

Myslíme v dennej klinickej praxi na srdcovú frekvenciu?

JÁN MURÍN

Bratislava, Slovenská republika

MURÍN J. **Myslíme v dennej klinickej praxi na srdcovú frekvenciu?** *Cardiol* 2007;16(5):207–211

Srdcová frekvencia je dôležitým parametrom kardiovaskulárnej funkcie i výkonnosti. Koreluje s morbiditou a mortalitou vo všeobecnej populácii (Framinghamská štúdia) a teda správa sa v tomto smere ako iné „rizikové faktory“: hypercholesterolémia, hypertenzia, zvýšený glykovaný hemoglobín a ďalšie.

Rozoberajú sa príčiny zvýšenej pokojovej srdcovej frekvencie a tiež spôsoby priaznivého ovplyvnenia tohto parametra (zvýšenie telesnej aktivity, betablokátory, nondihydropyridíny, ivabradín).

Ponúkajú sa prvé informácie o charakteristikách pacientov v štúdií BEAUTIFUL, ktorá sleduje efekt ivabradínu u osôb s ischemickou chorobou srdca a dysfunkciou ľavej komory.

Kľúčové slová: srdcová frekvencia – kardiovaskulárne ochorenie – srdcové zlyhávanie – ivabradín

MURIN J. **Do we think on heart rate in daily clinical practice?** *Cardiol* 2007;16(5):207–211

Heart rate is a very important parameter of cardiovascular function and efficiency. It correlates with morbidity and mortality in the general population (Framingham study) and it represents another risk factor together with hypercholesterolaemia, high blood pressure, high glycosidic hemoglobine and others.

The authors analyse causes of increased resting heart rate and methods of favourable determination of this parameter (increase of body activity, betablockers, non-dihydropyridines, ivabradine).

There is the first information on patients, characteristics in the BEAUTIFUL study. This study examines the effect of ivabradine in patients with ischaemic heart disease and left ventricular dysfunction.

Key words: Heart rate – Cardiovascular disease – Heart disease – Ivabradine

Vzhľadom na klinické vyšetrenie pacienta zaznamenáme aj niektoré fyziologické (kardiovaskulárne) parametre: krvný tlak, pulz, teplotu tela, hmotnosť a výšku, niekedy počet dychov či iných parametrov, ak to vyžaduje klinická potreba. Srdcová frekvencia v pokoji býva obvykle v úrovni 60 – 80/minútu s extrémami > 90 – 95/minútu (u netrénovaných osôb) alebo < 35/minútu (u vysoko trénovaných športovcov).

Epidemiologické údaje už dávno preukázali, že pokojová srdcová frekvencia (SF) má vzťah ku kardiovaskulárnej morbidite i mortalite. Aj klinické sledovania alebo klinické štúdie u kardiovaskulárne chorých osôb (po prekonanom infarkte, u srdcového zlyhávaní) identifikovali SF ako nezávislý rizikový faktor prognózy pacienta a patrí v tomto smere medzi štandardné rizikové faktory, ako sú hypertenzia, dyslipidémia, diabetes, nadhmotnosť/obezita či fajčenie.

Asi od roku 1980 sa stalo zrejším, že pokojová SF je prognostickým faktorom aj u osôb s ischemickou choro-

bou srdca (ICHS) (1). SF sa tak stáva významným prediktorom morbidity a mortality u osôb s prekonaným infarktom myokardu (2, 3), u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním, ďalej u diabetikov a u hypertonikov (4).

Okrem toho zvýšená pokojová SF koreluje významne s morbiditou a mortalitou vo všeobecnej populácii (Framinghamská štúdia, kohorta 5 209 osôb, bez prítomnosti kardiovaskulárneho ochorenia v čase vstupu do štúdie, ich vek 30 – 62 rokov, 36-ročné sledovanie prípadov vzniku srdcového zlyhávaní a náhlejšej srdcovej smrti): a) výskyt prípadov srdcového zlyhávaní vždy v dvojročnom období sledovania na 1 000 sledovaných osôb podľa hodnoty SF: < 64/minútu (17 prípadov), 65 – 74/minútu (26 prípadov), 75 – 84/minútu (45 prípadov), > 85/minútu (65 prípadov) a b) výskyt prípadov náhlejšej srdcovej smrti (tiež vždy v dvojročnom období sledovania a na 1 000 sledovaných osôb podľa hodnoty SF): < 65/minútu (1,4 prípadov), 66 – 73/minútu (2,8 prípadov), 74 – 79/minútu (3,2 prípadov), 80 – 87/minútu (4,6 prípadov) a > 88/minútu (šesť prípadov) (5, 6). Longitudinálne sledované osoby (pacienti) mali okrem zvýšenej SF aj zvýšenú aktivitu sympatika a pridružené ďalšie rizikové faktory (diabetes, hypertenziu, nadváhu, vyšší vek a podobne). Základnou otázkou bola analýza, či zvýšená SF ostane

Z I. internej kliniky FN Bratislava, Nemocnica Staré mesto v Bratislave, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 30. mája 2007; prijaté dňa 10. septembra 2007

Adresa pre korešpondenciu: prof. MUDr. Ján Murín, CSc., I. interná klinika FN Bratislava, Nemocnica Staré mesto, Bratislava, Slovenská republika, e-mail: murin@faneba.sk

samostatným rizikovým faktorom zvýšenej celkovej (kardiovaskulárnej) morbidity a mortality aj po „zohľadnení“ (použitá Coxova štatistická multifaktoriálna analýza) „ďalších“ kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Táto analýza uprednostnila pokojovú SF ako nezávislý rizikový faktor morbidity a mortality (6, 7). To bolo veľmi dôležité poznanie. Preto u pacienta pristupujeme k liečbe nielen klasických rizikových faktorov či ochorení, ale i k liečbe SF, ak je zvýšená. Aj u starších osôb/pacientov (ktorých máme teraz v reálnej praxi častejšie) sa vzťah „zvýšená SF a zvýšená morbidita/mortalita“ potvrdil (FINE štúdia u starších osôb vo Fínsku, Taliansku a v Holandsku) (8, 9).

Kardiovaskulárne riziko so zvýšením SF rastie kontinuálne, práve tak, ako je to aj s hodnotou krvného tlaku pri hypertenzii alebo s hodnotou cholesterolemie pri dyslipidémii. Údaje americkej štúdie (NHANES I) potvrdzujú prognostickú (morbidita a mortalita) hodnotu SF u mužov (relatívne riziko je 1,37 u osôb so SF > 84/minútu versus u osôb so SF < 74/minútu), ale i u Afroameričanov a u žien (je to dôležité poznanie, pretože iné, predchádzajúce práce, zdôrazňovali tento vzťah „len“ u mužov) (10).

Aké sú príčiny zvýšenej pokojovej srdcovej frekvencie?

V uplynulej dekáde bazálny a klinický výskum zaznamenali nové dôležité objavy, či zistenia v tomto smere. Singh a spol. (11) poukázali na to, že genetické pôsobenie je veľmi dôležitým určovateľom hodnoty pokojovej SF. Potvrdili to i analýzy heritability (porovnanie SF u jednovajcových a dvojvajcových dvojčiek a u manželov navzájom pri zohľadnení iných súčasne prítomných rizikových faktorov a ochorení) vo Framinghamskej štúdii – s odhadom intenzity pôsobenia heritability na pokojovú SF v úrovni 21 – 26 %, pričom genetický lokus sa preukázal prítomný na chromozóme 4 (12). Tí istí autori (Singh et al., Martin et al.) (11, 12) tiež preukázali, že i vonkajšie faktory (body mass index, systolický a diastolický krvný tlak, fajčenie, spotreba alkoholu, zvýšená inzulinémia a glykémia, zvýšený obvod pásu a zvýšené sérové triacylglyceroly), tzv. faktory „metabolického syndrómu“, determinujú u osoby/pacienta jeho pokojovú SF. V reálnej klinickej praxi je to kombinácia genetických a vonkajších faktorov – keďže epidémia metabolického syndrómu (nadmotnosti, obezity, diabetu...) prudko vzrastá.

Je vysoká pokojová SF súčasťou metabolického syndrómu? Alebo ako s ním súvisí inak? Vysoký výskyt metabolického syndrómu aj u nás je dôvodom, prečo sa

mu tu venujeme. Nedávne (bazálne i klinické) štúdie významne prispeli k poznaniu vzťahu „SF a metabolického syndrómu“. Ukazuje sa, že defekt „biologickej dostupnosti“ NO by tu mohol hrať dôležitú úlohu (veď metabolický syndróm prostredníctvom vývoja endotelovej dysfunkcie k tomu nesporne vedie). Látka NO má úlohu aj pri autonómnej regulácii v kardiovaskulárnom systéme: a) v koronárnych artériách sa NO zúčastňuje pri parasympatickej vazodilatácii a pri inhibícii sympatickej vazokonstrikcie (13, 14). b) NO moduluje myokardiálnu kontraktilitu indukovanú cholinergnou i beta-adrenergickou stimuláciou (15, 16). c) NO moduluje aj autonómnú kontrolu SF (u zdravých osôb, ale aj u osôb s chronickým srdcovým zlyhávaním) (17) a teda vysoká pokojová SF môže byť preto súčasťou metabolického syndrómu.

Je pokles srdcovej frekvencie jej liečbou prostriedkom predĺženia života?

Pokojová SF je i vyjadrením úrovne metabolizmu v organizme v tom zmysle, že vyšší metabolizmus ide s vyššou SF. Jestvuje hypotéza, že človek má predurčené množstvo „celkovej energie pre život“, nuž potom dĺžka života súvisí s pokojovou SF. Prístupy, znižujúce pokojovú SF (športovanie, liečba), potom predlžujú náš život.

Aniálnym príkladom sú „podchladené“, t. j. „hibernované netopiere“. Ich pokojová SF klesá 45-násobne na úroveň 10 – 20/minútu a tieto zvieratá potom žijú o 70 % dlhšie (39 rokov) než nehibernované netopiere (23 rokov) (18). Túto metódu však nemožno použiť u ľudí (mohla by snáď byť u astronautov na dlhých cestách?) (19).

U ľudí pristupujeme k priaznivému ovplyvneniu pokojovej SF (a tým k predĺženiu života?) takto: 1. Zvýšením telesnej záťaže/aktivity (vtedy sa trvalo zvyšuje aktivita parasympatika a znižuje aktivita sympatika – preto klesá i pokojová SF, čo predlžuje život – to preukázala francúzska štúdia IPC so staršími osobami) (9). 2. U osôb s ICHS je jednou z hlavných modalít liečebného prístupu aj farmakologická „redukcia SF“, obvykle liečbou betablokátormi (znižuje myokardiálnu potrebu kyslíka a zvyšuje dodávku kyslíka, najmä subendokardiálne, redukuje tiež riziko ruptúry koronárneho plaku a redukuje aj riziko náhlejšej srdcovej smrti po prekonanom akútnom infarkte) (20, 21). 3. V animálnych experimentoch, ale aj u ľudí, sa preukázalo, že antiischemické účinky betablokády možno „zrušiť“ predsieňovou kardiostimuláciou, teda hlavným efektom antiischemického pôsobenia betablokátorov musí byť redukcia SF (22). 4. Priaznivé liečebné využitie betablokátorov pri redukcii mortality pacientov s ICHS je podstatne ovplyvnené redukciami srdcovej frek-

vencie (v rutinej klinickej praxi u pacientov po prekonanom infarkte myokardu sa snažíme „dostať pacienta“ na pokojovú SF asi 55/minútu) (23 – 25). 5. U pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním liečebné prístupy s poklesom SF (betablokátory), preukázali tiež pokles morbidity, rehospitalizácií a mortality (26 – 28).

Práve multivariačná analýza v klinickej štúdii CIBIS II dokázala, že vyššia redukcia pokojovej SF pomocou bisoprololu bola vo vzťahu s dlhším prežívaním pacientov a nižším výskytom rehospitalizácií (29).

Štúdia BEAUTIFUL – prvé informácie

Vo svete, Slovensko nevynímajúc, t. č. prebieha veľká randomizovaná klinická štúdia BEAUTIFUL. Je to multicentrická randomizovaná, medzinárodná dvojito-slepá klinická štúdia (BEAUTIFUL: morbidity-mortality Evaluation of the I(f) inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction). Jej zámerom je zhodnotiť/prešetriť vyššiu účinnosť ivabradínu (5 mg iniciálne, potom 7,5 mg dvakrát denne) oproti placebo pri redukcii kardiovaskulárnych príhod u pacientov so stabilnou formou ICHS a súčasne s prítomnou ľavokomorovou dysfunkciou, kedy je ejekčná frakcia $\leq 39\%$. Primárnym cieľom štúdie je „zložený cieľ“ – kardiovaskulárna mortalita a hospitalizácia pre akútny infarkt myokardu, alebo pre novovzniknuté či zhoršujúce sa srdcové zlyhávanie.

Štúdie sa zúčastňuje 33 krajín, vrátane vzdialených krajín, ako sú Čína a Austrália. Sledovanie pacientov má byť v priemere 2,25 roka a v januári 2007 bolo do nej zaradených takmer 11 000 pacientov (presne 10 947) (údaje z investigátorského mítingu štúdie BEAUTIFUL, Paríž, 16. marec 2007). Štúdia zaznamenala už teraz veľa klinických príhod a v priebehu tohto roka ju bude možné ukončiť (výsledky budú zverejnené v Mníchove na Európskom kardiologickom kongrese v septembri 2008).

Známe sú už charakteristiky zaradených pacientov (marec 2007): Až 86,8 % pacientov užíva betablokátory (a len 13,2 % pacientov ich neužíva). Informovaný súhlas stiahlo 1,3 % pacientov a testovanú liečbu v priebehu štúdie prerušilo 12,9 % pacientov. Priemerný vek zaradených je 65 rokov, 82,9 % zaradených pacientov sú muži a 98 % zaradených sú belosi. Priemerné trvanie ICHS je 8,2 roka, pritom 11,6 % zaradených prekonal v minulosti infarkt myokardu (v priemere boli tieto osoby pri zaradení do štúdie 6,1 roka od prekonaného infarktu a 3,3 roka od prítomnosti ľavokomorovej dysfunkcie). Rozdelenie zaradených pacientov podľa NYHA triedy: I. trieda (15 % pacientov), II. trieda (62 %), III. trieda (22,5 %)

a IV. trieda (0 %). Zaradených diabetikov bolo 37 % a osôb s metabolickým syndrómom bolo 40 %. Sprievodná liečba zaradených: 86,8 % betablokátory, blokátory renín-angiotenzín-aldosterónového systému (89 % osôb): v 79 % prípadov sú to ACE inhibítory a v 11 % prípadov sartany (pričom obidve látky má v liečbe 1,4 % osôb), kyselina acetylsalicylová (92 %), warfarín (15 %) a heparín (0,3 %). Užívanie betablokátorov je asi v 40 – 50 % úrovni odporúčanej dávky: karvedilol (40 % dávka), metoprolol (38 %), bisoprolol (58 %) a nebivolol (64 % dávka). Diuretiká užíva 64 % osôb, hypolipidemiká 76 % osôb, antiarytmiká 27 % osôb, kalciové blokátory 13 % osôb, nitráty 42 % osôb.

Priemerná SF zaradených osôb je 71,6/minútu (medián je 69/minútu). Hodnota krvného tlaku je 128/77 mmHg (rovnako, či osoba má alebo nemá liečbu betablokátormi). Priemerná ejekčná frakcia je 32,4 % a priemerná hodnota diametru ľavej komory na konci diastoly je 65,4 mm (teda ide u zaradených o dilatovanú ľavú komoru).

Známe sú už i niektoré EKG parametre zaradených pacientov: priemerná SF 71,6/min, PQ interval 175 ms, QRS trvanie 106 ms, QT interval trvá 394 ms (sú to všetko normálne hodnoty).

Trvanie štúdie (údaje z februára 2007): menej ako tri mesiace (6,1 % osôb), > 18 mesiacov (13 % osôb), 12 – 18 mesiacov (34,8 %) a priemerné sledovanie je 11,6 mesiacov. Dávkovanie v štúdii (ivabradín): 5 mg (dvakrát denne) malo 38 % pacientov, 5 mg – 7,5 mg – 5 mg (dvakrát denne) 4 % pacientov, 7,5 mg (dvakrát denne) 58 % pacientov. V podskupine osôb s betablokátormi: 5 mg (dvakrát denne) 31 % pacientov, 5 mg – 7,5 mg – 5 mg (dvakrát denne) 5 % pacientov a 7,5 mg (dvakrát denne) 64 % pacientov.

Nežiaduce účinky liečby: a) Bezpečnosť liečby: 1. 4,6 % osôb malo bradykardiu a 2,1 % osôb liečbu prerušilo. 2. 3,5 % osôb malo symptomatickú bradykardiu a 1,4 % osôb liečbu prerušilo. 3. Asymptomatickú bradykardiu malo 1,1 % osôb a 0,7 % osôb liečbu prerušilo. 4. Až 4,4 % osôb malo SF pod 50/minútu (nebolo to však hlásené ako nežiaduci účinok). b) Očné poruchy: 1. Porucha videnia (2,77 % osôb). 2. Katarakta (0,26 % osôb). 3. Glaukóm (0,09 % osôb). 4. Iné (0,44 % osôb). c) Zmena SF: z východiskovej 72/minútu klesla na 66/minútu. Prerušenie liečby ivabradínom nastalo u 13,5 % osôb: symptomatická bradykardia (6,3 % osôb), asymptomatická bradykardia (4,4 %), kontraindikovaná liečba bola u 0,2 % osôb.

Sme všetci veľmi zvedaví, ako dopadne klinická štúdia BEAUTIFUL pri jej úplnom zhodnotení. Iste prinesie dôležité údaje a praktický klinický výsledok. Môže

prispieť aj k zmene guidelinov u pacientov so stabilnou angínou pectoris a súčasne s prejavmi dysfunkcie ľavej komory.

Zdá sa (podľa väčšieho výskytu „príhod“, o ktorom sme boli informovaní na spomenutom investigátorskom mítingu), že títo pacienti majú horšiu prognózu, než osoby so stabilnou formou angíny pectoris bez dysfunkcie ľavej komory. V štúdiu bolo 37 % diabetikov a až 40 % osôb s metabolickým syndrómom (teda mnohí s „prediabetom“) a tí asi „prispeli“ svojim rizikom k vzniku viacerých (než očakávaných) príhod. To však „obohacuje“ štatistiku a význam štúdie. Okrem toho týmito „rizikovými faktormi“ (metabolický syndróm, diabetes) charakterizuje štúdia i našich pacientov v reálnom klinickom živote. Sme radi, že sme mohli aj na Slovenku v tejto štúdiu prispieť. I naši pacienti asi budú z výsledku napokon profitovať.

Ako dnes pristupovať k redukcii pokojovej srdcovej frekvencie?

U osôb vo všeobecnej populácii tento postup zatiaľ „odporúčania“ nedefinujú. Žiadna štúdia sa totiž neuskutočnila. Pristupujeme preto k týmto osobám štandardne, t. j. podľa klinického vyšetrenia. Vyššiu pokojovú SF môžu u osoby spôsobiť mnohé stavy, napríklad hypoxémia, anémia, alkoholizmus, chronický stres, či depresia, môže ísť o liekový efekt (hydralazín, hormóny štítnej žľazy, katecholamíny, aminofylín). Preto hľadáme najskôr tieto druhotné dôvody vyššej SF a „liečime“ problém riešením týchto dôvodov. Dominuje úprava životného štýlu, prevencia stresu a anxiety, edukácia o nežiaducich vplyvoch fajčenia, alkoholu, kávy a podobne.

U osôb s ICHS či s arytmiami a hypertenziou pri zvýšenej pokojovej SF môžeme použiť betablokátory (redujú SF v pokoji aj pri záťaži, následne klesá i krvný tlak a predlžuje sa trvanie diastoly srdca s lepším plnením ľavej komory i lepším koronárnym prekrvením). Betablokátory redujú kardiovaskulárnu mortalitu, náhlu srdcovú smrť i výskyt reinfarktov u osôb po prekonanom akútnom infarkte (25). Inou skupinou látok sú kalciové blokátory nondihydropyridínového typu (diltiazem a verapamil), ktoré tiež potencie znižujú pokojovú (ale i záťažovú) SF. Obidve skupiny látok (betablokátory i nondihydropyridíny) znižujú SF znížením intracelulárnej koncentrácie kalcia (Ca^{+2}), hoci rozdielnymi mechanizmami, preto redujú i rýchlosť vedenia vzruchu v srdci a inotropiu srdca. SF je primárne (to už dnes vieme) určená hyperpolarizáciou kationových kanálov pacemakerových buniek v nodus sino-atrialis (v primárnom pacemakeri). Tieto kanály pri

činnosti využívajú aj cAMP (preto ich činnosť ovplyvňujú betablokátory) a najmä obsahujú izoformu HCN4 (mutácie tejto izoformy sa preukázali nedávno u pacientov s idiopatickou formou dysfunkcie sínusového uzlu). Z viacerých testovaných liekov je to v súčasnosti ivabradín, ktorý najlepšie blokuje „HCN4“ kanál (tzv. If kanál, t. j. „funny“ kanál) bez iných „vedľajších nežiaducich účinkov“. Mohol by teda „nahradiť“ či doplniť naše armamentárium v oblasti možnosti blokovania SF, ale v prípade ivabradínu by to bolo bez sprievodných nežiaducich účinkov (ako majú betablokátory a/alebo nondihydropyridíny). Možno predpokladať širšie použitie tohto lieku v rutínnej klinickej praxi, najmä po zverejnení výsledkov klinických štúdií, napríklad štúdie BEAUTIFUL.

Literatúra

1. Dyer AR, Persky V, Stamler J, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1980;112:736–749.
2. Hathaway WR, Peterson ED, Wagner, GS et al. Prognostic significance of the initial electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global utilization of streptokinase and t-PA for occluded coronary arteries. *JAMA* 1998;279:387–391.
3. Disegni E, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, et al. The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. SPRINT Study group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1197–1205.
4. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967–974.
5. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489–1494.
6. Gillman MW, Kannel WB, Belanger, A et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J* 1993;125:1148–1154.
7. Palatini P, Benetos A, Grassi G, et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 2006;24:603–610.
8. Menotti A, Mulder I, Nissinen A, et al. Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10-year all-cause mortality: the FINE Study (Finland, Italy, Netherlands, Elderly). *J Clin Epidemiol* 2001;54:680–686.
9. Benetos A, Thomas F, Bean KE, et al. Role of modifiable risk factors in life expectancy in the elderly. *J Hypertens* 2005;23:1803–1808.
10. Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J* 1991;121:172–177.
11. Singh BN. Increased heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. *Eur Heart J Suppl* 2003;5:G3–G9.

-
12. Martin LJ, Comuzzie AG, Sonnenberg GE, et al. Major quantitative trait locus for resting heart rate maps to a region on chromosome 4. *Hypertension* 2004;43:1146–1151.
 13. Shen W, Ochoa M, Xu X, et al. Role of EDRF/NO in parasympathetic coronary vasodilation following carotid chemoreflex activation in conscious dogs. *Am J Physiol* 1994;267:H605–H613.
 14. Goodson AR, Leibold JM, Gutterman DD. Inhibition of nitric oxide synthesis augments centrally induced sympathetic coronary vasoconstriction in cats. *Am J Physiol* 1994;267:H1272–H1278.
 15. Hare JM, Keane JF Jr, Balligand JL, et al. Role of nitric oxide in parasympathetic modulation of beta-adrenergic myocardial contractility in normal dogs. *J Clin Invest* 1995;95: 360–366.
 16. Keane JF Jr, Hare JM, Balligand JL, et al. Inhibition of nitric oxide synthase augments myocardial contractile responses to beta-adrenergic stimulation. *Am J Physiol* 1996;271:H2646–H2652.
 17. Chowdhary S, Vaile JC, Fletcher J, et al. Nitric oxide and cardiac autonomic control in humans. *Hypertension* 2000;36:264–269.
 18. Wilkinson GS, South JM. Life history, ecology and longevity in bats. *Aging Cell* 2002;1:124–131.
 19. Giles J. Could astronauts sleep their way to the stars? *Science news* 2004;8:3–4.
 20. 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;308:236–240.
 21. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001;104:1477–1482.
 22. Guth BD, Heusch G, Seitelberger R, et al. Mechanism of beneficial effect of beta-adrenergic blockade on exercise-induced myocardial ischemia in conscious dogs. *Circ Res* 1987;60:738–746.
 23. Hjalmarson A. Significance of reduction in heart rate in cardiovascular disease. *Clin Cardiol* 1998;21:113–117.
 24. Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;65:547–553.
 25. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986;57:43F–49F.
 26. CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
 27. The MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–2007.
 28. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349–1355.
 29. 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;103:1428–1433.