

Lek. Anna Kowalczyk, prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała
I Katedra i Klinika Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała

Iwabradyna – nowe możliwości terapii chorych z niewydolnością serca

Niewydolność serca (HF, heart failure) stanowi poważny problem epidemiologiczny i społeczny w krajach rozwiniętych. W populacji naszego kraju niewydolność serca dotyczy ok. 2-3% pacjentów^[1]. Wzrost liczby chorych z HF jest związany przede wszystkim z poprawą skuteczności w zakresie prewencji pierwotnej i wtórnej choroby wieńcowej oraz starzeniem się społeczeństwa^[2,3]. Zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca (CHF, chronic heart failure) stanowią jedną z najczęstszych przyczyn hospitalizacji wśród chorych po 65 roku życia^[1]. Pomimo postępów w leczeniu farmakologicznym oraz rozwoju metod elektroterapii (CRT, chronic resynchronization therapy), rokowanie w CHF jest złe, z 4-letnią śmiertelnością sięgającą 50%^[1,2]. Należy pamiętać, że istnieje wiele predyktorów niekorzystnego rokowania u chorych z CHF, wśród nich m.in. obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, left ventricular ejection fraction), podwyższony poziom BNP (B-type natriuretic peptide) i podwyższona częstość rytmu serca (HR, heart rate)^[2,4].

Częstość rytmu serca – istotny czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z niewydolnością serca

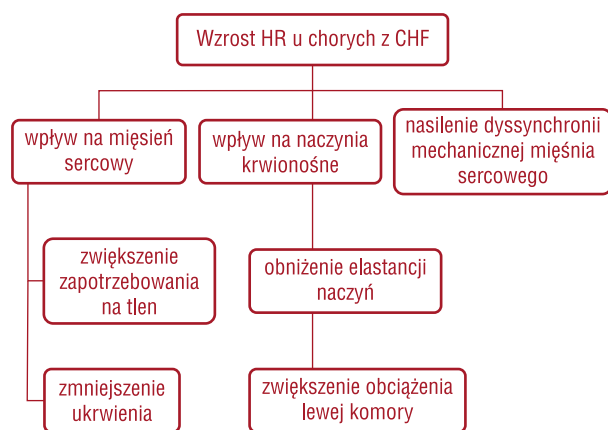
Od wielu lat częstość rytmu serca jest przedmiotem badań i analiz dotyczących chorób sercowo-naczyniowych i ich prewencji^[5]. W większości prac poświęconych temu zagadnieniu potwierdzono, że podwyższona spoczynkowa wartość HR stanowi czynnik ryzyka śmiertelności ogólnej oraz sercowo-naczyniowej wielu populacji poddanych badaniom^[5,6]. Wykazano, że spoczynkowa HR jest silnym czynnikiem predykcyjnym śmiertelności sercowo-naczyniowej u chorych z chorobą wieńcową, nadciśnieniem tętniczym, CHF oraz w populacji ogólnej^[7-11]. Ponadto wśród osób ze spoczynkową tachykardią częściej stwierdzano: insulinooporność, podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, otyłość, podwyższony poziom glukozy, insuliny, CRP oraz leukocytów, nieprawidłowy profil lipidowy i zespół metaboliczny^[5]. Przyczyn niekorzystnego wpływu podwyższonej HR na ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z tachykardią upatruje się przede wszystkim w zwiększeniu zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, skutkującego niedokrwieniem, oraz predyspozycji do wystąpienia tachyarytmii komorowych^[5]. U chorych z niewydolnością serca i zawałem mięśnia sercowego potwierdzono istotny związek pomiędzy redukcją HR a śmiertelnością sercowo-naczyniową^[12,13]. W badaniu

EVEREST potwierdzono, że podwyższona częstość rytmu serca >70/min wiązała się z gorszym rokowaniem w grupie chorych z HFrEF i rytmem zatokowym^[14]. Habal i wsp. zaobserwowali, że chorzy z podwyższoną HR są znacznie częściej hospitalizowani z powodu zaostrzeń CHF oraz innych przyczyn sercowo-naczyniowych. Ponadto stwierdzono, że wyższa HR wiązała się z większym ryzykiem zgonu całkowitego oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 30 dni od wypisu ze szpitala^[15]. W innych badaniach potwierdzono, że u chorych z objawową CHF, leczonych zgodnie z zaleceniami, niższa częstość HR wiązała się z rzadszym występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych^[4]. Mechanizmy patofizjologiczne prowadzące do wystąpienia powyższych niekorzystnych następstw przedstawiono na rycinie 1.

Kilka słów o diagnostyce i leczeniu niewydolności serca

W najnowszych wytycznych dotyczących rozpoznawania i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca z 2016 r. wprowadzono nowy podział HF, w zależności od wartości LVEF, w którym wyróżniono: HF z zachowaną LVEF ($\geq 50\%$, HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction), pośrednią LVEF (40-49%, HFmrEF, heart failure with mid-range ejection fraction) oraz obniżoną LVEF ($< 40\%$, HFrEF, heart failure with reduced ejection

Ryc. 1. Wpływ podwyższonej HR na funkcję mięśnia sercowego i naczyń krwionośnych u chorych z CHF^[16-19]



fraction)^[3]. Kluczową rolę w diagnostyce odgrywa współistnienie typowych objawów podmiotowych i ewentualnie przedmiotowych oraz zaburzeń strukturalnych lub czynnościowych serca. W diagnostyce HF niezwykle pomocne są: podwyższone stężenie peptydów natriuretycznych (BNP) oraz nieprawidłowy wynik badania echokardiograficznego, zwłaszcza potwierdzenie strukturalnej choroby serca oraz dysfunkcji rozkurczowej. Leczenie niewydolności serca ma na celu nie tylko poprawę stanu klinicznego, ale również zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu zaostrzenia CHF oraz śmiertelności. Wśród wielu grup leków stosowanych w leczeniu HF główną rolę w poprawie rokowania odgrywają: β -bloker, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitors), ewentualnie blokery receptora dla angiotensyny (ARB, angiotensin receptor blockers) oraz antagoniści aldosteronu (MRA, mineralocorticoid receptor antagonists)^[3]. Warto podkreślić, że powszechnie stosowane leki diuretyczne wykazują jedynie działanie objawowe. Leki β -adrenolityczne są jedną z najważniejszych grup leków w CHF. Wpływając korzystnie na zmniejszenie zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, przyczyniają się do poprawy jego funkcji, wykazując szczególną skuteczność działania w grupie chorych z HFrEF^[3]. Skuteczność β -blokerów w leczeniu chorych z HF potwierdzono w wielu badaniach i próbach klinicznych^[20-23]. Niemniej jednak β -bloker mogą również wykazywać wiele działań niepożądanych, zwłaszcza objawową bradykardię, zaburzenia przewodzenia, hipotonię i inne. Należy pamiętać, że nie u wszystkich chorych, szczególnie w wieku podeszłym, można zastosować β -bloker w optymalnej dawce, głównie z powodu objawów nietolerancji lub występowania działań niepożądanych^[3].

Właściwości iwabradyny – czym różni się od β -blokerów?

Iwabradyna jest lekiem o wybiórczym działaniu hamującym prąd If w komórkach węzła zatokowego, który kontroluje samoistną depolaryzację tego rozrusznika, wpływając tym samym na regulację częstości rytmu serca. Prąd If jest prądem sodowo-potasowym, który jest uaktywniany przez hiperpolaryzację oraz układ współczulny. Iwabradyna nie wywiera działania hamującego na receptory β_1 ani β_2 , dlatego w przeciwieństwie do β -blokerów, które wykazują działanie chronotropowo, dromotropowo i inotropowo ujemne, iwabradyna nie wpływa w żadnym stopniu na czas przewodnictwa przedsionkowego, przedsionkowo-komorowego, komorowego ani na kurczliwość mięśnia sercowego czy naczyń wieńcowych. W związku z brakiem wpływu na receptory β_2 , nie wywiera efektu bronchospastycznego i może być bezpiecznie stosowana przez chorych na astmę oskrzelową. W wyniku stosowania iwabradyny w zalecanych dawkach obserwujemy zmniejszenie częstości pracy serca o ok. 10 uderzeń/min, niezależnie od podejmowanego wysiłku. Wskutek obniżenia częstości akcji serca, iwabradyna sprzyja zmniejszeniu obciążenia mięśnia sercowego i jego zapotrzebowania na tlen, a tym samym redukcji dolegliwości dławicowych. Skuteczność iwabradyny w zapobieganiu epizodom niedokrwienia oraz efektywne działanie przeciwdławicowe udowodniono w badaniach klinicznych^[14,25]. Iwabradyna jest dobrze rozpuszczalna w wodzie i wykazuje bardzo dobrą dostępność biologiczną po podaniu per os, osiągając stężenie maksymalne po ok. 1 godzinie od przyjęcia. Iwabradyna jest szybko i niemalże całkowicie wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po ok. 1 godzinie od przyjęcia leku na czczo. Bez względu na dostępność biologiczną tabletek powlekanych wynosi około 40% ze względu na efekt pierwszego przejścia w jelitach i wątrobie. Iwabradyna wiąże się z białkami osocza w ok. 70% przypadków. Jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie i jelitach w procesie oksydacji z udziałem cytochromu P450 3A4. Warto pamiętać, że leki o silnym działaniu hamującym lub pobudzającym CYP3A4 mogą mieć znaczny wpływ na stężenia iwabradyny w osoczu. Okres półtrwania tego leku wynosi 11 godzin, a metabolity są wydalane z kałem i moczem. Główne przeciwwskazania do zastosowania iwabradyny obejmują przede wszystkim bradykardię, zaburzenia przewodzenia, dekompensację CHF i ostry zespół wieńcowy. Iwabradynę cechuje wysoki profil bezpieczeństwa stosowania. Lek jest najczęściej dobrze tolerowany przez chorych, a zgłaszane działania niepożądane mają zazwyczaj charakter przemijający, rzadko

prowadząc do całkowitego zaprzestania terapii. Jednymi z najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych przez chorych, szczególnie w trakcie pierwszych dwóch miesięcy leczenia, są zaburzenia widzenia, zwłaszcza wrażenie silnego światła (14,5%), podwójne lub osłabione widzenie. Przyczyn zaburzeń widzenia należy upatrywać w hamującym wpływie iwabradyny na siatkówkowy prąd I_h, uczestniczący w uzyskiwaniu rozdzielczości czasowej układu wzrokowego poprzez ograniczanie reakcji siatkówki na bodźce jasnego światła. Zaburzenia widzenia u wielu chorych mają tendencję do ustępowania, zwłaszcza po redukcji dawki leku. Działania niepożądane iwabradyny ze strony układu sercowo-naczyniowego obejmują głównie bradykardię (ok. 3% chorych), rzadziej bloki przedsionkowo-komorowe, dodatkowe skurcze komorowe, a także częstsze występowanie migotania przedsionków oraz niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego^[24]. Należy jednak podkreślić, że potwierdzona badaniami, ciężka, objawowa bradykardia występowała jedynie u 0,5% pacjentów.

Zastosowanie iwabradyny w praktyce klinicznej

Iwabradyna jest lekiem coraz szerzej stosowanym w praktyce klinicznej. Wśród najczęstszych wskazań do jej zastosowania znajdują się przewlekła, stabilna dławica piersiowa oraz przewlekła niewydolność serca. Iwabradyna jest zalecana w leczeniu objawowym przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u chorych z rytmem zatokowym oraz z częstością akcji serca ≥ 70 /min, zwłaszcza w przypadku nietolerancji β -adrenolityków lub wystąpienia przeciwwskazań do ich przyjmowania. Należy pamiętać, że lek jest refundowany u chorych z HR ≥ 75 /min. Iwabradyna może być stosowana w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z β -adrenolitykami, w przypadku niedostatecznej kontroli akcji serca. Przed rozpoczęciem leczenia, celem zachowania optymalnego dostosowania dawki oraz uniknięcia działań niepożądanych, należy dokonać przynajmniej dwukrotnie, a najlepiej serii pomiarów częstości akcji serca, zapisów EKG lub wykonać badanie Holtera EKG w warunkach ambulatoryjnych. W leczeniu początkowym stosuje się najczęściej dawkę 10 mg/dobę, zwiększając stopniowo do maksymalnej dawki 15 mg/dobę, ewentualnie modyfikując dawkowanie po ok. 2 tygodniach leczenia, w przypadku utrzymywania się częstości akcji serca powyżej 60/min. Głównym wskazaniem do zastosowania iwabradyny w HFrEF jest występowanie objawów (II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA) u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem

standardowym, w tym z β -adrenolitykiem, lub gdy leczenie β -adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo źle tolerowane (Tabela 1)^[27,28]. Zalecana dawka początkowa iwabradyny wynosi 5 mg dwa razy na dobę, dalsze postępowanie zależy od tolerancji leku, a także częstości akcji serca. Najczęściej dawkowanie wymaga modyfikacji po ok. 2 tygodniach leczenia i dostosowania przede wszystkim do częstości akcji serca. W przypadku utrzymywania się akcji serca > 60 /min, należy zwiększyć dawkę do 7,5 mg dwa razy dziennie, natomiast w przypadku jej obniżenia < 50 /min, dawka powinna być zmniejszona do 5 mg/dobę. Leczenie farmakologiczne należy prowadzić szczególnie ostrożnie u chorych w podeszłym wieku, z dysfunkcją nerek oraz wątroby.

Skuteczność iwabradyny w leczeniu chorych z HF potwierdzono randomizowanymi badaniami klinicznymi, wśród nich największe implikacje terapeutyczne przyniosły badania BEAUTIFUL (Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction) oraz SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial). W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu BEAUTIFUL oceniano związek pomiędzy HR i rokowaniem w grupie 10 917 chorych z wieńcowopochodną HFrEF i LVEF $< 40\%$ otrzymujących iwabradynę lub placebo. Zdecydowana większość chorych biorących udział w badaniu znajdowała się w klasie NYHA II lub III oraz była leczona zgodnie z obowiązującymi standardami, przy czym należy podkreślić, że 87% chorych przyjmowało β -blokerę. Podczas 19-miesięcznego okresu obserwacji nie stwierdzono różnicy pomiędzy obiema gru-

Tabela 1. Wskazania do zastosowania iwabradyny u chorych z HFrEF^[9]

Zalecenia do stosowania iwabradyny	Klasa	Poziom
Rozważyć w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u objawowych pacjentów z LVEF $\leq 35\%$, rytmem zatokowym i spoczynkową czynnością serca ≥ 70 /min pomimo leczenia β -blokerem w dawkach udokumentowanych w badaniach klinicznych (maksymalnie tolerowanych), ACEI (lub ARB) i MRA (lub ARB)	Ila	B
Rozważyć w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u objawowych pacjentów z LVEF $\leq 35\%$, rytmem zatokowym i spoczynkową czynnością serca ≥ 70 /min, którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do leczenia β -blokerem. Pacjenci powinni otrzymywać również ACEI (lub ARB) i MRA (lub ARB)	Ila	C

HF – heart failure, niewydolność serca, LVEF – left ventricular ejection fraction, frakcja wyrzutowa lewej komory, ACEI – angiotensin converting enzyme inhibitors, inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB – angiotensin receptor blockers, blokery receptora dla angiotensyny, MRA – mineralocorticoid receptor antagonists, antagoniści receptora dla mineralokortykoidów

pami pod względem występowania złożonego punktu końcowego, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu zawału mięśnia sercowego oraz z powodu zaostrzenia HF, jak również drugorzędowego punktu końcowego. Niemniej jednak zaobserwowano poprawę LVEF i wymiarów lewej komory w podgrupie 426 chorych poddanych badaniu echokardiograficznemu^[9,29]. W podgrupie 5392 chorych z $HR \geq 70/\text{min}$, przydzielonych do grupy przyjmującej iwabradynę, zawały mięśnia sercowego występowały istotnie rzadziej niż w grupie placebo^[9].

Badanie SHIFT było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem, przeprowadzonym w celu oceny wpływu redukcji częstości pracy serca na rokowanie u pacjentów z wieńcowopochodną i niewieńcowopochodną stabilną HF i obniżoną LVEF. Kryteria włączenia obejmowały osoby w wieku powyżej 18 roku życia, z $CHF \leq 35\%$ i skurczową dysfunkcją lewej komory oraz z rytmem zatokowym ($HR > 70/\text{min}$) i hospitalizacją z powodu zaostrzenia CHF w ciągu ostatnich 12 miesięcy^[4]. Kryteria wyłączenia stanowiły m.in.: stymulacja komorowa lub przedsionkowo-komorowa przez większość dnia, migo-

tanie lub trzepotanie przedsionków oraz objawowa hipotensja. Chorych randomizowano do grupy leczonej iwabradyną (15 mg) lub do grupy kontrolnej (placebo). Wszyscy zrekrutowani chorzy otrzymywali również stopniowo zwiększaną dawkę iwabradyny w przypadku częstości akcji serca powyżej 60/min. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub ponowną hospitalizację z powodu zaostrzenia HF. Analizie poddano 6505 chorych w wieku $60,4 \pm 11,4$ roku, a średni czas trwania obserwacji wyniósł 22,9 miesiąca. Należy podkreślić, że β -adrenolityki otrzymywało 89% chorych, chociaż jedynie 26% z nich pełną dawkę. W grupie przyjmującej iwabradynę zaobserwowano istotną redukcję częstości pracy serca, a pierwszorzędowy punkt końcowy występował istotnie rzadziej w grupie badanej niż w grupie placebo (24% vs 29%). Należy zaznaczyć, że częstość ponownych hospitalizacji była istotnie niższa w grupie iwabradyny (16% vs 21%). Nie potwierdzono istotnego zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo naczyniowych ($p=0,128$) ani śmiertelności całkowitej ($p=0,092$). Niemniej jednak w retrospektywnej analizie podgrup wykazano

poprawę przeżywalności u pacjentów z $LVEF \leq 35\%$, z rytmem zatokowym oraz spoczynkową $HR \geq 75/\text{min}$ ^[27]. Warto podkreślić, że wśród chorych z najwyższą $HR (\geq 87/\text{min})$ obserwowano jego największą redukcję po iwabradynie oraz największe obniżenie częstości hospitalizacji z powodu zaostrzenia CHF^[4]. Ponadto w subpopulacji 275 chorych poddanych badaniu echokardiograficznemu potwierdzono poprawę kurczliwości, objawiającą się niewielkim wzrostem $LVEF (4-10\%)$ oraz obniżeniem objętości końcoworozkurczowej oraz końcowoskurczowej lewej komory po upływie 8 miesięcy od zastosowania iwabradyny w porównaniu z placebo^[30,31]. Wśród nielicznych działań niepożądanych w grupie iwabradyny istotnie częściej zaobserwowano jedynie bradykardię. Wysoki profil bezpieczeństwa leku potwierdza fakt, że jedynie 1% chorych przerwało leczenie, a 2/3 chorych otrzymywało docelową dawkę. W łącznej analizie 11 897 chorych z badań SHIFT i BEAUTIFUL z wyjściową $HR \geq 70/\text{min}$ potwierdzono redukcję częstości hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF wśród chorych przyjmujących iwabradynę, ale nie zaobserwowano istotnego wpływu tego leku na śmiertelność sercowo-naczyniową^[32]. W wielu badaniach wykazano, że leczenie iwabradyną pociąga za sobą również wiele innych korzyści w grupie chorych z HF. Jednym z ważniejszych badań dotyczących wpływu redukcji częstości rytmu serca z udziałem karwedylolu i/lub iwabradyny na poprawę wydolności fizycznej chorych z HF leczonych optymalnie ACEI było badanie CARVIVA HF (Effect of carvedilol, ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with heart failure). Badaniem objęto 121 chorych, których przydzielono do jednej z trzech grup otrzymujących karwedylol (50 mg/dobę), iwabradynę (15 mg/dobę) lub oba leki (odpowiednio: 25 mg i 15 mg/dobę). Leczenie było najlepiej tolerowane przez chorych przyjmujących iwabradynę. W grupach otrzymujących iwabradynę w monoterapii lub w połączeniu z karwedylem, lecz nie wśród chorych leczonych jedynie β -blokerem, zaobserwowano istotne wydłużenie dystansu w teście 6-minutowego chodu, czas trwania wysiłku fizycznego oraz poprawę jakości życia^[33]. Powyższe obserwacje zostały potwierdzone również przez innych autorów^[34,35].

Podsumowanie

Leczenie niewydolności serca stanowi niezwykle trudne wyzwanie dla kardiologów. Niemniej jednak optymalna, indywidualnie dostosowana farmakoterapia może przyczynić się nie tylko do poprawy stanu klinicznego pacjentów, ale również rokowania w HF. Wśród leków mających istotny

wpływ na przebieg i rokowanie w tej chorobie ważne miejsce zajmują β -blokerzy. Niestety, nie wszyscy chorzy mogą korzystać z optymalnej terapii tymi lekami w zalecanych dawkach, z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych lub objawów ich nietolerancji. Iwabradyna stanowi wówczas istotne uzupełnienie lub alternatywę terapii w grupie chorych z HF. Dzięki dużej skuteczności działania w połączeniu z wysokim profilem bezpieczeństwa, zajmuje ważne miejsce w leczeniu chorych z HF, przyczyniając się do poprawy stanu klinicznego, codziennego funkcjonowania i wydolności fizycznej, wpływając istotnie na poprawę jakości ich życia.

Piśmiennictwo:

1. Nessler J, Gackowski A et al. Przewlekła niewydolność serca. Kompendium. Viamedica, Gdańsk, 2015.
2. Straburzyńska-Migaj E, Nessler J, Gackowski A, Rozentryt P. Niewydolność serca w Polsce – raport 2016. Materiały informacyjne Sekcji Niewydolności Serca PTK.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
4. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010; 376:875-885.
5. Inoue T. Heart rate as a therapeutic target for the prevention of cardiovascular disease. *Angiol* 2013; 1:1 doi: 10.4172/2329-9495.1000104.
6. Fox K, Borer JS, Camm AJ et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 823-830.
7. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RSJR et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489-94.
8. Kolloch R, Legler UF, Champion A et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandopapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008; 29: 1327-34.
9. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807-816.
10. 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: 1428-33.
11. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 65-75.
12. Kjekshus J, Gullestad L. Heart rate as the therapeutic target in heart failure. *Eur Heart J Suppl* 1999; H64-H69.
13. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2007; 28: 3012-3019.
14. Greene SJ, Vaduganathan M, Wilcox JE et al. EVEREST Trial Investigators. The prognostic significance of heart rate in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm: insights from the EVEREST (Efficacy of vasopressin antagonism in heart failure: outcome study with tolvaptan) trial. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 488-496.
15. Habal MV, Liu PP, Austin PC et al. Association of heart rate at hospital discharge with mortality and hospitalizations in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2014; 7: 12-20.
16. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation* 2004; 109: 1674-79.
17. Colin P, Ghaleh B, Monnet X et al. Effect of graded heart rate reduction

- with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time in exercising dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 208: 236-40.
18. Kelly RP, Ting CT, Yang TM et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation* 1992; 86: 513-21.
 19. Kurita T, Onishi K, Dohi K et al. Impact of heart rate on mechanical dyssynchrony and left ventricular contractility in patients with heart failure and normal QRS duration. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 637-43.
 20. Gheorghiadu M, Colucci WS, Swedberg K et al. β -blockers in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 108: 1570-75.
 21. Gullestad L, Wikstrand J, Deedwania P et al. What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta-blocker? Experiences from the Metoprolol Controlled Release/Extended Release-Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 252-59.
 22. Metra M, Torp-Pedersen C, Swedberg K et al. Influence of heart rate, blood pressure and beta-blocker dose on outcome and the differences between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial. *Eur Heart J* 2005; 26: 2259-68.
 23. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009; 150: 784-94.
 24. Tardif JC, Ford I, Tendera M et al. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529-2536.
 25. Ruzylo W, Tendera M, Ford I et al. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomized, double blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007; 67: 393-405.
 26. Fox K, Ford I, Steg PG et al. SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 1091-1099.
 27. Böhm M, Borer J, Ford I et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 11-22.
 28. Reil JC, Tardif JC, Ford I et al. Selective heart rate reduction with ivabradine unloads the left ventricle in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1977-1985.
 29. Ceconi C, Freedman SB, Tardif JC et al. BEAUTIFUL Echo-BNP Investigators. Effect of heart rate reduction by ivabradine on left ventricular remodeling in the echocardiographic substudy of BEAUTIFUL. *Int J Cardiol* 2011; 146: 408-414.
 30. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M et al. SHIFT Investigators. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodeling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J* 2011; 32:2507-2515.
 31. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose? Findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1938-1945.
 32. Fox K, Komajda M, Ford I et al. 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.
 33. Volterrani M, Cice G, Caminiti G et al. Effect of carvedilol, ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with heart failure (the CARVIVA HF trial). *Int J Cardiol* 2011; 151: 218-124.
 34. Sarullo FM, Fazio G, Puccio D et al. Impact of "off-label" use of ivabradine on exercise capacity, gas exchange, functional class, quality of life, and neurohormonal modulation in patients with ischemic chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010; 15: 349-355.
 35. Zugck C, Martinka P, Stöckl G. Ivabradine treatment in a chronic heart failure patient cohort: symptom reduction and improvement in quality of life in clinical practice. *Adv Ther* 2014; 961-974.