

Может ли частота сердечных сокращений рассматриваться в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний?

В.И. Маколкин, Ф.Н. Зябрев

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Could heart rate be regarded as cardiovascular disease risk factor?

V.I. Makolkin, F.N. Zyabrev

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Статья посвящена роли повышенной частоты сердечных сокращений в качестве предиктора сердечно-сосудистых заболеваний. Большое количество эпидемиологических исследований убедительно свидетельствуют о связи этого показателя с общей и сердечно-сосудистой смертностью. Приводится обоснование ритм-замедляющей терапии с помощью принципиально нового препарата – ивабрадина, изолированно влияющего на функцию синусового узла. Результаты клинических исследований свидетельствуют об антиангинальной активности ивабрадина, что создает большие перспективы для его применения при стабильных формах ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: число сердечных сокращений, факторы риска, ишемическая болезнь сердца, блокада ионных токов синусового узла, ивабрадин.

The article is devoted to the role of increased heart rate (HR) as cardiovascular disease predictor. Many epidemiological studies demonstrate the link between this parameter and total and cardiovascular mortality. The authors describe rhythm-decelerating therapy with a new medication – ivabradine, specifically affecting sinus node function. Pilot studies confirm its antianginal efficacy, pointing to its potential in stable coronary heart disease management.

Key words: Heart rate, risk factors, coronary heart disease, ion flow blockade in sinus node, ivabradine.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основными причинами инвалидности и смерти населения экономически развитых стран. В 2002г в России ССЗ среди трудоспособного населения 25-64 лет составляли у мужчин 36%, у женщин 41% всех причин смерти. В структуре смертности от ССЗ ишемическая болезнь сердца (ИБС) и мозговой инсульт (МИ) служили причинами смерти в 55% и 24% случаев у мужчин и в 41% и 36% у женщин, соответственно [1]. Сохраняющаяся тенденция роста высоких показателей смертности от ССЗ в России и стойкая тенденция к снижению или стабилизации динамики смертности от ССЗ в странах Западной Европы еще больше увеличивают этот разрыв.

Исследования второй половины XX века выдвинули концепцию факторов риска (ФР), общих для таких, казалось бы, различных заболеваний, как ИБС (во всех ее проявлениях), цереброваскулярных заболеваний, гипертонической болезни (эссенциальной артериальной гипертонии – ЭАГ), хронической сердечной недостаточности. Убеди-

тельно доказана связь указанных выше патологий с гиперхолестеринемией (ГХС) или увеличением холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), низким уровнем ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), курением и сахарным диабетом (СД). Придают значение избыточному содержанию некоторых субстанций, таких как триглицериды (ТГ), липопротеины (а) (ЛП_а), гомоцистеин, С-реактивный белок (СРБ), нарушению системы фибринолиза. Наконец, играют определенную роль также избыточная масса тела (МТ) (ожирение центрального типа), принадлежность к мужскому полу, отягощенная наследственность по ССЗ в семье. Однако в этом перечне отсутствует такой показатель, как частота сердечных сокращений (ЧСС). Этому параметру функционирования сердечно-сосудистой системы (ССС) традиционно не уделялось и не уделяется достаточного внимания. Обычно ЧСС принимают во внимание при развитии сердечной недостаточности (СН), диффузном токсическом зобе, при шоке различного генеза, хотя здесь име-

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (495) 248-77-15

e-mail: dvmak@mail.ru; fedor-z@yandex.ru

ют значение иные характеристики — наполнение пульса, его напряжение. О характеристиках пульса упоминают также при описании приобретенных и врожденных пороков клапана аорты — высокий и скорый, малый и медленный, соответственно, при недостаточности аортального клапана и стенозе устья аорты. ЧСС имеет значение при фибрилляции (ФП), трепетании предсердий (ТП) и иных эктопических аритмиях: наджелудочковой (НЖТ) и желудочковой пароксизмальных тахикардиях (ПЖТ). Иначе говоря, о ЧСС вспоминают при наличии несомненной патологии ССС, тогда как этот параметр не привлекает внимания у здоровых лиц и, во всяком случае, у лиц, не предъявляющих каких-либо жалоб со стороны ССС. Между тем, величина ЧСС имеет немаловажное значение в качестве прогностического фактора и (даже!) продолжительности жизни. Хорошо известно, что мелкие животные как группа имеют высокую ЧСС в покое, ассоциированную с короткой продолжительностью жизни, что находится в резком контрасте с крупными животными и большей продолжительностью жизни. В работе [2] представлена схема связи длительности жизни животных и их ЧСС. Если у мыши ЧСС составляет ~ 600 уд/мин, и ее жизнь исчисляется месяцами, то у крупных животных (кит, слон) ЧСС составляет ~ 20 уд/мин, но живут они > 25-30 лет. Общее количество сердечных сокращений в течение жизни живой особи составляет ~ 3 млрд., несмотря на различие в длительности жизни различных животных [3,4]. Эти наблюдения чрезвычайно важны в приложении к клинической практике. Они позволяют предположить, что невысокая ЧСС в покое сочетается с увеличением продолжительности жизни, тогда как повышенная ЧСС, являясь ФР заболеваний ССС, сочетается с уменьшением продолжительности жизни. Высокая ЧСС может быть связана со снижением общей выживаемости лиц с уже имеющимися ССЗ, даже при их латентном течении.

Точные патофизиологические механизмы «выгоды» невысокой ЧСС не ясны. Известно, что ЧСС оказывает прямое влияние на скорость метаболических процессов и тесно связана с физической активностью (ФА) [5]. Хорошо известно, что при регрессионном анализе на логарифмической шкале зависимость между скоростью метаболизма и ЧСС такая же, как зависимость между МТ и ЧСС [6]. Если ЧСС является большой детерминантой скорости метаболизма, вполне логичным может быть предположение о связи ЧСС и ожидаемой продолжительности жизни среди животных, включая человека [5]. Такое предположение поднимает важный вопрос, что продолжительность жизни у человека может быть легко увеличена путем снижения ЧСС.

В последние два десятилетия XX века увеличился интерес к важности связи ЧСС и смертности не только у пациентов с ИБС при наличии инфаркта миокарда (ИМ) или без него, но и с АГ и возрастом.

Достаточно большое количество фактов свидетельствует также о связях повышения ЧСС и прямой роли этого показателя в патогенезе коронарного атеросклероза [7,8]. Наблюдения различных авторов показали, что увеличение ЧСС является маркером повышенного риска смертности, в т.ч. и от всех причин. Эпидемиологические исследования, включая проспективное Фремингемское исследование, начатое в 1948г, выявили, что с увеличением ЧСС происходит возрастание случаев внезапной смерти (ВС). В частности, у мужчин, но не у женщин, высокая частота пульса > 84 уд/мин была связана с утроением случаев ВС в сравнении с лицами, ЧСС которых не > 68-75 уд/мин [9]. Привлекает внимание то, что медленный ритм обладает антифибрилляторным эффектом, в связи с чем прямую и независимую связь между ЧСС в покое и ожидаемой длительностью жизни трудно опровергнуть.

Для решения этой проблемы, конечно, нужна серия эпидемиологических исследований, результаты которых приводятся в обзоре, где обсуждается связь увеличенной ЧСС с возникновением ССЗ [10]. Одним из первых таких исследований было знаменитое, проспективное Фремингемское исследование [11], начатое в 1948г, в котором приведены данные о связи ЧСС с сердечно-сосудистой смертностью у 5070 лиц, исходно без ССЗ. В течение 30-летнего наблюдения было 1876 смертей, причем в 894 случаях причиной служила сердечно-сосудистая патология. Средняя ЧСС была больше у мужчин, чем у женщин, что соответствовало более высокой смертности среди мужчин. Для обоих полов все причины смерти, сердечно-сосудистая смертность и смерть от ИБС прогрессивно увеличивались с повышением ЧСС, то же было и при случаях ВС. При ЧСС в пределах 65-94 уд/мин частота ВС утраивалась по сравнению с лицами, ЧСС которых была в пределах 35-64 уд/мин. В исследованиях NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) и NHES (National Health Examination Survey) [12,13] в течение 6-13 лет (в среднем 10 лет) наблюдались 7594 человека (5136 белые и 859 афро-американцы) в возрасте 45-74 года, не страдавшие ИБС. Относительный риск развития ИБС после коррекции множественных ФР возрастал значительно у белых мужчин при ЧСС > 84 уд/мин в покое по сравнению с лицами, ЧСС которых была < 74 уд/мин. Частота ИБС у белых женщин также возрастала с увеличением ЧСС, но не столь значительно. Риски смерти от всех причин, ССЗ, а также заболеваний, не связанных с ССС, значительно возрастали. Сходные данные были получены в проспективном исследовании GPP (Goteborg Primary Prevention trial) [14], в котором определяли эффект мультифакториальной интервенционной программы ИБС, частоты МИ, общей и сердечно-сосудистой смертности среди 10 тыс. мужчин основной группы. В группе наблюдения у 7455 лиц, ЧСС которых была в пределах 59-100 уд/мин, отмечалась четкая связь

общей и коронарной смертности с ЧСС, одновременно имела место невысокая связь ЧСС и смерти от общих причин, опухолей и МИ. В исследовании BRHS (British Regional Heart Study) [15] наблюдались в течение 8 лет 7735 мужчин в возрасте 40-59 лет без ИБС. Обнаружена четкая зависимость между величиной ЧСС в покое и фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО), при этом риск у лиц с ЧСС > 90 уд/мин в три раза превышал риск лиц с ЧСС < 60 уд/мин. В исследовании [16], начатом в 1984г, в течение 8 лет наблюдались 1827 мужчин и 2929 женщин в возрасте 40-80 лет. Была обнаружена линейная зависимость всех причин смерти от величины ЧСС; стандартизация по возрасту показала связь сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин у мужчин, однако у женщин эта связь прослеживалась лишь в возрастном периоде 60-80 лет. У женщин ЧСС < 70 уд/мин не оказывала влияния на сердечно-сосудистую смертность. В течение 5-17 лет проводились наблюдения над тремя группами наемных работников в возрасте 40-64 лет трех крупных фирм в Чикаго; было показано, что с увеличением ЧСС отмечается рост сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой смертности [17]. При мультивариантном регрессионном СОХ анализе, учитывающем АГ, возраст, уровень ХС плазмы крови, МТ, количество выкуриваемых сигарет в день, было выявлено, что ЧСС является независимым ФР ВС при наличии ИБС. Сходное исследование CORDIS (Cardiovascular Occupational Risk Factors Detection in Israeli Industries study) показало, что ЧСС является предиктором коронарной смертности при 8-летнем наблюдении за 3527 наемными работниками [18]. Отмечено, что при ЧСС ≥ 90 уд/мин относительный риск составляет 2,23, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,4-3,6, по сравнению с лицами, ЧСС которых < 70 уд/мин.

В работе [19] подводятся итоги некоторых эпидемиологических исследований, в которых суммарно участвовали 116 тыс. лиц в возрасте 18-80 лет, наблюдавшихся в течение 5-36 лет. Автор приходит к выводу, что независимо от пола, возраста, этнической принадлежности отмечается увеличение риска смерти от всех причин, включая ССЗ, с ростом ЧСС (при этом в различных исследованиях указывается различная ЧСС как «критическая» — 84 уд/мин, 90 уд/мин, 100 уд/мин). Анализ проведенных исследований позволил сделать следующие заключения:

- имеется трехкратное увеличение частоты смерти у лиц с ЧСС 90-99 уд/мин по сравнению с лицами, у которых ЧСС < 60 уд/мин;
- увеличение смертности происходит за счет роста случаев ИБС;
- значительная связь существует между увеличением ЧСС и ВС;
- существует 5-6-кратный риск ВС у мужчин и 2-кратный — у женщин при ЧСС 88-99 уд/

мин по сравнению с лицами, ЧСС которых < 60-65 уд/мин;

- общее увеличение смертности, ассоциированное с повышением ЧСС, является клинически значимым;
- после учета известных ФР ИБС — возраст, пол, АД, СД, индекс МТ (ИМТ), ЧСС остается значимым ФР увеличения количества смертей;
- в популяционных исследованиях показано, что ассоциация между ЧСС и сердечно-сосудистой смертностью у женщин менее выраженная, нежели у мужчин.

Большим событием явилась публикация результатов обширного отечественного эпидемиологического исследования, которое было проведено в России сотрудниками ГНИЦ ПМ [20]. По единому протоколу исследовались в различные годы 10109 мужчин и 4668 женщин в возрасте ≥ 35 лет. Наблюдение за смертностью составило 18 и 16 лет соответственно. Протокол исследования включал информацию о стандартных социально-демографических характеристиках, поведенческих привычках, измерении АД и ЧСС, сердечно-сосудистом анамнезе, антропометрии и электрокардиографии (ЭКГ), зарегистрированной в покое в 12 стандартных отведениях. Наблюдались достоверные положительные ассоциации между высокой ЧСС и артериальным давлением (АД), общим ХС, ТГ, наличием АГ, ИБС (стенокардии напряжения) как у мужчин, так и у женщин. Интересно отметить, что у мужчин обнаруживают положительные ассоциации между высокой ЧСС и употреблением алкоголя, курением, тогда как у женщин они отсутствовали. Большой интерес представил многофакторный анализ общей смертности у мужчин и женщин, включавший такие показатели как возраст, курение в настоящее время и в прошлом, уровень образования, употребление алкоголя, ИМТ, ТГ, общий ХС, ЛВП, наличие АГ и ИБС. Оказалось, что при коррекции на все включенные в анализ ФР, сохраняется прямая зависимость между частотой пульса и общей смертностью — чем выше ЧСС, тем выше смертность (при $p < 0,0001$). Статистически значимое увеличение смертности от всех причин наблюдается уже при ЧСС 77-79 уд/мин, а при ЧСС > 80 уд/мин риск умереть увеличивается на 30% для мужчин и женщин. Анализ выживаемости показал, что ожидаемая продолжительность жизни мужчин 35 лет с ЧСС > 80 уд/мин на 7 лет меньше, чем при ЧСС в покое не > 60 уд/мин. В то же время женщины с ЧСС > 80 уд/мин живут на 3,2 года меньше, чем те, кто имеет ЧСС < 60 уд/мин.

Предсказательная ценность ЧСС в отношении ССЗ отмечается как в общей популяции [17,21], так и в группах больных, перенесших ИМ [22] или страдающих АГ [23]. Долгосрочная прогностическая ценность ЧСС в покое у больных с предполагаемой или подтвержденной ИБС изучалась в исследовании CASS (Coronary Artery Surgery Study) [24] и при

последующем анализе [25]. В исследование вошли 24959 пациентов, у которых диагноз был подтвержден при коронароангиографии (КАГ). После исходного, стандартного, клинического, лабораторного и инструментального обследования, включая ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ), пациенты ежегодно систематически наблюдались в среднем на протяжении 14,7 лет. Конечными точками были развитие острого ИМ, любое сердечно-сосудистое «событие», МИ, кардиохирургическое вмешательство, смерть. Для суммации взаимодействия различных ФР и ССО весь массив наблюдавшихся пациентов был разбит на квинтили по величине ЧСС: < 62 уд/мин, 63-70, 71-76, 77-82, 83 уд/мин и >). Мультивариантный СОХ регрессионный анализ для общей смертности показал, что после учета возраста, пола, АГ, СД, курения, величины фракции выброса (ФВ), степени поражения коронарных артерий, ФА, а также особенностей проводимого лечения лица с ЧСС = 77-82 уд/мин имели больший риск смерти от всех причин; это было еще более выраженным у лиц с ЧСС в покое > 83 уд/мин. Было также выявлено, что высокая ЧСС > 83 уд/мин является мощным предиктором сердечно-сосудистой смертности. Старший возраст, АГ, СД, избыточная МТ, курение и поражение коронарных артерий также были высоко ассоциированы с сердечно-сосудистой смертностью. Наблюдалась значительная разница между частотой госпитализации у лиц из групп двух высших квинтилей по сравнению с остальными. Был сделан вывод, что у больных с доказанной ИБС ЧСС является мощным предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности, вне зависимости от других известных ФР — АГ, СД, курение.

Вместе с тем, введение в клиническую практику в конце 60-х годов прошлого века β -адреноблокаторов, обладающих брадикардизирующим действием и успешно применяемых при самых различных заболеваниях ССС, косвенно убедило в пользе снижения увеличенной ЧСС. Не вызывает сомнения факт уменьшения частоты стенокардических приступов и длительности ишемических эпизодов при снижении ЧСС путем назначения β -адреноблокаторов. Однако в умах врачей бытует ложное представление, что резкое снижение ЧСС до ≤ 60 уд/мин при назначении β -адреноблокаторов является проявлением побочного действия препарата. В небольшом количестве случаев это действительно так, когда больные субъективно плохо переносят брадикардию, хотя количество приступов стенокардии и снижается. Кроме того, имеется ряд противопоказаний к назначению этой весьма эффективной группы препаратов. Стремление получить препараты, эффективно снижающие ЧСС, привело к открытию целого ряда новых фактов. Было установлено, что в контроле ЧСС торможение ионных токов I_f играет ключевую роль [26]. Участие f-каналов синусового узла в контроле ЧСС представляется следующим об-

разом [27]: катехоламины, стимулируя активность фермента аденилатциклазы, приводят к увеличению выработки циклического аденозин монофосфата (цАМФ), который способствует открытию f-каналов, тогда как подавление ацетилхолином выработки цАМФ снижает вероятность открытия f-каналов синусового узла. В настоящее время синтезирован первый ингибитор ионных токов I_f избирательного действия — ивабрадин (Кораксан®, Лаборатории Сервье, Франция), обладающий пульс-урежающим эффектом и не оказывающий отрицательного инотропного влияния, а также не действующий на атриовентрикулярную проводимость. Кораксан® специфически связывается с f-каналами клеток синусового узла и таким образом снижает ЧСС.

В настоящее время проведены исследования, подтверждающие антиангинальный эффект Кораксана®, благодаря его брадикардическому действию. Сравнивали Кораксан® и Атенолол в большой популяции пациентов со стабильной стенокардией — многоцентровое, международное, двойное слепое, рандомизированное, контролируемое исследование с участием 939 больных с документально подтвержденной ИБС и стабильной стенокардией [28]. После предварительного периода приема плацебо, в течение которого ранее назначенная терапия была отменена, пациенты были разделены на группы: получавшие Кораксан® 5 мг два раза в сутки или Атенолол 50 мг один раз в сутки. После одного месяца лечения пациенты в течение 12 недель получали в большей дозе Кораксан® (7,5 и 10 мг/сут) или Атенолол (100 мг/сут). Эффективность оценивалась по динамике общей продолжительности физической нагрузки (ФН), времени до развития приступа стенокардии, времени до достижения депрессии сегмента ST на 1 мм. Через 1 месяц от начала терапии в обеих терапевтических группах (Кораксан® 5 мг два раза в сутки и Атенолол 50 мг один раз в сутки) была отмечена эффективность в виде повышения общей продолжительности ФН; эта тенденция отмечена и в отношении увеличения времени до появления приступа стенокардии и времени до появления депрессии сегмента ST на ЭКГ. Через 4 месяца терапии эти параметры улучшились в большей степени. Кораксан® на две трети снижал частоту приступов стенокардии; потребность в короткодействующих нитратах снизилась на три четверти. В другой работе сравнение Кораксана® с амлодипином у больных стабильной стенокардией также показало высокую антиангинальную эффективность препарата, при этом ЧСС и двойное произведение (ЧСС $\times$ АД) в покое и при максимальной ФН были значительно ниже в группе больных, лечившихся Кораксаном®, по сравнению с амлодипином [29]. Это означает, что Кораксан® обеспечивает большее снижение потребления кислорода миокардом по сравнению с амлодипином, что весьма важно для больных стабильной стенокардией.

К сожалению, приходится констатировать, что определение ЧСС не стало в достаточной мере неотъемлемой частью обычной клинической практики. Практические врачи не слишком доверяют этому параметру, рассматривая его либо как показатель активности симпатической нервной системы, что само по себе верно особенно у молодых лиц без кардиальной патологии, либо как нестабильный пока-

затель функционирования всей ССС, однако ЧСС никак не рассматривается у здоровых и больных как ФР будущих сердечно-сосудистых катастроф и как маркер продолжительности жизни. Вероятно, необходимы настойчивые усилия по внедрению в сознание широкого круга врачей всех специальностей, не только интернистов, понимания значимости такого простого параметра.

Литература

1. Оганов Р.Г. Развитие профилактической кардиологии в России. Кардиоваск тер профил 2004; 3(3), ч.1: 10-4.
2. Levine HJ. Rest Heart rate and life expectancy. JACC 1997; 30(4): 1104-6.
3. Spector WS. Handbook of Biologocal Data, WB Saunders. Philadelphia 1956; 41.
4. White PD, Jenkins JL, Benedict FG. The electrocardiogram of the elephant. Am Heart J 1938; 16: 744.
5. Boraso A. Why is reduced heart rate beneficial? Dialog in Cardiovasc Med 2001; 6: 19-24.
6. Schmidt-Nielsen K. Animal Phisiology: Adaptation and Environment. New York: Cambridge University Press 1975; 133.
7. Beere P, Glagov S, Zarins C. Retarding effect of lowering heart rate on coronary atherosclerosis. Science 1984; 226: 180-2.
8. Perski A, Hamsted A, Lindvall K, Theorell T. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction parients. Am Heart J 1988; 116: 1369-73.
9. Castelli WP, Levy D, Wilson PWF, Kannel W. Sudden death: The view from Framingham. In Kostis JB, Sanders M (eds). The Prevention of Sudden Death. E Wiley-Liss, New York 1990; 1-8.
10. Singh BN. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of reduced heart rate. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2001; 6(4): 313-31.
11. Kannel W, Kannel C, Paffenbarger R, Cupples A. Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingem Study. Am Heart J 1987; 113: 1489-94.
12. Gillum R. The epidemiology of resting heart rate in a national sample of men and women: association with hypertension, coronary heart disease, blood pressure, and other cardiovascular risk factors. Am Heart J 1988; 116: 163-74.
13. Gillum R, Makus D, Feldman J. Pulse rate, coronary heart disease and death: The NHANES I epidemiologic follow-up study. Am Heart J 1991; 121: 172-7.
14. Wilhelmsen I, Berglund G, Elmfeldt D, et al. The multi factor primary prevention trial in Goteborg, Sweden. Eur Heart J 1986; 7: 279-88.
15. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischemic heart disease and sudden cardiac death in middle-aged British men. Br Heart J 1993; 70: 49-55.
16. Mensink Gb, Hoffmeister H. The relationship between reating heart rate and all-cause cardiovascular and cancer mortality. Eur Heart J 1997; 18: 1404-10.
17. Dyer A, Perski, Stamler J, et al. Heart rate as prognostic factor for coronary heart disease and mortality: Findings in three Chicago epidemiologic studies. Am J Epidemiol 1980; 12: 736-49.
18. 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: 116-24.
19. Habib GB, Is heart rate a risk factor in the general population? Dialog in Cardiovasc Med 2001; 6: 25-31.
20. Шальнова С.В., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. Кардиология 2005; 10: 45-50.
21. Menotti A, Mulder I, Nissinen A, et al. Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male population and their impact on 10-year all-cause mortality: The FINE study. J Clin Epidemiol 2001; 54: 680-6.
22. Disegni E, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, et al. The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. J Clin Epidemiol 1995; 48: 1197-205.
23. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. Arch Intern Med 2002; 162: 2313-21.
24. National Heart, Lung and Blood Institute Coronary Artery Surgery Study. A multicenter comparison of the effects of randomized medical and surgical treatment of mildly symptomatic patients with coronary artery disease, and registry of consecutive petients undergoing coronary angiography. Circulation 1981; 63: 11-8.
25. 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; 11-8.
26. Brown H, DiFrancesco D. Voltage-clamp investigations of membrane currents underlying pacemaker activity rabbit sino-atrial node. J Physiol 1980; 308: 331-51.
27. DiFrancesco D. Pacemaker incardiac tissue. Ann Rev Physiol 1993; 55: 455-72.
28. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. On behalf of INITIATIVE study group. Antianginal and anti-ischemic effects of the If current inhnbitor ivabradine compared to atenolol as monotherapies with chronic stable angina. Eur Heart J 2003; 24: Abstracts 186.
29. Ruzylo W, Ford I, Tendera M, et al. Antianginal and antiischemic effects of the IF current inhnbitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapy in patients with chronic stable angina: A 3-month randomised, controlled, double-blind, multi-ctnter trial. Eur Heart J 2004; 25: Abstracts 878.

Поступила 30/03-2006