warto jednak podkreślić, że w badanej grupie pacjenci odnosili znaczące korzyści pod względem poprawy w klasie CCS, a wielu pacjentów klasyfikowano niżej w skali CCS. Po opublikowaniu wyników badania SIGNIFY Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) przedstawiła stanowisko w sprawie stosowania iwabradyny u pacjentów ze SCAD [29]. W dokumencie napisano, że początkowa dawka iwabradyny nie powinna być większa niż 5 mg 2 razy/dobę i maksymalnie powinna wynosić 7,5 mg 2 razy/dobę (w badaniu SIGNIFY dążono do dawki 10 mg 2 razy/d. [16]). Europejska Agencja Leków zaleca ograniczenie czasu leczenia iwabradyną do 3 miesięcy, gdy nie nastąpi istotne złagodzenie objawów dławicy piersiowej. Inne zalecenie wskazuje, że iwabradyna nie powinna być stosowana łącznie z antagonistami wapnia z grupy dihydropirydyn [29]. Obostrzenia wynikają z obaw o zwiększone ryzyko występowania AF podczas terapii iwabradyną w porównaniu z placebo.

Trudności w uzyskaniu docelowych wartości HR u pacjentów z SCAD wynikają najczęściej ze stosowania beta-adrenolityków w dawkach mniejszych niż zalecane przez ESC [11, 12, 19–22]. Jak wynika z badania ADDITIONS dodanie iwabradyny do standardowej terapii może średnio zredukować HR do wartości 65/min, co wystarcza, aby zmniejszyć nasilenie objawów dławicowych, wydłużyć czas wysiłku i poprawić jakość życia [26]. Dlatego też docelowe wartości HR u pacjentów z SCAD mogłyby być zapewne mniej restrykcyjne, ale należy przeprowadzić szereg badań klinicznych, aby potwierdzić to przypuszczenie. W tabeli 1 podsumowano najważniejsze wnioski i komentarze do badań, które oceniały rolę kontroli HR u pacjentów z SCAD.

KONTROLA CZĘSTOŚCI RYTMU SERCA W MIGOTANIU PRZEDSIONKÓW

W wytycznych ESC z 2010 roku dotyczących postępowania w AF utrzymuje się, że nie są znane wartości HR, któ-

Tabela 1. Podsumowanie najważniejszych wniosków i komentarze do badań służących ocenie roli kontroli rytmu serca u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową

Badanie/autorzy	Pacjenci	Interwencja	Wnioski	Komentarz	Piśmiennictwo
CLARIFY/ /Tendera i wsp. (2014)	SCAD	–	HR jest niedostatecznie kontrolowana mimo powszechnego stosowania beta-adrenolityków	Rejestr (45 państw)	[12]
European Heart Survey/ /Daly i wsp. (2010)	SCAD <i>de novo</i>	–	HR jest niedostatecznie kontrolowana, co wpływa na częstość objawów niedokrwiniennych	Badanie obserwacyjne	[20]
PULSE/ /Akyildiz i Ergene (2014)	SCAD i SR	–	HR jest niedostatecznie kontrolowana, co wpływa na częstość objawów niedokrwiniennych	Badanie obserwacyjne	[23]
ADDITIONS/ /Werdan i wsp. (2012)	SCAD	–	Iwabradyna w połączeniu z beta-adrenolitykami jest skuteczna w obniżaniu HR, zmniejsza częstość objawów dławicy piersiowej oraz poprawia jakość życia	Badanie obserwacyjne; dowolne dawkowanie iwabradyny	[26]
SIGNIFY/ /Fox i wsp. (2014)	SCAD, bez HF	Iwabradyna v. placebo	Iwabradyna w połączeniu z beta-adrenolitykami nie zmniejsza śmiertelności	Badanie randomizowane przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo	[16]

CLARIFY — *Prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease*; ADDITIONS — *Practical Daily efficacy and safety of Procoralan in combination with betablockers*; SIGNIFY — *Study assessing the morbidity-mortality benefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease*; HR (heart rate) — częstość rytmu serca; SCAD (stable coronary artery disease) — stabilna choroba wieńcowa; SR (sinus rhythm) — rytm zatokowy; HF (heart failure) — niewydolność serca

re mogą zmniejszać objawy AF, poprawiać jakość życia czy obniżyć śmiertelność. Jednocześnie wytyczne ESC podają, że utrzymanie HR równej bądź mniejszej niż 110/min wydaje się uzasadnione [30]. Uaktualnione wytyczne, opublikowane w 2012 roku, powielają te zalecenia ze względu na brak nowych randomizowanych badań [9]. We wcześniejszych i obecnych wytycznych ESC stwierdzono zgodnie, że szybki rytm komór jest odpowiedzialny za nasilenie objawów AF: zmęczenie, uczucie kołatania serca, duszność i zawroty głowy [9]. Beta-adrenolityki są główną grupą leków stosowanych do kontroli HR u pacjentów z AF, rzadziej zaś w tym celu używani są antagoniści wapnia czy digoksyna [31]. W badaniu RACE II (*Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation: a Comparison between Lenient versus Strict Rate Control II*) dowiedziono, że restrykcyjna kontrola HR (HR < 80/min w spoczynku i < 110/min podczas umiarkowanego wysiłku) jest równie efektywna, co jej bardziej liberalna forma (HR < 110/min w spoczynku). W badaniu tym nasilenie objawów AF i działań niepożądanych było podobne bez względu na stopień kontroli HR [32]. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie zapadalności na CVD i śmiertelności w zależności od stopnia kontroli HR. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy w ciągu 3 lat wystąpił u 12,9% pacjentów z liberalną kontrolą HR i 14,9%

pacjentów z restrykcyjną kontrolą HR [33]. W analizie badania RACE II dowiedziono, że utrzymywanie wartości HR poniżej 80/min nie polepsza jakości życia w grupie chorych z utrwalonym AF [34]. Częstość rytmu serca poniżej 110/min jest łatwiejsza do utrzymania i nie prowadzi do *remodelingu* mięśnia sercowego, co także przemawia za uznaniem bardziej liberalnych wartości docelowej HR w grupie chorych z AF [33].

Jak już wcześniej wspomniano, beta-adrenolityki są główną grupą leków stosowanych do kontroli HR w AF [31]. Dane pochodzące z najnowszej metaanalizy dotyczącej tego tematu pokazały, że beta-adrenolityki są niesłusznie lekami preferowanymi do kontroli HR w AF [35]. W cytowanej metaanalizie porównano występowanie punktów końcowych u pacjentów z HF i rytmem zatokowym (SR, *sinus rhythm*) lub AF, przy czym obie grupy były leczone beta-adrenolitykami [35]. W grupie pacjentów z HF i SR terapia beta-adrenolitykiem była związana z mniejszą śmiertelnością z każdego powodu, czego nie zaobserwowano w grupie pacjentów z HF i AF [35]. Dane z cytowanej metaanalizy mogą skłaniać badaczy do poszukiwania nowych leków obniżających HR w AF.

Z badań doświadczalnych, dzięki którym rzucono nowe światło na kontrolę HR w AF, wynika, że poszcze-

gólne miejsca w sercu cechują się różną ekspresją kanałów jonowych kodowanych przez gen HCN (*Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated*), w tym kanałów I_f , które występują nie tylko w węźle zatokowo-predsionkowym, ale także w węźle przedsionkowo-komorowym (AV, *atrio-ventricular*) i prawdopodobnie w miokardium [36, 37]. Przymuszcza się obecność kanałów I_f w węźle AV może odpowiadać za szybkie przewodzenie impulsu elektrycznego z przedsionków do komór, a także zwiększać podatność na występowanie epizodów AF (nie wiadomo, czy u osób z jakichś względów predysponowanych do AF istotną rolę odgrywa gęstość, czy też aktywność kanałów I_f w węźle AV) [38]. Iwabradyna, przez działanie na kanały I_f , wydłuża przewodzenia impulsu elektrycznego na odcinku przedsionki-pęczek Hisa [39]. Wyniki badań przeprowadzonych na izolowanych tkankach zwierzęcych i u ludzi wykazały użyteczność iwabradyny do kontroli HR u pacjentów z AF [40]. Jak już wcześniej zauważono, iwabradyna może odpowiadać za zwiększenie ryzyka AF, natomiast mechanizm, w którym do tego dochodzi, pozostaje niejasny.

W licznych badaniach wykazano, że w przypadku AF zarówno restrykcyjna kontrola HR, jak i jej liberalna forma wiążą się z podobną jakością życia, chorobowością i śmiertelnością. W związku z tym brakuje przekonujących dowodów na korzyści płynące z obniżenia średniej wartości HR poniżej 80/min. Wydaje się, że u pacjentów z utrwalonym AF wartością HR wystarczającą do utrzymania jakości życia jest wartość poniżej 110/min. Ponadto w świetle najnowszej metaanalizy beta-adrenolityki nie powinny być lekami preferowanymi do kontroli HR w AF, gdyż nie wpływają na obniżenie śmiertelności. W tabeli 2 przedstawiono podsumowanie najważniejszych wniosków i komentarze do badań, które oceniały rolę kontroli HR u pacjentów z AF.

KONTROLA CZĘSTOŚCI RYTMU SERCA U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA

W badaniach dotyczących ludzi zdrowych wykazano, że długotrwałe podwyższona HR jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju HF [5, 42]. U zdrowych mężczyzn powyżej 55. roku życia ryzyko występowania HF wzrasta o 16% z każdym zwiększeniem HR o 10/min [5]. U pacjentów z HF spoczynkowe HR powyżej 70/min stanowi istotny czynnik ryzyka zdarzeń CV oraz śmiertelności całkowitej [7]. Skuteczna kontrola HR u pacjentów z HF jest niezwykle istotna, ponieważ im wolniejsza HR, tym dłuższy czas trwania fazy rozkurczu, przez co zwiększa się objętość końcowo-rozkurczowa. Prowadzi to do zwiększenia frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) w wyniku zwiększenia jej napełnienia [43]. Zatem stosowanie leków o ujemnym działaniu chronotropowym powoduje ograniczenie objawów HF. Według ostatnich wytycznych ESC dotyczących postępowania w HF u chorych z LVEF równą bądź mniejszą niż 35% docelowe wartości HR wynoszą 70/minut bądź mniej, a beta-adrenolityki są lekami pierwszego wyboru do osiągnięcia tego celu [1]. Udowodniono, że na rokowanie w HF wpływa samo obniżenie HR, a nie stosowane dawki beta-adrenolityków [1]. W jednym z wielośrodkowych badań obserwacyjnych ujawniano, że u co trzeciego pacjenta z przewlekłą HF, pomimo stosowania rekomendowanego leczenia, kontrola HR w spoczynku była niedostateczna [44]. U osób z wyższą wartością HR niż rekomendowane przez ESC częściej występowały choroby towarzyszące i pacjenci ci byli w wyższej klasie czynnościowej Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*). Główną jednak przyczyną braku kontroli HR (HR > 70/min) były zbyt małe dawki beta-adreno-

Tabela 2. Podsumowanie najważniejszych wniosków i komentarze do badań, które oceniły rolę kontroli akcji serca u pacjentów z migotaniem przedsionków

Badanie/autorzy	Pacjenci	Interwencja	Wnioski	Komentarz	Piśmiennictwo
RACE II/ /Van Gelder i wsp. (2010)	Utrwalone AF	Kontrola HR < 110/min w spoczynku v. kontrola HR < 80/min w spoczynku i < 110/min podczas umiarkowanego wysiłku	Restrykcyjna kontrola HR nie jest efektywniejsza od mniej restrykcyjnej	Badanie randomizowane	[32]
Cooper i wsp. (2004)	Nieutrwalone AF	Strategia kontroli rytmu v. strategia kontroli HR	Utrzymywanie HR < 110/min nie wiąże się ze zwiększeniem śmiertelności w porównaniu ze strategią przywracania rytmu zatokowego	Badanie randomizowane	[41]

RACE II — RAt e Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation: a Comparison between Lenient versus Strict Rate Control II; HR (heart rate) — częstość rytmu serca; AF (atrial fibrillation) — migotanie przedsionków

lityków, zwłaszcza u osób ze współistniejącymi chorobami płuc.

Wytyczne ESC dotyczące postępowania w HF sugerują, że u wszystkich chorych z LVEF mniejszą bądź równą 40% należy stosować beta-adrenolityki w skojarzeniu z inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub blokerem receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blockers*) w przypadku nietolerancji inhibitora ACE w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz przedwczesnego zgonu (klasa I, poziom A) [7]. W badaniach klinicznych dowiedziono, że bursztynian metoprololu, karwedilol, bisoprolol oraz nebiwolol są beta-adrenolitykami skutecznymi w HF w odniesieniu do redukcji zachorowalności i śmiertelności z powodów CV [45]. Należy pamiętać, że większość beta-adrenolityków (bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej) wykazuje efekt klasy, czyli zmniejsza HR z taką samą siłą [45]. Obecne badania dotyczące beta-adrenolityków w HF są skupione na dodatkowych mechanizmach ich działania, takich jak wpływ na stan zapalny w tkance mięśnia sercowego i zahamowanie nadmiernej aktywacji układu współczulnego. Dobrym przykładem jest nebiwolol, który nie tylko znacząco zmniejsza potrzebę hospitalizacji i śmiertelność u pacjentów z HF, ale także wykazuje właściwości plejotropowe (wazodylatacja naczyń, uwalnianie tlenu azotu z komórek śródbłonna, aktywność antyoksydacyjna i antyproliferacyjna w stosunku do mięśni gładkich) [46]. W świetle ostatnich badań nebiwolol oprócz redukcji HR u pacjentów z HF wpływa hamująco na procesy aterosenne w naczyniach krwionośnych. Obecnie nie zaleca się stosowania w HF beta-adrenolityków z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną, takich jak acebutolol, celiprolol i pindolol, ponieważ zastosowanie tych leków rzadko prowadzi do osiągnięcia pożądanego wartości HR [47].

Aktualne wytyczne ESC dotyczące postępowania w HF wskazują, że u chorych z LVEF równą bądź niższą niż 35% i SR, jeśli HR utrzymuje się na poziomie przynajmniej 70/min, należy rozważyć dołączenie iwabradyny do terapii beta-adrenolitykami w maksymalnie tolerowanych dawkach (klasa IIa, poziom B) [7]. Terapia samą iwabradyną może być rozważona w razie nietolerancji beta-adrenolityków (klasa IIb, poziom C) [7]. Wytyczne ESC dotyczące stosowania iwabradyny w HF opierają się głównie na wynikach dwóch randomizowanych badań, kontrolowanych placebo — BEAUTIFUL i SHIFT. W badaniu BEAUTIFUL nie wykazano istotnych korzyści ze stosowania iwabradyny pod względem występowania

złożonego punktu końcowego (zgon z powodów CV, hospitalizacja z powodu ostrego zespołu wieńcowego [ACS, *acute coronary syndromes*] lub z zaostrzonej HF u osób z CAD i LVEF poniżej 40%) [13]. Pokazano natomiast, że stosowanie iwabradyny u osób w HF z wyjściowymi wartościami HR większymi niż 70/min zmniejsza częstość hospitalizacji z powodu ACS. W badaniu BEAUTIFUL wykonano również analizę podgrupy pacjentów z HF i dolegliwościami dławicowymi o różnym stopniu nasilenia oraz wyjściowymi wartościami HR większymi niż 70/min [48]. W analizie tej dowiedziono, że stosowanie iwabradyny zmniejszyło o 73% ryzyko hospitalizacji z powodu ACS oraz konieczność rewaskularyzacji o 59% [13]. Przyniesione korzystne wyniki w podgrupie pacjentów z objawową chorobą wieńcową sugerują przeciwnodokrwienne działanie iwabradyny, jednak ze względu na małą liczebność tej populacji w badaniu BEAUTIFUL (712 pacjentów) zagadnienie to wymaga dalszych badań. Zmniejszenie nasilenia objawów dławicy piersiowej w przypadku stosowania iwabradyny obserwuje się przy wartościach HR mniejszych niż 65/min, a w przypadku HF — mniejszych niż 70/min. Badanie SHIFT było w swoich założeniach kontynuacją badania BEAUTIFUL, jednak w SHIFT pacjenci z rozpoznaną CAD stanowili tylko 73% (100% w BEAUTIFUL), a kryterium włączenia była LVEF równa bądź mniejsza niż 35% (w BEAUTIFUL, LVEF < 40%) [28]. W badaniu SHIFT potwierdzono użyteczność iwabradyny w redukcji HR u chorych z objawową HF i wyjściową HR większą niż 70/min. Stosowanie leku w takiej sytuacji wiązało się ze zmniejszeniem częstości hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF. W 2013 roku ukazała się łączna analiza pacjentów z badań BEAUTIFUL i SHIFT, do której włączono dane pacjentów z objawową i bezobjawową HF i wyjściowymi wartościami HR większymi niż 70/min [49]. Wyniki tej analizy pokazały, że w grupie przyjmującej iwabradynę doszło do 13-procentowego zmniejszenia ryzyka zgonu z powodu CV i hospitalizacji z powodu HF. Wyraźny efekt przeciwdławicowy obserwowany w badaniach BEAUTIFUL i SHIFT może wynikać z innych mechanizmów niż samo obniżanie HR. Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, iż iwabradyna powoduje zwiększenie przepływu wieńcowego i poprawę funkcji skurczowej LV [50, 51]. Ciekawych wniosków dostarczyło również badanie doświadczalne z 2012 roku z zastosowaniem modelu HF u myszy, u których HF była indukowana podawaniem angiotensyny II. W badaniu porównano wpływ blokady kanałów I_f i receptorów beta-adrenergicznych na

parametry hemodynamiczne mięśnia sercowego [52]. W tym doświadczeniu podanie iwabradyny wiązało się z poprawą funkcji skurczowej i rozkurczowej LV głównie przez redukcję przerostu mięśnia sercowego, stanu zapalnego, apoptozy kardiomiocytów i włóknienia. Nadal jednak nie jest jednoznaczne, które z wymienionych mechanizmów są zależne, a które mechanizmy są niezależne od zwolnienia HR. Potrzebne są zatem dalsze badania, aby móc rozszerzyć wskazania do stosowania iwabradyny u pacjentów z HF przed stosowaniem beta-adrenolityku.

Odrębną grupą terapeutyczną są pacjenci z HF i współistniejącym utrwalonym AF. Na skutek AF zanika zdolność przedsionków do efektywnego skurczu i dochodzi do upośledzenia napełniania komór [53], a w rezultacie — do spadku rzutu serca. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w HF wskazują, że nie jest znana optymalna wartość HR u pacjentów z HF i towarzyszącym AF, ponieważ do tej pory nie ukazały się wystarczająco wiarygodne dowody z prób klinicznych [7]. Wyniki analizy *post-hoc* badania RACE II (*opisane wyżej*), w której oceniono podgrupę pacjentów z AF i LVEF mniejszą niż 40% pokazały, że w tej grupie pacjentów restrykcyjna kontrola HR (< 80/min w spoczynku) jest porównywalna do mniej restrykcyjnej kontroli HR (< 110/min w spoczynku) w odniesieniu do zachorowalności i śmiertelności CV, nasilenia objawów HF i jakości życia [54]. Podobne wnioski wysnuł z innych, mniejszych badań. Wytyczne ESC wskazują, że beta-adrenolityki są lekami pierwszego wyboru do obniżania częstości akcji komór u pacjentów z HF i towarzyszącym AF, natomiast nie wskazują, których beta-adrenolityków należy użyć w tej grupie chorych [54]. W badaniu COMET (*Carvedilol Or Metoprolol European Trial*) dowiedziono, że karwedilol w porównaniu z krótko działającym winianem metoprololu znacznie poprawia rokowanie u pacjentów z HF i towarzyszącym AF, jednak długodziałający bursztynian metoprololu także jest skutecznym lekiem do kontroli rytmu komór w HF i AF [55]. Z kolei wyniki badania SENIORS (*Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with heart failure*) dowodzą, że nebiwolol jest równie skutecznym lekiem do kontroli rytmu u pacjentów z HF i współistniejącym AF, co więcej znacząco zmniejsza on śmiertelność z przyczyn CV i ryzyko hospitalizacji z powodu HF [56]. W piśmiennictwie brakuje dowodów na równoważną skuteczność bisoprololu do kontroli HR u pacjentów z HF i towarzyszącym AF.

Według wytycznych ESC lekiem drugiego rzutu do kontroli HR w HF i towarzyszącym AF jest digoksyna

(klasa IIb, poziom B), która może być dołączona do terapii beta-adrenolitykiem w przypadku jego nieskuteczności lub zamiast beta-adrenolityku, jeśli jest on przeciwwskazany [7]. Zalecenia ESC dotyczące digoksyny u pacjentów z AF i HF opierają się głównie na wynikach badania *Digitalis Investigation Group* (DIG) z 1997 roku, w którym stosując digoksynę, uzyskano redukcję częstości hospitalizacji z powodu HF (nie uzyskano pozytywnego wpływu na redukcję śmiertelności) [57]. Analiza podgrup z badania DIG dała jednak kontrowersyjne wyniki. Pacjenci powyżej 65. roku życia w trakcie leczenia digoksyną byli częściej hospitalizowani z dowolnego powodu w okresie 30 dni od włączenia do badania. Tę zjawiska nie zaobserwowano u osób młodszych [58, 59].

U pacjentów z HF, zachowaną LVEF i SR ESC nie rekomenduje docelowych wartości HR [7]. Do kontroli HR u tych pacjentów wytyczne ESC zalecają antagonistów wapnia — werapamil i diltiazem — jako skuteczną alternatywę dla beta-adrenolityków [7]. Połączenie diltiazemu i digoksyny skuteczniej redukuje HR w porównaniu z zastosowaniem samego diltiazemu [60]. W piśmiennictwie brakuje badań dotyczących kontroli rytmu serca i wpływu HR na rokowanie u pacjentów z HF i zachowaną LVEF zarówno w przypadku SR, jak i AF.

W badaniach obserwacyjnych dowiedziono, że HR u pacjentów z HF jest często niedostatecznie kontrolowana, ponieważ stosuje się zbyt małe dawki beta-adrenolityków (głównie ze względu na towarzyszące choroby płuc) [44]. Obowiązujące wytyczne ESC dla postępowania w HF u pacjentów z zachowanym SR rekomendują osiągnięcie i utrzymanie wartości HR mniejszej niż 70/min, natomiast u pacjentów ze zmniejszoną LVEF i utrwalonym AF wartości HR mniejszej niż 110/min i wydają się równie korzystne w porównaniu z bardziej restrykcyjną kontrolą rytmu komór (HR < 80/min). W tabeli 3 przedstawiono podsumowanie najważniejszych wniosków i komentarze do badań, które oceniły rolę kontroli akcji serca u pacjentów z HF.

PODSUMOWANIE

Uzyskanie rekomendowanych przez ESC docelowych wartości HR jest trudnym zadaniem u pacjentów ze SCAD (zalecane < 60/min) i HF (< 70/min), jednak osiągnięcie zalecanych wartości HR wiąże się z ograniczeniem objawów podmiotowych. Trudności w utrzymaniu odpowiedniej akcji serca w SCAD i HF wynikają w dużej mierze ze zbyt małych dawek beta-adrenolityków, co wiąże się z obawą o występowanie działań niepożądanych.

Tabela 3. Podsumowanie najważniejszych wniosków i komentarze do badań, które oceniły rolę kontroli akcji serca u pacjentów z niewydolnością serca

Badanie/autorzy	Pacjenci	Interwencja	Wnioski	Komentarz	Piśmiennictwo
Moran i wsp. (2014)	Stabilna HF, SR	–	HR jest niedostatecznie kontrolowana z powodu małych dawek beta-adrenolityków	Badanie obserwacyjne	[44]
SENIORS/Mulder i wsp. (2012)	HF, wiek > 70 lat	Nebivolol v. placebo	Nebivolol znacząco zmniejsza śmiertelność z przyczyn CV i ryzyko hospitalizacji z powodu HF	Badanie randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	[56]
BEAUTIFUL/Fox i wsp. (2009)	HF i SCAD	Iwabradyna v. placebo	Iwabradyna nie zmniejsza śmiertelności, ale jest korzystna u pacjentów z wyjściowym HR > 70/min	Badanie randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	[13]
SHIFT/Swedberg i wsp. (2010)	Objawowa HF	Iwabradyna v. placebo	Iwabradyna zmniejsza liczbę hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF	Badanie randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	[28]
Fox i wsp. (2013)	Objawowa i bezobjawowa HF	Iwabradyna v. placebo	Iwabradyna u pacjentów z HR > 70/min zmniejsza ryzyko zgonu z powodów CV i liczbę hospitalizacji z HF	Analiza pacjentów z BEAUTIFUL i SHIFT	[49]
RACE II/Mulder i wsp. (2013)	HF z LVEF < 40% i towarzyszącą AF	Kontrola HR < 110/min w spoczynku v. kontrola HR < 80/min w spoczynku i < 110/min podczas umiarkowanego wysiłku	Kontrola HR < 110/min w spoczynku jest równie efektywna, jak bardziej restrykcyjna kontrola HR	Analiza <i>post-hoc</i> badania RACE II	[54]
COMET/Poole-Wilson i wsp. (2003)	Objawowa HF	Karwedilol v. metoprolol	Karwedilol i długodziałający metoprolol wiążą się z lepszym rokowaniem w HF w porównaniu z krótkodziałającym metoprololem	Badanie randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	[55]

SR (*sinus rhythm*) — rytm zatokowy; HR (*heart rate*) — częstość rytmu serca; SCAD (*stable coronary artery disease*) — stabilna choroba wieńcowa; HF (*heart failure*) — niewydolność serca; AF (*atrial fibrillation*) — migotanie przedsionków; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; CV (*cardiovascular*) — sercowo-naczyniowy; SENIORS — *Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with heart failure*; BEAUTIFUL — *Morbidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction*; SHIFT — *Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial*; RACE II — *RAte Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation: a Comparison between Lenient versus Strict Rate Control II*; COMET — *Carvedilol Or Metoprolol European Trial*

U osób z AF osiągnięcie i utrzymywanie HR mniejszej niż 110/min w spoczynku wydaje się wystarczające. Istnieje potrzeba badań nad nowymi lekami obniżającymi akcję serca, chociaż dostępne leki cechują się dużą skutecznością, jeśli są właściwie stosowane.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Dobre D., Borer J.S., Fox K. i wsp. Heart rate: a prognostic factor and therapeutic target in chronic heart failure. The distinct roles of drugs with heart rate-lowering properties. *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16: 76–85. doi: 10.1093/eurjhf/hft129.
- Jensen M.T., Kaiser C., Sandsten K.E. i wsp. Heart rate at discharge and long-term prognosis following percutaneous coronary intervention in stable and acute coronary syndromes—results from the BASKET
- PROVE trial. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168: 3802–3806. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.034.
- Prasad V.K., Hand G.A., Sui X. i wsp. Association of exercise heart rate response and incidence of hypertension in men. *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89: 1101–1107. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.04.022.
- Böhm M., Perez A.C., Jhund P.S. i wsp. Relationship between heart rate and mortality and morbidity in the irbesartan patients with heart failure and preserved systolic function trial (I-Preserve). *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16: 778–787. doi: 10.1002/ejhf.85.
- Nanchen D., Leening M.J., Locatelli I. i wsp. Resting heart rate and the risk of heart failure in healthy adults: the Rotterdam Study. *Circ. Heart Fail.* 2013; 6: 403–410. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000171.
- Poloński L., Wasilewski J. Leki beta-adrenolityczne w zapobieganiu nagłym zgonom sercowym w niewydolności serca. W: Kuch M. (red.). Leki beta-adrenolityczne w przewlekłej niewydolności serca. *Via Medica*, Gdańsk 2006: 174–184.
- McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. i wsp. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic

- Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
8. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. i wsp. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehs296.
 9. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. i wsp. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14: 1385–1413.
 10. Kasprzak J.D., Stępińska J., Woźniakowska-Kapłon B. i wsp. Optymalna częstość rytmu serca — aktualny cel terapii kardiologicznej. Stanowisko grupy ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiol. Pol.* 2012; 70: 1081–1094.
 11. Balode I., Mintāle I., Latkovskis G. i wsp. Insufficient control of heart rate in stable coronary artery disease patients in Latvia. *Medicina (Kaunas)* 2014; 5: 295–302. doi: 10.1016/j.medic.2014.10.005.
 12. Tendera M., Fox K., Ferrari R. i wsp. Inadequate heart rate control despite widespread use of beta-blockers in outpatients with stable CAD: findings from the international prospective CLARIFY registry. *Int. J. Cardiol.* 2014; 176: 119–124. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.06.052.
 13. Fox K., Ford I., Steg P.G., Tendera M., Robertson M., Ferrari R. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 2337–2345. doi: 10.1093/eurheartj/ehp358.
 14. Parker J.D., Parker J.O. Stable angina pectoris: the medical management of symptomatic myocardial ischemia. *Can. J. Cardiol.* 2012; 28 (supl. 2): S70–S80. doi: 10.1016/j.cjca.2011.11.002.
 15. Steg P.G., Ferrari R., Ford I. i wsp. Heart rate and use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease. *PLoS One* 2012; 7: e36284. doi: 10.1371/journal.pone.0036284.
 16. Fox K., Ford I., Steg P.G., Tardif J.C., Tendera M., Ferrari R. Ivabradine in Stable Coronary Artery Disease without Clinical Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1091–1099. doi: 10.1056/NEJMoa1406430.
 17. Wasilewski J., Kiljański T. (red.). Biomechaniczna przyczyna miażdżycy. Wydaw. Politechniki Łódzkiej, Łódź 2011: 121–128.
 18. Davies R.F., Habibi H., Klinke W.P. i wsp. Effect of amlodipine, atenolol and their combination on myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study (CASIS) Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 619–625.
 19. Stępińska J., Marona M., Greenlaw N., Steg G. Polish Clarify Investigators OBOT. Heart rate and the use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease: Polish baseline results of the CLARIFY registry. *Kardiol. Pol.* 2014; 72: 1156–1164. doi: 10.5603/KPa2014.0134.
 20. Daly C.A., Clemens F., Sendon J.L. i wsp. Inadequate control of heart rate in patients with stable angina: results from the European heart rate survey. *Postgrad. Med. J.* 2010; 86: 212–217. doi: 10.1136/pgmj.2009.084384.
 21. Gislason G.H., Rasmussen J.N., Abildstrøm S.Z. i wsp. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1153–1158.
 22. Kalra P.R., Morley C., Barnes S. i wsp. Discontinuation of beta-blockers in cardiovascular disease: UK primary care cohort study. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167: 2695–2699. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.116.
 23. Akylidiz Z.I., Ergene O. Frequency of angina and quality of life in outpatients with stable coronary artery disease in Turkey: insights from the PULSE study. *Acta Cardiol.* 2014; 69: 253–259.
 24. Müller-Werdan U., Stöckl G., Ebelt H., Nuding S., Höpfner F., Werdan K. Ivabradine in combination with beta-blocker reduces symptoms and improves quality of life in elderly patients with stable angina pectoris: Age-related results from the ADDITIONS study. *Exp. Gerontol.* 2014; 59: 34–41.
 25. Tardif J.C., Ponikowski P., Kahan T. Effects of ivabradine in patients with stable angina receiving β -blockers according to baseline heart rate: an analysis of the ASSOCIATE study. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168: 789–794. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.011.
 26. Werdan K., Ebelt H., Nuding S., Höpfner F., Hack G., Müller-Werdan U. Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study. *Clin. Res. Cardiol.* 2012; 101: 365–373. doi: 10.1007/s00392-011-0402-4.
 27. Tardif J.C., Ponikowski P., Kahan T. 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: 540–548. doi: 10.1093/eurheartj/ehn571.
 28. Swedberg K., Komajda M., Böhm M. i wsp. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875–885. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
 29. European Medicines Agency recommends measures to reduce risk of heart problems with Corlentor/Procoralan (ivabradine). EMA/705247/2014: Dostępne na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/11/news_detail_002217.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Data dostępu: 30.03.2015.
 30. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. i wsp. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2369–2429. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278.
 31. Vaughan-Sarrazin M.S., Mazur A., Chrischilles E., Cram P. Trends in the pharmacologic management of atrial fibrillation: Data from the Veterans Affairs health system. *Am. Heart J.* 2014; 168: 53–59. doi: 10.1016/j.ahj.2014.03.024.
 32. Van Gelder I.C., Groenvelde H.F., Crijns H.J. i wsp. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1363–1373. doi: 10.1056/NEJMoa1001337.
 33. Smit M.D., Crijns H.J., Tijssen J.G. i wsp. Effect of lenient versus strict rate control on cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation data of the RACE II (RATE Control Efficacy in permanent atrial fibrillation II) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 942–949. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.030.
 34. Groenvelde H.F., Crijns H.J., Van den Berg M.P. i wsp. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 1795–1803. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.055.
 35. Kotecha D., Holmes J., Krum H. i wsp. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384: 2235–2243. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61373-8.
 36. Shi W., Wymore R., Yu H. i wsp. Distribution and prevalence of hyperpolarization-activated cation channel (HCN) mRNA expression in cardiac tissues. *Circ. Res.* 1999; 85: e1–e6.
 37. Munk A.A., Adjemian R.A., Zhao J., Ogbaghebril A., Shrier A. Electrophysiological properties of morphologically distinct cells isolated from the rabbit atrioventricular node. *J. Physiol.* 1996; 493: 801–818.
 38. Martin R.I., Pogoryelova O., Koref M.S., Bourke J.P., Teare M.D., Keavney B.D. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2014; 100: 1506–1510. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305482.
 39. Verrier R.L., Silva A.F., Bonatti R. i wsp. Combined actions of ivabradine and ranolazine reduce ventricular rate during atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2015; 26: 329–335. doi: 10.1111/jce.12569.

40. Kosiuk J., Oebel S., John S., Hilbert S., Hindricks G., Bollmann A. Ivabradine for rate control in atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2015; 179: 27–28. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.062.
41. Cooper H.A., Bloomfield D.A., Bush D.E. i wsp. Relation between achieved heart rate and outcomes in patients with atrial fibrillation (from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management [AFFIRM] Study). *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 1247–1253.
42. Pfister R., Michels G., Sharp S.J., Luben R., Wareham N.J., Khaw K.T. Resting heart rate and incident heart failure in apparently healthy men and women in the EPIC-Norfolk study. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14: 1163–1170.
43. Esfandiari S., Fuchs F., Wainstein R.V. i wsp. Heart rate-dependent left ventricular diastolic function in patients with and without heart failure. *J. Card. Fail.* 2015; 21: 68–75. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.10.013.
44. Moran D., Buckley A., Daly K. i wsp. Heart rate awareness in patients with chronic stable heart failure. A multi-center observational study. *Int. J. Cardiol.* 2014; 177: 380–384. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.119.
45. Barrese V., Tagliatalata M. New advances in beta-blocker therapy in heart failure. *Front. Physiol.* 2013; 4: 323. doi: 10.3389/fphys.2013.00323.
46. Gorre F., Vandekerckhove H. Beta-blockers: focus on mechanism of action. Which beta-blocker, when and why? *Acta Cardiol.* 2010; 65: 565–570.
47. Wachter S.B., Gilbert E.M. Beta-adrenergic receptors, from their discovery and characterization through their manipulation to beneficial clinical application. *Cardiology* 2012; 122: 104–112. doi: 10.1159/000339271.
48. Fox K., Ford I., Steg P.G., Tendera M., Robertson M., Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817–821. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61171-X.
49. Fox K., Komajda M., Ford I. i wsp. Effect of ivabradine in patients with left-ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2263–2270. doi: 10.1093/eurheartj/ehf101.
50. Heusch G., Skyschally A., Gres P., van Caster P., Schilawa D., Schulz R. 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: 2265–2275. doi: 10.1093/eurheartj/ehn337.
51. Heusch G. Pleiotropic action(s) of the bradycardic agent ivabradine: cardiovascular protection beyond heart rate reduction. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 155: 970–971. doi: 10.1038/bjp.2008.347.
52. Becher P.M., Lindner D., Miteva K. i wsp. Role of heart rate reduction in the prevention of experimental heart failure: comparison between If-channel blockade and β -receptor blockade. *Hypertension* 2012; 59: 949–957. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183913.
53. Halsey C., Chugh A. Rate versus rhythm control for atrial fibrillation. *Cardiol. Clin.* 2014; 32: 521–531. doi: 10.1016/j.ccl.2014.07.011.
54. Mulder B.A., Van Veldhuisen D.J., Crijns H.J. i wsp. Lenient vs. strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study. *Eur. J. Heart Fail.* 2013; 15: 1311–1318. doi: 10.1093/eurjhf/hft093.
55. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. i wsp. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.
56. Mulder B.A., van Veldhuisen D.J., Crijns H.J. i wsp. Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14: 1171–1178.
57. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 525–533.
58. Hashim T., Elbaz S., Patel K. i wsp. Digoxin and 30-day all-cause hospital admission in older patients with chronic diastolic heart failure. *Am. J. Med.* 2014; 127: 132–139. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.08.006.
59. Gheorghide M., Patel K., Filippatos G. i wsp. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2013; 15: 551–559. doi: 10.1093/eurjhf/hft010.
60. Lewis R.V., Laing E., Moreland T.A., Service E., McDevitt D.G. A comparison of digoxin, diltiazem and their combination in the treatment of atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 1988; 9: 279–283.