

Κλινική Έρευνα

Ευνοϊκή Επίδραση της Πρόσθετης Χορήγησης Ιβαμπραδίνης σε Ασθενείς με Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα

ΙΩΑΝΝΗΣ ΒΟΓΙΑΤΖΗΣ, ΑΡΓΥΡΙΟΣ ΓΚΟΝΤΟΠΟΥΛΟΣ, ΧΑΡΙΣΙΟΣ ΜΕΝΤΕΛΗΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΣΤΑΥΡΟΠΟΥΛΟΣ, ΙΡΕΝΑ ΝΤΑΠΣΕΒΙΤΣ, ΑΝΔΡΕΑΣ ΣΙΔΗΡΟΠΟΥΛΟΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΑΦΑΖΑΝΗΣ, ΧΡΗΣΤΟΣ ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΛΑΣ, ΣΑΡΑΝΤΗΣ ΠΗΤΤΑΣ

Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο Βέροιας

Λέξεις ευρετηρίου:
Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα (ΟΣΣ), Ιβαμπραδίνη, Καρδιακή Συχνότητα (ΚΣ), Μεταβλητότητα Καρδιακής Συχνότητας (ΜΚΣ), Πρόγνωση.

Ημερ. παραλαβής
 εργασίας:
 30 Ιουλίου 2012
 Ημερ. αποδοχής:
 30 Απριλίου 2013

Διεύθυνση
 Επικοινωνίας:
 Ιωάννης Βογιατζής

Στοργιαννάκη 3α,
 Πανόραμα
 552 36 Θεσσαλονίκη
 Αθήνα
 e-mail: ivogia@hotmail.gr

Εισαγωγή: Η σημασία της Καρδιακής Συχνότητας (ΚΣ) στην πρόγνωση των καρδιαγγειακών νόσων είναι σημαντική και σχετίζεται με μείζονες παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, μεταξύ των οποίων είναι και η υπερδραστικότητα του Συμπαθητικού σκέλους του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ). Η ιβαμπραδίνη είναι ένας αναστολέας των ρευμάτων If στο φλεβόκομβο, ελαττώνοντας την ΚΣ, χωρίς να επιδρά σε άλλες καρδιαγγειακές παραμέτρους. Σκοπός της εργασίας είναι η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της ιβαμπραδίνης σαν πρόσθετη αγωγή σε ασθενείς με ΟΣΣ.

Υλικό και Μέθοδοι: Μελετήθηκαν 187 ασθενείς που νοσηλεύθηκαν με ΟΣΣ (147 Άνδρες – 40 Γυναίκες, μέσης ηλικίας $61,02 \pm 11,75$ χρόνων). Σε 95 ασθενείς (Ομάδα Α, 75 Άνδρες – 20 Γυναίκες) χορηγήθηκε η κλασική φαρμακευτική αγωγή, ενώ σε 92 (Ομάδα Β, 72 Άνδρες – 20 Γυναίκες) χορηγήθηκε επιπρόσθετα η ιβαμπραδίνη σε δόση που η ΚΣ να είναι $< 70/\text{min}$. Στο τέλος του 48ώρου και στην 6η ημέρα, σε όλους τους ασθενείς, τέθηκε 24ωρη καταγραφή του καρδιακού ρυθμού (Holter), με δυνατότητα υπολογισμού των παραμέτρων της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ), με βάση το χρόνο (Time domain analysis) και με βάση τη συχνότητα (Frequency domain analysis). Εκτιμήθηκαν η εμφάνιση επιπλοκών [θάνατος, Έμφραγμα, στηθάγχη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ), Αρρυθμίες] τα χρονικά διαστήματα των 48 ωρών (έξοδος από τη Στεφανιαία Μονάδα), την 7η ημέρα και έξη μήνες αργότερα.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς της Ομάδας Β, την 6η ημέρα νοσηλείας, είχαν σημαντικά ευνοϊκότερες τιμές στις παραμέτρους της ΜΚΣ που αντιστοιχούν σε αυξημένο τόνο του παρασυμπαθητικού συστήματος (ΠΣ), όπως rNN50 ($8,77 \pm 11,1$ έναντι $6,16 \pm 7,14$ – $p=0,047$) και High Frequency (HF) ($11,77 \pm 8,32$ έναντι $8,89 \pm 5,18$ – $p=0,012$) και ελαττωμένο τόνο του Συμπαθητικού, όπως SDNN ($97,11 \pm 31,4$ έναντι $86,57 \pm 27,59$ – $p=0,032$) και low frequency (LF) ($18,94 \pm 14,66$ έναντι $13,11 \pm 7,96$ – $p=0,03$). Δεν παρουσίασαν καμία σημαντική διαφορά στις τιμές του 48ώρου, ενώ οι τιμές της ΚΣ ήταν σημαντικά χαμηλότερες στους ασθενείς της Ομάδας Β και τις δύο χρονικές περιόδους ($p=0,013$). Οι ασθενείς της Ομάδας Β είχαν καλύτερη κλινική πορεία και μικρότερο αριθμό επιπλοκών κατά την έξοδο από το Νοσοκομείο συγκριτικά με τους ασθενείς της Ομάδας Α (Ανάλυση Kaplan – Meyer, log rank test= 2.5 – $p=0,011$). Σε πολυπαραγοντική ανάλυση (Cox regression analysis) ανεξάρτητοι δείκτες ευνοϊκής κλινικής πορείας ήταν η ηλικία (OR= $1,042$ – $p=0,025$) και το SDNN <70 msec την 7η ημέρα νοσηλείας (OR= $1,106$ – $p=0,04$).

Συμπέρασμα: Η πρόσθετη χορήγηση της ιβαμπραδίνης σε ασθενείς με ΟΣΣ έχει ευνοϊκή επίδραση στην κλινική πορεία των ασθενών μέχρι την έξοδο από το Νοσοκομείο. Η ευνοϊκή αυτή δράση οφείλεται στην ελάττωση της ΚΣ και του τόνου του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος.

Η Καρδιακή Συχνότητα (ΚΣ) είναι ένας σημαντικός παράγοντας νοσηρότητας και θνητότητας

από παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος, ανεξάρτητος από τους ήδη αποδεκτούς παράγοντες κινδύνου, όπως

προκύπτει από ένα μεγάλο αριθμό επιδημιολογικών ερευνών στο γενικό πληθυσμό,¹⁻³ καθώς και σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.⁴⁻⁶ Μάλιστα σε πολύ πρόσφατη μελέτη αναφέρεται ότι ΚΣ ηρεμίας > 70 σφύξεις/min, μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ) προσδιορίζει ένα πληθυσμό υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακές επιπλοκές, με υψηλότερη θνησιμότητα κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Επίσης, η επιθετική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών, κυρίως με φάρμακα που ελαττώνουν την ΚΣ φαίνεται ότι βελτιώνει την πρόγνωση.⁷ Η συμβολή της ελάττωσης της ΚΣ στα κλινικά αποτελέσματα της επίδρασης των αναστολέων των β-υποδοχέων και των κομποτρούπων αναστολέων των διαύλων ασβεστίου (βεραπαμίλη – διλτιαζέμη) έχει συζητηθεί σε πολλές μελέτες.⁸

Η ΚΣ ρυθμίζεται και συσχετίζεται με μείζονες παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που επιδρούν κυρίως στον φλεβόκομβο και οι οποίοι διακρίνονται σε εξωγενείς και ενδογενείς.⁹ Στους εξωγενείς ανήκει η δραστηριότητα του Συμπαθητικού και του Παρασυμπαθητικού σκέλους του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ), η επίδραση της τονικής δραστηριότητας του οποίου μπορεί να εκτιμηθεί ποσοτικά με τη μέτρηση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ).^{10,11} Η παράμετρος αυτή και ιδιαίτερα η SDNN (η σταθερή απόκλιση όλων των διαστημάτων RR κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης, συνήθως 24 ώρες) έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί ένα σημαντικό προγνωστικό παράγοντα μετά από Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (ΟΕΜ), σπουδαιότερο ίσως και από τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.^{11,12} Στους ενδογενείς μηχανισμούς ανήκει το ανορθωτικό ρεύμα I_f, το οποίο ρυθμίζει τη κλίση της διαστολικής εκπόλωσης του φλεβοκόμβου, όπως και οι ενδοκυττάριας συγκεντρώσεις των ιόντων Ca²⁺, μέσω τη διέγερσης των β-αδρενεργικών υποδοχέων.¹³

Η ιβαμπραδίνη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των ρευμάτων I_f στο φλεβόκομβο, που ελαττώνει την ΚΣ, χωρίς να επιδρά σε άλλες καρδιαγγειακές παραμέτρους.^{14,15} Η ευνοϊκή δράση της ιβαμπραδίνης, έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο,^{16,17} με φυσιολογική και με επηρεασμένη συστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας.¹⁸ Δεν έχει μελετηθεί εκτενώς η δράση του φαρμάκου σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, στους οποίους η δραστηριότητα του ΑΝΣ είναι αυξημένη. Στους ασθενείς αυτούς είναι σημαντικό να καθοριστεί κατά πόσο η περαιτέρω και ταχύτερη μείωση της καρδιακής συχνότητας επιδρά στη βελτίωση της πρόγνωσης τους.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της ιβαμπραδίνης σαν πρόσθετη αγωγή σε ασθενείς με ΟΣΣ.

Υλικό και Μέθοδοι

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μία προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη παρατήρησης και παρέμβασης. Μελετήθηκαν 187 ασθενείς (147 Άνδρες – 40 Γυναίκες, μέσης ηλικίας 61,02+11,75 χρόνων) οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στην Καρδιολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Βέροιας με ΟΣΣ. Οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν με βάση τον αριθμό του μητρώου τους, τη στιγμή της εισαγωγής, σε δύο ομάδες. Στην ομάδα Α, που αποτελείται από 95 ασθενείς (75 άνδρες και 20 γυναίκες), χορηγήθηκε η ενδεδειγμένη αγωγή με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας. Στην ομάδα Β, που αποτελείται από 92 ασθενείς (72 άνδρες και 20 γυναίκες), χορηγήθηκε επιπρόσθετα ιβαμπραδίνη, σε τιτλοποιούμενη δόση με συχνότητα - στόχο μικρότερη από 70 σφ/min, όπως καθορίστηκε από τη μελέτη BEAUTIFUL.¹⁸ Θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει η δυνατότητα επεμβατικής αντιμετώπισης των ασθενών, δεδομένης της απουσίας αιμοδυναμικού εργαστηρίου στο νοσοκομείο. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη είναι η ύπαρξη διαγνωσμένης νόσου τελικού σταδίου, εξωκαρδιακής αιτιολογίας, η εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής, καθώς και μετρούμενη καρδιακή συχνότητα κατά την εισαγωγή μικρότερη από 50 σφ/min.

Στους ασθενείς και των δύο ομάδων, τη 2η και την 6η ημέρα της νοσηλείας τους, τέθηκε συσκευή 24ωρης καταγραφής του καρδιακού ρυθμού (Holter ρυθμού), με δυνατότητα υπολογισμού των παραμέτρων της Μεταβλητότητας της Καρδιακής Συχνότητας (ΜΚΣ), στο πεδίο του χρόνου (Time domain analysis) και στο πεδίο των συχνοτήτων (Frequency domain analysis). Χρησιμοποιήθηκε ένα τρικάναλο καταγραφικό ψηφιακό σύστημα (Seer Light της εταιρείας GE) και η επεξεργασία και η μελέτη των καταγραφών έγινε με τη βοήθεια του προγράμματος MARS (PC 6.5 2003) της εταιρείας GE. Κάθε καταγραφή μελετήθηκε από 2 ερευνητές και απαιτήθηκαν τουλάχιστον 18 ώρες καταγραφής ώστε ο ασθενής να επιλεγεί για το πρωτόκολλο της εργασίας.

Οι παράμετροι της ΜΚΣ¹⁹ στο πεδίο του χρόνου (Time domain analysis) εκφράστηκαν με τη SDNN (η σταθερή απόκλιση όλων των διαστημάτων RR κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης) και την pNN50 (ποσοστό % των διαστημάτων RR που διέ-

φεραν > 50 msec κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης). Οι τιμές της SDNN αντανακλούν τη δράση και επομένως την ισορροπία και των 2 σκελών του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ), ενώ η pNN50 κυρίως την επίδραση του Παρασυμπαθητικού (ΠΣ) στην ΚΣ.

Οι παράμετροι της ΜΚΣ¹⁹ στο πεδίο των συχνοτήτων (Frequency domain analysis) εκφράστηκαν με τον προσδιορισμό των τιμών της HF (0,15 – 0,40 Hz) που αποτελεί έναν ακραιφνή δείκτη της διέγερσης του ΠΣ, της LF (0,04 – 0,15 Hz) που αντανακλάει την επίδραση των 2 σκελών του ΑΝΣ στην ΚΣ και με το λόγο LF/ HF που θεωρείται δείκτης ισορροπίας του ΑΝΣ. Όλες οι παράμετροι της ΜΚΣ, αλλά και η μέση ΚΣ που υπολογίστηκε επίσης στο Holter ρυθμού, εκτιμήθηκαν από τη συνολική 24ωρη καταγραφή.

Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν έξι μήνες. Κύρια τελικά σημεία ήταν ο θάνατος και η εμφάνιση επιπλοκών, δηλαδή επανέμφραγμα (νοσηλεία σε νοσοκομείο με συνοδό αύξηση των καρδιακών ενζύμων), στηθάγχη (προκάρδιο άλγος ή δυσφορία με μεταβολές στο ΗΚΓ), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (έναρξη συμπτωμάτων ή εμφάνιση σημείων διαταραχής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, διαταραχές στην ακτινογραφία θώρακα ή στο υπερηχογράφημα) ή εμμένουσες κοιλιακές αρρυθμίες, κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους καθώς και έξι μήνες αργότερα (συνδυασμός και ανάλυση αυτών για το τελικό αποτέλεσμα).

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου. Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν για το πρωτόκολλο και συναίνεσαν στη χρήση στοιχείων των ιατρικών τους φακέλων.

Στατιστική Ανάλυση

Η ανάλυση έγινε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 18.00 (SPSS Inc., Chicago, Ill, USA). Αρχικά έγινε εκτίμηση της κανονικότητας της κατανομής των ποσοτικών μεταβλητών με τη δοκιμασία Kolmogorow-Smirnoff (πληθυσμός > 50 άτομα). Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t-test και μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney, ενώ η δοκιμασία χ^2 και η δοκιμασία Fischer χρησιμοποιήθηκαν για να αξιολογήσουν τις διαφορές στη κατανομή των ποιοτικών μεταβλητών. Εξαιτίας του μικρού, σχετικά, δείγματος αλλά και για να συγκριθούν τα αποτελέσματα με άλλες μελέτες διχοτομήσαμε τις σημαντικές ποσοτικές μεταβλητές και τις αναλύσαμε ξεχωριστά στις μονοπαραγο-

ντικές και πολυπαραγοντικές συσχετίσεις. Συγκεκριμένα για την SDNN χρησιμοποιήθηκε το όριο του 70 msec, όπως καθορίστηκε στη μελέτη ATRAMI.¹¹

Όλες οι μεταβλητές χρόνου ως το σύμβαμα (επιπλεγμένη κλινική πορεία) αναλύθηκαν με μοντέλο λογαριθμικής παλινδρόμησης (log rank test) και παρουσιάστηκαν σε καμπύλη Kaplan-Meier, υπολογίζοντας τους λόγους κινδύνου (Σχετικός Κίνδυνος). Οι πολυπαραγοντικές συσχετίσεις και οι αντίστοιχοι υπολογισμοί των σχετικών κινδύνων και των Διαστημάτων Εμπιστοσύνης (ΔΕ) έγιναν με τη χρήση του στατιστικού μοντέλου Cox (Cox regression analysis).

Η πιθανότητα $p < 0.05$ (2-κατευθύνσεων) θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

Αποτελέσματα

Τα βασικά επιδημιολογικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών τη στιγμή της εισαγωγής καταγράφονται στον πίνακα 1 και δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών των δύο ομάδων.

Η πλειονότητα των ασθενών τόσο στην ομάδα Α όσο και στην ομάδα Β υπέστησαν OEM με ανάσπαση του ST (STEMI: 107 ασθενείς), ενώ σε 62 διαγνώστηκε OEM χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEMI) και σε 18 ασταθής στηθάγχη (ΑΣ). Όσον αφορά στις κλινικές εκδηλώσεις του ΟΣΣ στις δύο ομάδες των ασθενών δεν υπήρξαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές.

Κατά την παραμονή τους στην Στεφανιαία Μονάδα, όπως προκύπτει από τη μελέτη του πίνακα 2, οι ασθενείς των δύο ομάδων δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην μέση αρτηριακή πίεση και στη μέση καρδιακή συχνότητα που καταγράφεται στην ανά τρίωρο εκτίμηση των ζωτικών σημείων τους, καθώς και στους μετρούμενους δεί-

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

	ΟΜΑΔΑ Α n=95	ΟΜΑΔΑ Β n=92	P
Ηλικία (έτη)	61,64+11,33	60,46+12	0,5
Φύλο (Α) n(%)	75 (78,95)	72 (78,26)	0,7
ΚΣ στην εισαγωγή	81,8+18,41	83,94+20,47	0,47
ΣΑΠ στην εισαγωγή	141+25	142,7+26,91	0,4
ΟΣΣ n (%)			
Ασταθής στηθάγχη	6 (6,32)	12 (13,04)	
STEMI	59 (62,1)	48 (52,17)	
NSTEMI	30 (31,58)	32 (34,78)	0,12
Θρομβόλυση σε STEMI n(%)	43 (72,88)	36 (75)	
Επιτυχία θρομβόλυσης n(%)	36 (83,72)	27 (75)	

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την παραμονή τους στη Στεφανιαία Μονάδα.

	ΟΜΑΔΑ Α (n=95)	ΟΜΑΔΑ Β (n=92)	P
ΚΣ εισαγωγής	67,9±10	67,61±7,83	0,08
ΣΑΠ	117,65±15,17	119,27±16,4	0,8
Μέση ΚΣ στο Holter	68,95±9,9	65,5±11,35	0,042
ΣΑΠ στην εισαγωγή	141±25	142,7±26,91	0,4
SDNN	84,1±34,2	94,06±37,44	0,08
pNN50	12,37±8,46	13,06±9,5	0,6
LF	15,33±13,04	18,49±15,8	0,16
HF	10,14±7,06	11,31±7,25	0,3
LF/HF	1,7±1,1	1,6±0,5	0,35

πτες της ΜΚΣ, SDNN, pNN50, LF, HF και LF/HF. Διαπιστώνεται, όμως, στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση καρδιακή συχνότητα που καταγράφεται στο Holter ρυθμού, με τους ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε ιβαμπραδίνη να εμφανίζουν χαμηλότερη μέση καρδιακή συχνότητα ($65,5 \pm 11,35/\text{min}$ έναντι $68,95 \pm 9,9/\text{min}$) και μία τάση βελτίωσης του δείκτη που αντανάκλαει την ισορροπία του ΑΝΣ υπέρ του ΠΣ.

Την έκτη μέρα της νοσηλείας, οι ασθενείς των δύο ομάδων δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη μέση συστολική αρτηριακή πίεση, όπως προκύπτει από τα στοιχεία του πίνακα 3. Το Holter ρυθμού αποκαλύπτει σημαντική μείωση της μέσης καρδιακής συχνότητας στους ασθενείς της ομάδας Β σε σχέση με αυτούς της ομάδας Α ($65,8 \pm 10,5/\text{min}$ έναντι $70,47 \pm 11,97/\text{min}$). Επίσης παρατηρείται σημαντική βελτίωση στο δείκτη SDNN ($97,1 \pm 21,38$ έναντι $86,57 \pm 34,2$) που εκτιμά τη λειτουργία του συμπαθητικού, και στους δείκτες του παρασυμπαθητικού pNN50 ($8,78 \pm 11,1$ έναντι $6,16 \pm 7,14$) και LF ($18,94 \pm 14,6$ έναντι $13,11 \pm 7,96$), στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ιβαμπραδίνη.

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έξοδο από το νοσοκομείο.

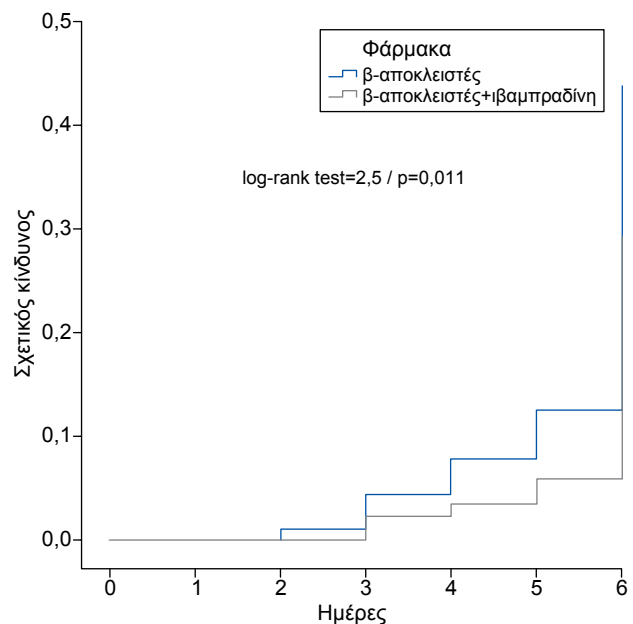
	ΟΜΑΔΑ Α (n=95)	ΟΜΑΔΑ Β (n=92)	P
Μέση ΚΣ στο Holter	70,47±11,97	65,8±10,5	0,013
ΣΑΠ	123,65±15,17	124,27±18,4	0,8
SDNN	86,57±34,2	97,1±21,38	0,032
pNN50	7,14±6,16	11,1±8,78	0,017
LF	13,11±7,96	18,94±14,6	0,03
HF	8,9±5,2	11,8±8,32	0,12
LF/HF	1,68±0,6	1,6±0,4	0,4

Κίνδυνος επιπλοκών

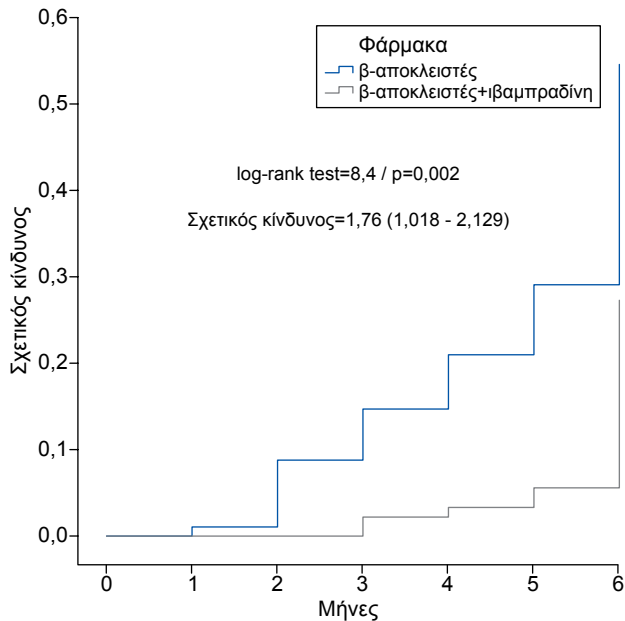
Για τις πρώτες 48-72 ώρες, στην οξεία φάση των ΟΣΣ, που οι ασθενείς νοσηλεύθηκαν στη Στεφανιαία Μονάδα δεν προέκυψε σημαντική διαφορά στον επιπολασμό των επιπλοκών μεταξύ των ασθενών των 2 ομάδων.

Όπως προκύπτει από το σχήμα 1, ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας είναι μικρότερος στους ασθενείς που χορηγήθηκε επιπρόσθετα ιβαμπραδίνη (log-rank test=2,5 - p=0,011). Ο σχετικός κίνδυνος υπολογίστηκε σε 1,78 (95% Διαστήματα Αξιοπιστίας : 1,018 - 3,129). Μάλιστα οι καμπύλες Kaplan - Maier ξεχωρίζουν ήδη από τη δεύτερη ημέρα της νοσηλείας. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκαν στην Ομάδα Α 2 θάνατοι (2,1%) έναντι 1 θανάτου στην Ομάδα Β (1,1%), ενώ παρατηρήθηκαν σε 20 ασθενείς της Ομάδας Α συνδυασμένες επιπλοκές (21,5%) έναντι 11 ασθενών (11,95%) της Ομάδας Β.

Η ευνοϊκή αυτή επίδραση της ιβαμπραδίνης διατηρείται 6 μήνες μετά την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο (log-rank test=8,4 - p=0,002). Ο σχετικός κίνδυνος υπολογίστηκε σε 1,76 (95% Διαστήματα Αξιοπιστίας : 1,018 - 2,129). Μάλιστα οι καμπύλες Kaplan - Maier (Σχήμα 2) ξεχωρίζουν ήδη από τον πρώτο μήνα της παρακολούθησης. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκαν στην Ομάδα Α 2 θάνατοι (13,4%) έναντι επίσης 2 θανάτων στην Ομάδα Β



Σχήμα 1. Καμπύλες Kaplan Meier (σχετικού κινδύνου) για εμφάνιση επιπλοκών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.



Σχήμα 2. Καμπύλες Kaplan Meier (σχετικού κινδύνου) για εμφάνιση επιπλοκών 6 μήνες μετά την έξοδο από το Νοσοκομείο.

(14,2%), ενώ παρατηρήθηκαν σε 40 ασθενείς της Ομάδας Α συνδυασμένες επιπλοκές (42,1%) έναντι 22 ασθενών (23,9%) της Ομάδας Β (Πίνακας 5).

Από την πολυπαραγοντική ανάλυση (Πίνακας 4), στην οποία συμπεριλήφθηκαν όλες οι μετρούμενες παράμετροι που σχετίστηκαν με την εμφάνιση επιπλοκών, βρέθηκε ότι ανεξάρτητοι δείκτες επηρεασμένης κλινικής πορείας (επιπλοκές) είναι η μεγαλύτερη ηλικία, χαμηλές τιμές δείκτη SDNN (χαμηλότερες από 70 msec) στις 48 ώρες και την 6η ημέρα νοσηλείας, η υψηλότερη ΚΣ της εισαγωγής και οι υψηλότερες τιμές της μέσης ΚΣ, όπως υπολογίστηκαν στην 24ωρη καταγραφή την 6η μέρα της νοσηλείας.

Στη συνέχεια και λόγω της ύπαρξης στο μοντέλο παραμέτρων που επηρεάζονται από τις μεταβολές του ΑΝΣ, αλλά και η ΚΣ, την οποία ούτως ή άλλως μεταβάλλει η επίδραση του ΑΝΣ, θέλαμε να διαπιστώσουμε αν υπάρχει συσχέτιση των παραμέτρων αυτών. Έτσι χρησιμοποιώντας μοντέλο λογαριθμικής παλινδρόμησης (binary logistic regression model) βρέθηκε ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη SDNN με τιμές < 70 msec στις 48 ώρες (εξαρτημένη μεταβλητή) με τη μέση ΚΣ που υπολογίστηκε στην 24ωρη καταγραφή στις 48 ώρες ($R=0,148 / p<0,0001$), ενώ αντίστοιχη συσχέτιση καταγράφηκε μεταξύ του δείκτη SDNN με τιμές < 70 msec (εξαρτημένη μεταβλητή) με τη μέση ΚΣ που υπολογίστηκαν στην 24ωρη καταγραφή στις 6 ημέ-

Πίνακας 4. Πολυπαραγοντική ανάλυση (Cox Ανάλυση) για επιπλεγμένη κλινική πορεία στους έξι μήνες παρακολούθησης.

	Σχετικός Κίνδυνος	(95% ΔΕ)	p
Ηλικία	1,042	(1,005-2,180)	0,025
ΚΣ εισαγωγής	1,018	(1,013-1,238)	0,048
SDNN 48 ωρών < 70 msec	1,088	(1,166-1,610)	0,03
Μέση ΚΣ στο Holter 7 ημερών	1,025	(1,018-1,058)	0,042
SDNN 7 ημερών <70 msec	1,106	(1,100-1,986)	0,04

Πίνακας 5. Ανεπιθύμητα συμβάματα που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και της παρακολούθησης των ασθενών.

	Ομάδα Α n =95	Ομάδα Β n =92	p
Θάνατος n (%)	2 (2,1)	2 (2,17)	
Επανεμφραγμα n (%)	6 (6,31)	3 (3,26)	
Στηθάγγη n (%)	10 (10,52)	6 (6,5)	
Καρδιακή Ανεπάρκεια n (%)	7 (7,37)	4 (4,4)	
Κοιλιακές Αρρυθμίες n (%)	5 (5,26)	2 (2,17)	
Επεύγουσα Επαναγγείωση (PCI – CABG) n (%)	10 (10,52)	5 (5,44)	
Συνολικά n (%)	40 (42,1)	22 (23,9)	0,002

ρες νοσηλείας ($R=0,077 / p<0,0001$). Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι η προγνωστική πληροφορία που παίρνουμε όταν οι τιμές της SDNN είναι μικρότερες από 70 msec περικλείεται μερικά ή/και καθ' ολοκληρία στη ΚΣ. Επομένως, φαίνεται ότι η μέση ΚΣ έχει προγνωστική αξία παρόμοια με την SDNN.

Συζήτηση

Το κύριο εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι η προσθήκη ιβαμπραδίνης στην ενδεδειγμένη αγωγή σε ασθενείς με ΟΣΣ έχει ως αποτέλεσμα την άμεση μείωση τη συχνότητας ηρεμίας στους ασθενείς αυτούς ήδη από τη νοσηλεία τους στην Στεφανιαία Μονάδα, αποτέλεσμα που διατηρείται σε όλη τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Επίσης, σημειώνεται βελτίωση των δεικτών της ΜΚΣ που καταγράφηκαν στη 24ωρη συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση και αντανακλούν στη λειτουργία του Συμπαθητικού και του Παρασυμπαθητικού Νευρικού Συστήματος (SDNN, pNN50 και LF). Φαίνεται όμως ότι υπάρχει, όπως δείξαμε, ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του δείκτη SDNN και της μέσης ΚΣ, στα χρονικά διαστήματα που προσδιορίστηκαν. Επομένως, η ισχυρή προγνωστική αξία του δείκτη SDNN, όπως καταγράφηκε σε προηγούμενες μελέτες, 12,20 βασίζεται μάλ-

λον στην ισχυρή αυτή συσχέτιση. Η πρόσθετη χορήγηση της ιβαμπραδίνης στους ασθενείς της Ομάδας Β ελάττωσε περαιτέρω την ΚΣ, συγκριτικά με την αντίστοιχη ελάττωση που πέτυχαν οι β-αναστολείς, μεμονωμένα, στους ασθενείς της Ομάδας Α και επομένως καταγράφηκαν τα ευνοϊκά αποτελέσματα στις τιμές της SDNN, αλλά πιθανόν και της pNN50, στα χρονικά διαστήματα που έγιναν οι 24ωρες καταγραφές.

Το ερώτημα, όμως, είναι γιατί αυτές οι ευνοϊκές δράσεις δεν παρατηρήθηκαν ή ήταν οριακές στην οξεία φάση, δηλαδή στην καταγραφή στις 48 ώρες. Στην οξεία φάση του εμφράγματος ο δείκτης SDNN είναι ιδιαίτερα ελαττωμένος, όπως καταγράφεται σε άλλες μελέτες^{21,22} και σχετίζεται με τη θέση και το μέγεθος του ΕΜ, όπως και με άλλους παράγοντες κινδύνου (Κλάσμα εξώθησης, κατάταξη Killip, CPK/MB, βατότητα του υπεύθυνου για το ΕΜ αγγείου).²³ Αυτή η συσχέτιση όμως φαίνεται ότι εξαφανίζεται 24-48 ώρες μετά το έμφραγμα.²¹ Αυτοί οι παράγοντες όμως σε πολλές περιπτώσεις είναι ανασταλτικοί στη χορήγηση της πλήρους δοσολογίας των β-αναστολέων στην οξεία φάση των ΕΜ, οι οποίοι ούτως ή άλλως έχουν ευνοϊκή δράση στις παραμέτρους της ΜΚΣ.²⁴ Σε παλαιότερες μελέτες οι καταγραφές και ο προσδιορισμός των παραμέτρων της ΜΚΣ έγιναν χωρίς να λαμβάνουν οι ασθενείς β-αναστολείς.²⁴ Στη μελέτη μας όμως και στις δύο ομάδες χορηγήθηκαν από την αρχή, προσεκτικά, β-αναστολείς. Η τιτλοποίηση της δόσης όμως, όπως και της ιβαμπραδίνης σίγουρα πήρε κάποιο χρονικό διάστημα (από 24-48 ώρες). Κατά τη γνώμη μας, όμως, δεν είναι πιθανό ότι η χρονική στιγμή που τέθηκε το Holter είναι η εξήγηση για την καταγραφή αυτών των αποτελεσμάτων. Σε μία παλαιότερη μελέτη,²⁵ που καταγράφηκε η ΚΣ στην εισαγωγή, στη συνέχεια στη Στεφανιαία Μονάδα και στην έξοδο, βρέθηκαν ότι τα αποτελέσματα είχαν την ίδια προγνωστική αξία. Επομένως, σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης μας, η χορήγηση της ιβαμπραδίνης ήταν ο παράγοντας που μετέβαλλε προς το ευνοϊκότερο την ΚΣ και τους παράγοντες της ΜΚΣ, έστω 48 ώρες μετά.

Αντίθετα, η ιβαμπραδίνη δεν είχε καμία απολύτως επίδραση στις παραμέτρους της ΜΚΣ στο πεδίο των συχνοτήτων και ιδιαίτερα στην LF. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι το φάρμακο δεν επιδράει στο ΑΝΣ παρά μόνο στην ΚΣ. Βέβαια, όπως είναι γνωστό, η εκτίμηση της ΜΚΣ στο πεδίο των συχνοτήτων δεν μπορεί να ξεχωρίσει ιδιαίτερα σε ποιο σκέλος του ΑΝΣ γίνονται οι αντανακλαστικές μετα-

βολές και την αντίστοιχη ανταπόκριση των οργάνων – στόχων.²⁶ Σίγουρα, όμως επιβεβαιώνεται η δράση της ιβαμπραδίνης μόνο στην ΚΣ, αλλά και η μη αντανακλαστική ενεργοποίηση κάποιου σκέλους του ΑΝΣ κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Το σημαντικότερο, όμως, εύρημα είναι ότι η βελτίωση των δεικτών αυτών συνδυάζεται και με μικρότερο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ιβαμπραδίνη, επιπρόσθετα της χορήγησης των β-αναστολέων, τόσο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, όσο και 6 μήνες αργότερα. Η ευνοϊκή επίδραση των β-αναστολέων είναι γνωστή από παλιά, επηρεάζοντας ευνοϊκά τόσο την ΚΣ όσο και τις παραμέτρους της ΜΚΣ, ιδιαίτερα την SDNN. Σε πρόσφατη, όμως, μελέτη²⁷ καταγράφηκε ότι η προγνωστική αξία της μέσης ΚΣ και των τιμών της SDNN ήταν αμετάβλητη, ανεξάρτητα από την ύπαρξη στην αγωγή β-αναστολέων, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η προγνωστική αξία της ΜΚΣ περιέχεται εξ ολοκλήρου στην ΚΣ, ανεξάρτητα από τη χορήγηση των β-αναστολέων. Αντίθετα η χορήγηση της ιβαμπραδίνης επηρέασε την πρόγνωση των ασθενών, όπως έδειξαν τα ευρήματα της μελέτης μας, μέσω κυρίως της ελάττωσης της ΚΣ.

Πράγματι, η καρδιακή συχνότητα ηρεμίας δραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο, όπως διαπιστώθηκε στη μελέτη CASS²⁸ αλλά εξίσου σημαντικός είναι ο ρόλος της στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, όπως έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες της προ- και της μετα-θρομβολυτικής εποχής.^{6,29,30} Για το λόγο αυτό ΚΣ ηρεμίας μεγαλύτερη από 70σφ/λεπτό κατά την εισαγωγή θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.³¹

Η αυξημένη ΚΣ σχετίζεται σημαντικά με αυξημένη δραστηριότητα του Συμπαθητικού, όπως δείξαμε με τα ευρήματα της μελέτης μας, αλλά και σύμφωνα με άλλες μελέτες,³² αυξημένη μάζα σώματος (παχυσαρκία) και αντίσταση στην ινσουλίνη.³³ που είναι όλα τα παραπάνω παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση αθηρωμάτωσης. Η αυξημένη καρδιακή συχνότητα ηρεμίας αυξάνει τη σοβαρότητα και την εξέλιξη της αθηρωματικής βλάβης.³⁴ προκαλώντας δυσλειτουργία του ενδοθηλίου,³⁵ ενώ δεν ευνοεί την ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας στις περιοχές, όπου υπάρχουν στενωτικές βλάβες.³⁶ Στην οξεία φάση ενός ΟΣΣ έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη καταπόνηση του μυοκάρδιου από το μυοκάρδιο, ενώ παράλληλα προκαλεί μείωση της αιμάτωσής του, μέσω μείωσης της διαστολικής φάσης της στεφανιαίας ροής.³⁴

Έχει συνδεθεί επίσης και με αυξημένο κίνδυνο διάσπασης της αθηρωματικής πλάκας,³⁷ γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα σε συνδυασμό με τα προηγούμενα, μεγαλύτερη έκταση της νόσου και μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών.

Η χορήγηση β-αναστολέων στους ασθενείς με ΟΣΣ, προκαλεί μείωση της ΚΣ και περιορίζοντας την έκταση της ισχαιμίας έχει ευνοϊκή επίδραση στην πρόγνωση των ασθενών αυτών.³⁸ Έχει, όμως, μειονεκτήματα μεταξύ των οποίων είναι και η αδυναμία ταχείας τιτλοποίησης, προκειμένου να επιτευχθεί ταχύτερη μείωση της καρδιακής συχνότητας, ενώ σε αρκετές μελέτες αναδεικνύεται η ανεπαρκής δοσολογία χορήγησης του φαρμάκου παρά την αυξημένη συχνότητα ηρεμίας των ασθενών.³⁰ Η ιβαμπραδίνη, όπως έχει ήδη αναφερθεί, δρώντας εκλεκτικά στους διαύλους που σχετίζονται με το ρεύμα I_f στον φλεβοκόμβο δεν έχει επιδράσεις στη λειτουργία άλλων καρδιακών ιοντικών διαύλων και δεν επιδρά στην συσταλτικότητα της αριστεράς κοιλίας. Η χορήγησή της σε ασθενείς με ΣΝ έχει αποδειχθεί ότι είναι ευνοϊκή είτε ως μονοθεραπεία, σε περιπτώσεις που αντενδείκνυται η χορήγηση β- αναστολέων, όπως φάνηκε στη μελέτη INITIATIVE,¹⁶ είτε σε συνδυαστική θεραπεία, και μάλιστα χωρίς να αυξηθεί η συχνότητα επιπλοκών, όπως διαπιστώθηκε στη μελέτη ASSOCIATE.³⁹ Φαίνεται, λοιπόν, ότι η προσθήκη ιβαμπραδίνης στην ήδη υφιστάμενη θεραπεία σε ασθενείς με ΟΣΣ ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών, μέσω μείωσης της καρδιακής συχνότητας, αλλά και πιθανώς μέσω πλειοτροπικών δράσεων του φαρμάκου, όπως έχει αποδειχθεί σε πειραματικά μοντέλα.⁴⁰

Περιορισμοί της μελέτης. Αρχικά το δείγμα της μελέτης είναι σχετικά μικρό, παρόλη τη σπουδαιότητα των αποτελεσμάτων. Μία διπλή – τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη θα έδινε απάντηση σε πολλά ερωτηματικά. Θα είχε ιδιαίτερο ενδιαφέρον αν προστίθετο και η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας στην προγνωστική εκτίμηση των ασθενών. Δυστυχώς δεν υπάρχουν τα στοιχεία που απαιτούνται για σωστότερη ανάλυση στη μελέτη μας. Βέβαια η ιβαμπραδίνη δεν επηρεάζει τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, ενώ σίγουρα σε πολύ χαμηλό Κλάσμα Εξώθησης με αιμοδυναμικές διαταραχές αποφεύγεται η χορήγηση β- αναστολέων, οπότε ο συγκεκριμένος ασθενής δεν συμμετείχε στη μελέτη. Επίσης σημαντικός περιορισμός για τα αποτελέσματα αποτελεί το γεγονός ότι δεν υπάρχουν στοιχεία για το πόσοι συνέχιζαν να παίρνουν το φάρμακο μέχρι το τέλος της περιόδου παρακολούθησης, διότι κάποιοι ασθε-

νείς παρακολουθούντο από ιδιώτες ιατρούς, αλλά γενικά η φαρμακευτική αγωγή παρέμεινε αμετάβλητη και στις δύο Ομάδες ασθενών. Τέλος, πιστεύουμε ότι η χορήγηση της ιβαμπραδίνης σε ασθενείς με ΚΣ < 70 σφύξεις/μίν και η προγνωστική της εκτίμηση θα μπορούσε να αναδειξει τις πιθανές πλειοτροπικές δράσεις του φαρμάκου.

Συμπερασματικά, η πρόσθετη χορήγηση της ιβαμπραδίνης σε ασθενείς με ΟΣΣ έχει ευνοϊκή επίδραση στην κλινική πορεία των ασθενών μέχρι την έξοδο από το Νοσοκομείο και πιθανόν 6 μήνες μετά, γεγονός που οφείλεται στη μείωση της καρδιακής συχνότητας (ιδιαίτερα < 70/ min) και κατ' επέκταση στην ελάττωση της επίδρασης του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος στη λειτουργία του φλεβοκόμβου.

Βιβλιογραφία

1. Casiglia E, Spolaore P, Mormino P, et al. The CASTEL project (Cardiovascular Study in the Elderly): protocol, study and preliminary results of the initial survey. *Cardiologia*. 1991; 36: 569-576.
2. Kristal- Boneh E, Silber H, Harari G, Froom P. The association of resting HR with cardiovascular, cancer and all cause mortality. Eight years follow up of 3527 male Israeli employees (the CORDIS study). *Eur Heart J*. 2000; 21: 116-124.
3. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1951-1958.
4. Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al, for the Heart Rate Working Group. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 823-830.
5. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif J-C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2005; 26: 967-974.
6. 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: 1197-205.
7. Facila L, Morillas P, Quilles J, Soria F, Cordero A, Mazon P, et al. on behalf of "The Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Patients with Acute Coronary Syndrome" (PAMISCA) Investigators. *World J Cardiol* 2012; 4: 15-19.
8. Portegies MCM, Sijbring P, Gobel EJAM, Viersma JW, Lie KI. Efficacy of metoprolol and diltiazem in treating silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1095-1098.
9. Verrier RL, Tan A. Heart rate, autonomic markers, and cardiac mortality. *Heart Rhythm*. 2009; 6: 68-75.
10. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and

- Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2008; 118: 1497-1518.
11. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ for the ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes after Myocardial Infarction) Investigators. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet*. 1998; 351: 478-484.
 12. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JTJ, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987; 59: 256-262.
 13. Joung B, Tang L, Maruyama M, et al. Intracellular calcium dynamics and acceleration of sinus rhythm by beta-adrenergic stimulation. *Circulation*. 2009; 119: 788-796.
 14. Bois P, Bescond J, Renaudon B, Lenfant J. Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. *Br J Pharmacol*. 1996; 118: 1051-1057.
 15. Gardiner SM, Kemp PA, March JE, Bennett T. Acute and chronic cardiac and regional haemodynamic effects of the novel bradycardic agent, S16257, in conscious rats. *Br J Pharmacol*. 1995; 115: 579-586.
 16. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K; INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2529-2536.
 17. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G; Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2003; 107: 817-823.
 18. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. 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.
 19. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Eur Heart J*. 1996; 17: 354-381.
 20. Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm AJ. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1991; 68: 434-439.
 21. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, et al. Different trends of changes in heart rate variability in patients with anterior and inferior acute myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998; 21: 1230-1238.
 22. Lombardi F, Sandrone G, Spinnler MT, et al. Heart rate variability in the early hours of an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996; 77: 1037-1044.
 23. Casolo GC, Stroder P, Signorini C, et al. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation*. 1992; 85: 2073-2079.
 24. Heidbuchel H, Tack J, Vanneste L, Ballet A, Ector H, Van de Werf F. Significance of arrhythmias during the first 24 hours of acute myocardial infarction treated with alteplase and effect of early administration of a beta-blocker or a bradycardic agent on their incidence. *Circulation*. 1994; 89: 1051-1059.
 25. 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.
 26. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, et al. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987; 60: 1239-1244.
 27. Abildstrom SZ, Jensen BT, Agner E, et al; on behalf of the BEAT study Group. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003; 14: 168-173.
 28. Emond M, Mock MB, Davis KB, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*. 1994; 90: 2645-2657.
 29. 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.
 30. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al; GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004; 291: 2727-2733.
 31. Focila L, Morillas P, Quiles J, et al; Investigators OB. Prognostic significance of heart rate in hospitalized patients presenting with myocardial infarction. *World J Cardiol*. 2012; 4: 15-19.
 32. Grassi G, Vailati S, Bertinieri G, et al. Heart rate as a marker of sympathetic activity. *J Hypertens*. 1998; 16: 1635-1639.
 33. Palatini P. Heart rate as a risk factor for atherosclerosis and cardiovascular mortality: The effect of antihypertensive drugs. *Drugs*. 1999; 57: 713-724.
 34. Tardif J-C. Heart rate and atherosclerosis. *Eur Heart J Suppl*. 2007; 9: 3-7.
 35. Custodis F, Schirmer SH, Baumhäkel M, Heusch G, Böhm M, Laufs U. Vascular pathophysiology in response to increased heart rate. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1973-1983.
 36. Patel SR, Breall JA, Diver DJ, Gersh BJ, Levy AP. Bradycardia is associated with development of coronary collateral vessels in humans. *Coron Artery Dis*. 2000; 11: 467-472.
 37. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation*. 2001; 104: 1477-1482.
 38. 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.
 39. Tardif J-C, Ponikowski P, Kahan T, for the ASSOCIATE study investigators. 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.
 40. Heusch G. Pleiotropic action(s) of the bradycardic agent ivabradine: cardiovascular protection beyond heart rate reduction. *Br J of Pharm*. 2008; 155: 970-971.