proLékaře.cz | 16.11.2026

JAKÝ VÝZNAM MÁ MODULACE SRDEČNÍ FREKVENCE U NEMOCNÝCH SE SRDEČNÍM SELHÁNÍM

J. Hradec

Souhrn

Tachykardie je jedním ze symptomů srdečního selhání a na rozdíl od zdravého myokardu snižuje účinnost srdeční práce a zhoršuje srdeční výkonnost. Existuje dostatek přesvědčivých důkazů o tom, že podobně jako při jiných kardiovaskulárních onemocněních také při chronickém srdečním selhání je stoupající srdeční frekvence (SF) prediktorem špatné prognózy. Zpomalení SF betablokátory významně zlepšuje prognózu nemocných s chronickým srdečním selháním, jak doložilo několik velkých klinických studií. Předpokládá se, že hlavním mechanizmem, který vede ke zlepšení prognózy, je zpomalení SF. Betablokátory však mají navíc řadu dalších účinků, které mohou prognózu nemocných se srdečním selháním ovlivňovat, ať již pozitivně, nebo negativně. Blokátor kanálů I_f ivabradin je látka, která selektivně zpomaluje SF, aniž má jiné hemodynamické nebo elektrofyziologické účinky. Ivabradin tak umožnil studovat účinky zpomalení SF per se. Ve studii BEAUTIFUL u nemocných s ischemickou chorobou srdeční a systolickou dysfunkcí levé komory nebo srdečním selháním příznivě ovlivnil výskyt kardiovaskulárních příhod pouze u nemocných, kteří měli klidovou SF ≥ 70 min^{-1}. V následné studii SHIFT, do které byli zařazeni nemocní se srdečním selháním a SF ≥ 70 min^{-1}, významně snížil počet hospitalizací i mortalitu na srdeční selhání. V obou studiích pak bylo v placebových větvích prospektivním sledováním přesvědčivě doloženo, že SF je silným nezávislým prediktorem kardiovaskulární prognózy. Ve studii SHIFT byl pokles výskytu primárního sledovaného klinického ukazatele tím větší, čím nižší SF bylo léčbou ivabradinem dosaženo. Zdá se proto, že zvýšená SF je nejenom prediktorem rizika, ale skutečným kardiovaskulárním rizikovým faktorem, jehož farmakologická intervence dokáže zlepšit prognózu. Vypadá to, že terapeutické ovlivnění je prospěšné při SF ≥ 70 min^{-1} a optimální cílová hodnota je kolem 60 min^{-1}.

Klíčová slova

ivabradin – kardiovaskulární prognóza – srdeční frekvence – srdeční selhání

Abstract

The importance of heart rate modulation in patients with cardiac failure. Tachycardia is one of the symptoms of heart failure and, in contrast to a healthy myocardium, lowers the heart's efficiency and performance. There is sufficient convincing evidence of the fact that, similarly to other cardiovascular diseases, an increasing heart rate (HR) is a predictor of a bad prognosis in chronic heart failure. The slowing of the HR through beta blockers significantly improves the prognosis of patients with chronic heart failure, as proven in several large clinical studies. It is assumed that the chief mechanism leading to improved prognoses is the slowing of the HR. Beta blockers have, moreover, a number of other effects that could influence the prognosis of patients with heart failure, either positively or negatively. The blocker of the I_f channel ivabradine is a substance that selectively lowers the HR without having any other haemodynamic or electrophysiological effects. Ivabradine thus allows the study of the effects of lowered HR *per se*. The BEAUTIFUL study of patients with ischemic heart disease and systolic dysfunction of the left ventricle or heart failure showed a positive development in cardiovascular incidents only in patients with a resting HR of ≥ 70 min^{-1}. The subsequent SHIFT study, which included patients with heart failure and HR ≥ 70 min^{-1}, showed a significant reduction in the number of hospitalisations and deaths from heart failure. The placebo component of both studies then provided convincing evidence that HR is a strong, independent predictor of the cardiovascular prognosis. The SHIFT study then showed that the reduction in the incidence of the primary monitored endpoint was greater, the lower HR was achieved through ivabradine therapy. It seems therefore that HR is not only a predictor of risk, but also a real cardiovascular risk factor, pharmacological intervention of which can improve the prognosis. It seems that pharmacological modulation is useful with HR ≥ 70 min^{-1}, with an optimal target value of around 60 min^{-1}.

Keywords

ivabradine – cardiovascular prognosis – heart rate – heart failure

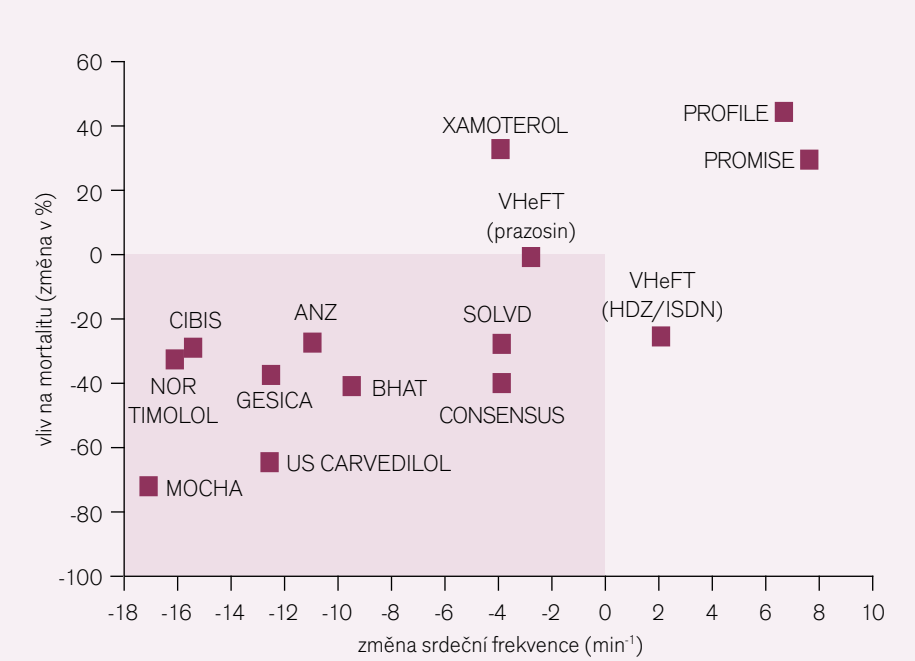
Úvod

Jedním z výrazných symptomů neléčeného srdečního selhání je tachykardie. Je považována za jeden z důsledků aktivace sympatoadrenálního systému jako kompenzačního mechanizmu. U zdravého srdce je vzestup srdeční frekvence (SF) doprovázen zvýšením spotřeby kyslíku, současně s tím se ale zvyšuje inotropie. Je to jeden z klíčových základních mechanizmů, které regulují inotropii myokardu [1]. Do určité hranice stoupá paralelně se vzestupem SF také srdeční výdej. Kritická SF se pohybuje přibližně okolo 180–200. U selhávajícího srdce je tomu jinak. Vzestup SF není doprovázen vzestupem využití kyslíku myokardem, což napovídá, že zvýšení SF vede pouze ke zvýšení zátěže myokardu vzestupem spotřeby kyslíku, aniž se přitom zvyšuje výkonnost. Současně se při tachykardii zkracuje diastola a tím i doba perfuze koronárního řečiště, což významně přispívá ke zhoršení výkonnosti myokardu. Je-li příčinou srdečního selhání ischemická choroba srdeční, může při zvýšení SF dojít k ischemii myokardu, což dále zhorší jeho výkonnost a prohloubí srdeční selhání.

Zkušenosti s betablokátory

Teoreticky by proto zpomalení SF při srdečním selhání mělo vést ke zlepšení funkce levé komory, zpomalení jeho progrese a v konečném důsledku ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod včetně kardiovaskulární mortality – tedy ke zlepšení prognózy. Velké klinické studie s farmakologickými intervencemi, které zpomalují SF, jako je léčba betablokátory, u nemocných s chronickým srdečním selháním skutečně prokázaly, že k významnému zlepšení prognózy dochází. Například ve

proLékaře.cz | 16.11.2026



Obr. 1. Vztah mezi průměrnou změnou srdeční frekvence a průměrnou změnou mortality v klinických studiích u nemocných s chronickým srdečním selháním. Upraveno podle [6]. Obecně, v těch studiích, ve kterých došlo ke vzestupu srdeční frekvence (pozitivně inotropně působící látky), došlo také ke vzestupu mortality, zatímco ve studiích, ve kterých došlo k poklesu srdeční frekvence (betablokátory a inhibitory ACE), došlo k poklesu mortality. ANZ – Australia/New Zaeland Heart Failure Study; BHAT – Beta Blocker Heart Attack Trial; CIBIS – Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study; CONSENSUS – Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study; GESICA – Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina; MOCHA – Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment; NOR TIMOLOL – Norwegian Timolol Study; PROFILE – Prospective Randomized Flosequinan Longevity Evaluation; PROMISE – Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation Trial; SOLVD – Studies on Left Ventricular Dysfunction; US Carvedidlol – United States Carvedilol Heart Failure Study; XAMOTEROL – Xamoterol in Severe Heart Failure Study

studii CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) snížila léčba bisoprololem ve srovnání s placebem klidovou srdeční frekvenci o přibližně 15 min^{-1}. Snížení SF bylo v multivariační analýze v této studii nejmohutnějším prediktorem přežití [2]. Korelace mezi logaritmem rizika mortality a změnou SF byla v rozmezí -40 až +10 min^{-1} takřka lineární. V navazující a větší studii CIBIS II byly bazální klidová SF a změna SF při léčbě významnými prediktory mortality [3]. Nejlepší prognózu měli nemocní s nejnižší bazální klidovou SF a s nejvyšším poklesem SF při léčbě. Také při analýze dat ze studie COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial) byla SF dosažená při léčbě významným a nezávislým prediktorem mortality, přičemž nebyl zjištěn rozdíl v přežívání při léčbě karvedilolem ve srovnání s metoprololem [4]. Nicméně ve studii MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure) byl příznivý účinek metoprololu na mortalitu a morbiditu nezávislý na dosažené SF [5], což naznačuje, že snížení klidové SF není jediným mechanizmem, kterým se realizují příznivé účinky betablokátorů u nemocných se srdečním selháním. Naopak všechny farmakologické intervence, které měly za následek zvýšení SF, jako je léčba betamimetiky, inhibitory fosfodiesterázy III, vazodilatancii apod., měly negativní prognostický účinek a mortalitu nemocných zvyšovaly (obr. 1) [6].

Předpokládá se, že prospěšný účinek betablokátorů při chronickém srdečním selhání je dán především zpomalením SF (jejich negativně chronotropním působením). Betablokátory však mají i řadu dalších účinků, které mohou prognózu nemocných se srdečním selháním ovlivňovat. V pozitivním smyslu ji mohou ovlivňovat např. jejich antiadrenergní působení při sympatoadrenální aktivaci nebo zvýšení fibrilačního prahu myokardu a v mnoha studiích prokázané snížení rizika náhlé smrti [7]. Negativně pak mohou prognózu ovlivňovat negativně inotropní a negativně dromotropní účinky betablokátorů.

Selektivní snížení SF ivabradinem

Až teprve zavedení prvního blokátoru kanálů I_f v sinoatriálním uzlu ivabradinu do klinické praxe nám poskytlo nástroj, který umožnil studovat, nakolik je prosté zpomalení SF při chronickém srdečním selhání významné pro prognózu nemocných [8]. Ivabradin blokuje specificky kanály I_f v pacemakerových buňkách sinoatriálního uzlu, aniž ovlivňuje ostatní iontové kanály. Má unikátní farmakodynamické vlastnosti, protože zpomaluje SF, aniž má vazodilatační, negativně inotropní, negativně dromotropní či negativně lusitropní účinky.

Protože ivabradin snižuje SF v závislosti na dávce v průměru o 10–15 min^{-1}, je velmi účinným antianginózním lékem. V závislosti na podané dávce vede ke zvýšení tolerance zátěže a zabraňuje zátěží vyvolané ischemii [9]. Jeho antianginózní a antiischemické účinky jsou srovnatelné s atenololem i amlodipinem. Ivabradin je přitom velmi dobře tolerován. Může být bezpečně používán v kombinaci se všemi běžně používanými kardiovaskulárními léky včetně betablokátorů. V pilotních studiích u nemocných s ischemickou chorobou srdeční a systolickou dysfunkcí levé komory ivabradin významně zvýšil tolerovanou zátěž měřenou šestiminutovým testem chůzí a vedl ke zmenšení jak diastolického, tak systolického objemu levé komory. To bylo podnětem k provedení velkých mortalitních a morbiditních studií u nemocných se stabilní ischemickou chorobou srdeční, sinusovým rytmem a systolickou dysfunkcí levé komory (studie BEAUTIFUL) a u nemocných s chronickým systolickým srdečním selháním ischemické i neischemické etiologie (studie SHIFT).

Studie BEAUTIFUL

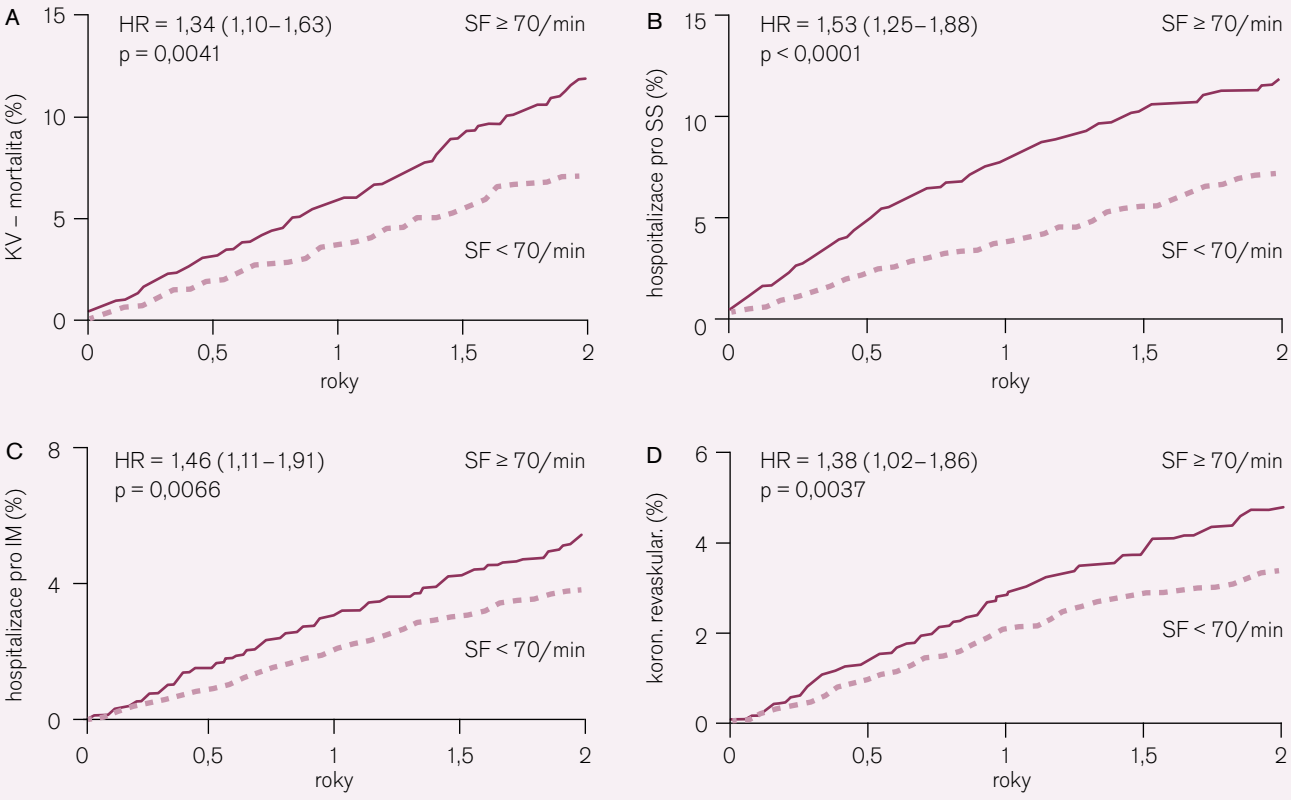
Ve studii BEAUTIFUL (The morBidity-mortality EvAlUaTion of the I(f) inhibitor ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricULar dysfunction) bylo randomizováno 10 917 nemocných o průměrném věku 65 ± 9 roků, s průměrnou hodnotou ejekční frakce 32 ± 6 % (30). Z toho 600 nemocných bylo do studie zařazeno v ČR. Primárním sledovaným klinickým ukazatelem byla kombinace kardiovaskulární mortality a závažné kardiovaskulární morbidity (hospitalizace pro infarkt myokardu nebo pro nové či zhoršené srdeční selhání). Do studie byli za-

proLékaře.cz | 16.11.2026

řazeni nemocní se sinusovým rytmem a klidovou SF ≥ 60 min^{-1}. Průměrná SF při zařazení do studie byla 72 min^{-1}. Po korekci na vstupní klinické charakteristiky měli nemocní v placebové větvi, kteří měli bazální klidovou SF ≥ 70 min^{-1}, ve srovnání s těmi, kteří měli bazální klidovou SF < 70 min^{-1}, vyšší riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin (o 34 %; p = 0,0041), hospitalizací pro srdeční selhání (o 53 %; p < 0,001), hospitalizací pro infarkt myokardu (o 46 %; p = 0,0066) a koronární revaskularizace (o 38 %; p = 0,037) [10]. Byl tak přinesen zatím nejpřesvědčivější důkaz z prospektivního sledování takřka 5 500 nemocných o tom, že zvýšená klidová SF (≥ 70 min^{-1}) u nemocných s ICHS a systolickou dysfunkcí levé komory identifikuje ty, kteří mají zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod (obr. 2). Jistým zklamáním bylo, že přestože ivabradin v průměru snížil proti placebu SF o 6 min^{-1}, neovlivnil výskyt kombinovaného klinického ukazatele (HR = 1,0; p = 0,94). V předem specifikované podskupině nemocných s bazální klidovou SF ≥ 70 min^{-1} neovlivnila léčba ivabradinem výskyt primárního kombinovaného klinického ukazatele (HR = 0,91; p = 0,17), kardiovaskulární mortalitu a hospitalizace pro srdeční selhání. Významně ale v této podskupině snížila výskyt koronárních příhod – značně klesl počet hospitalizací pro infarkt myokardu (HR = 0,64; p = 0,001) a nutnost koronárních revaskularizací (HR = 0,70; p = 0,016) – viz obr. 3. Ve výskytu nežádoucích účinků nebyl pozorován významný rozdíl mezi ivabradinem a placebem. Většina nemocných ve studii (87 %) užívala betablokátory a nebyla registrována žádná bezpečnostní rizika jejich kombinace s ivabradinem [11].

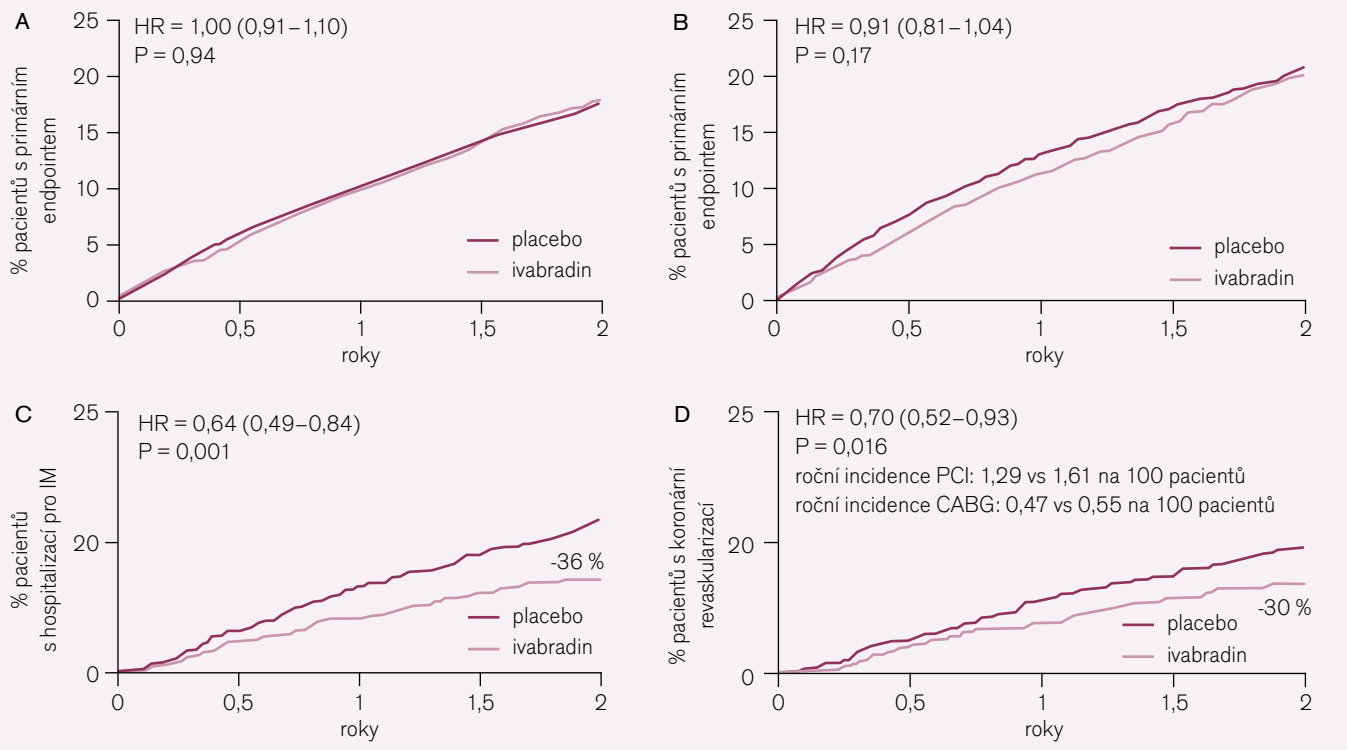
Studie SHIFT

Studie SHIFT (The Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) měla za úkol ověřit hypotézu, že snížení SF per se ivabradinem u nemocných s chronickým srdečním selháním sníží výskyt kardiovaskulárních příhod. Bylo do ní zařazeno 6 558 nemocných se systolickým srdečním selháním ischemické i neischemické etiologie, ve funkční třídě II–IV podle NYHA a s ejekční frakcí ≤ 0,35, kteří měli při stupu do studie sinusový rytmus a SF ≥ 70 min^{-1}, tedy o 10 min^{-1} vyšší, než měli nemocní ve studii BEAUTIFUL. Průměrná SF při zařazení byla 80 min^{-1} a průměrná hodnota EF = 0,29. Zařazení nemocní byli léčeni podle stávajících guidelines pro léčbu srdečního selhání včetně betablokátorů. Důvody nepodávání betablokátorů nebo podávání nižší dávky, než doporučují guidelines, muselo být zdůvodněné a dobře zdokumentované. Ze zařazených nemocných jich bylo na léčbě betablokátory 89 %, což je více než ve všech průzkumech léčby srdečního selhání v reálném světě. Po průměrné době sledování 23 měsíců snížil ivabradin v průměrné dávce dvakrát denně 6,4 mg SF proti placebu v průměru o 8 min^{-1}. Toto snížení SF vedlo ke snížení výskytu primárního kombinovaného klinického ukazatele (kardiovaskulární mortality a hospitalizací pro zhoršení srdečního selhání) o 18 % (HR = 0,82; p < 0,0001) – viz obr. 4. Tento pokles byl dán převážně snížením

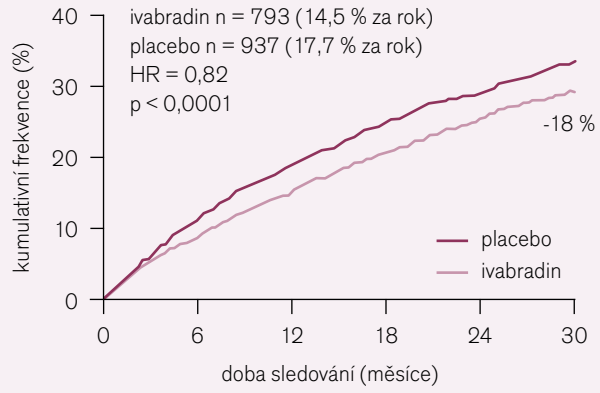


Obr. 2. Prospektivní sledování výskytu kardiovaskulárních příhod v placebové větvi studie BEAUTIFUL (n = 5 438) ukazuje, že srdeční frekvence je prediktorem kardiovaskulárních příhod. Upraveno podle [10]. Panel A – kardiovaskulární mortalita; Panel B – hospitalizace pro srdeční selhání; Panel C – hospitalizace pro infarkt myokardu; Panel D – koronární revaskularizace. KV – kardiovaskulární; SS – srdeční selhání; IM – infarkt myokardu; SF – srdeční frekvence; HR (hazard ratio) – poměr šancí

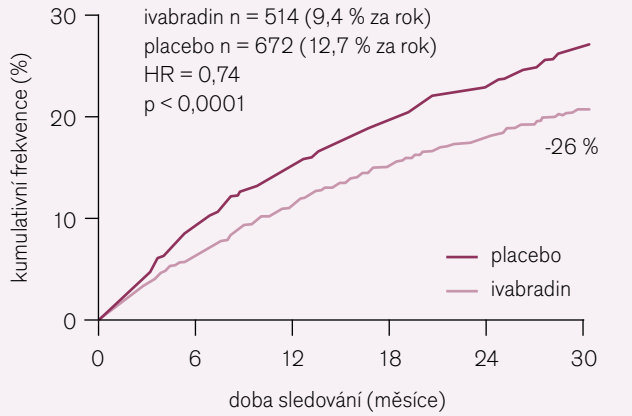
proLékaře.cz | 16.11.2026



Obr. 3. Výsledky studie BEAUTIFUL. Upraveno podle [11]. Panel A – výskyt primárního složeného klinického ukazatele (kardiovaskulární mortalita + hospitalizace pro srdeční selhání + hospitalizace pro infarkt myokardu) v celé populaci; Panel B – výskyt primárního složeného klinického ukazatele u nemocných se vstupní srdeční frekvencí ≥ 70 min^{-1}; Panel C – hospitalizace pro infarkt myokardu u nemocných se vstupní srdeční frekvencí ≥ 70 min^{-1}; Panel D – koronární revaskularizace u nemocných se vstupní srdeční frekvencí ≥ 70 min^{-1}.



Obr. 4. Studie SHIFT – výskyt primárního sledovaného kombinovaného klinického ukazatele (kardiovaskulární mortalita + + hospitalizace pro srdeční selhání). Upraveno podle [12].



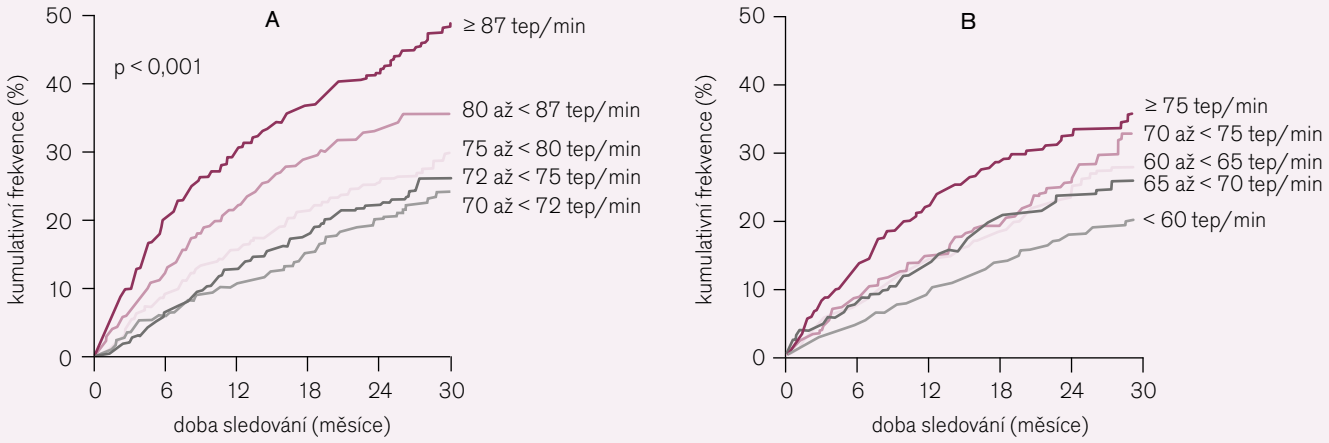
Obr. 5. Studie SHIFT – počet hospitalizací pro srdeční selhání. Upraveno podle [12].

počtu hospitalizací pro srdeční selhání o 26 % (HR = 0,74; p < 0,0001) – obr. 5 – a snížením počtu úmrtí na srdeční selhání (HR = 0,74; p = 0,014). Kardiovaskulární mortalita poklesla při ivabradinu nevýznamně, jen o 9 % (HR = 0,91; p = 0,128). Ivabradin byl i v této studii velmi dobře tolerován, nejčastějším nežádoucím účinkem byla bradykardie, která ale vedla k přerušení studijní medikace u méně než 1 % nemocných [12].

Dopadly obě studie odlišně?

Proč ve studii BEAUTIFUL zpomalení SF ivabradinem ke snížení výskytu primárního endpointu nevedlo a počet hospitalizací pro zhoršení srdečního selhání nebyl příznivě ovlivněn ani v podskupině nemocných s vyšší vstupní SF (≥ 70 min^{-1}), zatímco ve studii SHIFT léčba ivabradinem výskyt primárního endpointu významně snížila a toto snížení bylo dáno převážně snížením počtu hospitalizací

proLékaře.cz | 16.11.2026



Obr. 6. Studie SHIFT – analýza vztahu srdeční frekvence a výskytu primárního sledovaného kombinovaného klinického ukazatele. Panel A – nemocní v placebové větvi studie rozdělení podle kvantilů vstupní srdeční frekvence; Panel B – nemocní na ivabradinu rozdělení podle kvintilů srdeční frekvence dosažené po 28 dnech léčby. Upraveno podle [13].

pro zhoršení srdečního selhání o více než čtvrtinu? Jak tuto zdánlivou diskrepanci vysvětlit? Podívejme se, v čem se obě klinické studie lišily. Do studie BEAUTIFUL měli být podle protokolu zařazeni nemocní s ischemickou chorobou srdeční a asymptomatickou systolickou dysfunkcí levé komory, tedy nemocní bez známek srdečního selhání, zatímco do studie SHIFT měli být podle protokolu zařazeni nemocní se srdečním selháním. Ve skutečnosti bylo takřka 75 % nemocných ve studii BEAUTIFUL symptomatických, tedy měli srdeční selhání. V tom podstatný rozdíl nebyl. V obou studiích byly součástí primárního sledovaného kombinovaného klinického ukazatele hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání. Ve studii BEAUTIFUL tvořily přibližně 50 % příhod sledovaných jako primární endpoint. Jejich počet nebyl léčbou ivabradinem ovlivněn, a proto nebyl ovlivněn ani výskyt primárního kombinovaného ukazatele. Ve studii SHIFT naopak léčba ivabradinem vedla k statisticky vysoce významnému poklesu hospitalizací pro zhoršení srdečního selhání o 26 %, což bylo hlavním „tahounem“ významného poklesu výskytu primárního endpointu. Jako nejdůležitější rozdíl mezi oběma studiemi tedy zůstává rozdíl ve vstupní SF, který činil 10 min^{-1}. Do studie BEAUTIFUL mohli být zařazeni nemocní se vstupní SF ≥ 60 min^{-1}, průměrná srdeční frekvence zařazených nemocných přitom byla 72 min^{-1}. Do studie SHIFT mohli být zařazeni nemocní se vstupní SF ≥ 70 min^{-1}, průměrná SF zařazených nemocných přitom byla 80 min^{-1}. Zpomalení SF ivabradinem ve studii SHIFT v průměru o 8 min^{-1}, tedy na průměrných 72 min^{-1}, významně snížilo výskyt kardiovaskulárních příhod, zejména těch spojených se srdečním selháním. Podobné zpomalení SF ve studii BEAUTIFUL vedlo k významnému snížení kardiovaskulárních příhod pouze u podskupiny nemocných se vstupní SF ≥ 70 min^{-1}, a to pouze koronárních.

Paralelně s publikací primárních výsledků studie SHIFT byla publikována i analýza závislosti výskytu kardiovaskulárních příhod na srdeční frekvenci a její modulaci ivabradinem v této studii [13]. Tato zajímavá analýza doplňuje o další dílek skládačku odpovědí na otázku, od jaké SF se u nemocných s chronickým srdečním selháním významně zvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod a jaké SF by bylo optimální dosáhnout léčbou. Podobně jako v placebové větvi studie BEAUTIFUL i v placebové větvi studie SHIFT měli nemocní se vstupní klidovou SF v nejvyšším kvintilu (≥ 87 min^{-1}) více než dvojnásobné riziko výskytu primárního sledovaného ukazatele než pacienti se vstupní SF v nejnižším kvintilu (70–72 min^{-1}), HR = 2,34; p < 0,0001 – obr. 6A. Riziko výskytu klinických příhod tvořících primární sledovaný ukazatel narůstalo o 3 % s každým zvýšením SF o 1 min^{-1} a o 16 % s každým zvýšením vstupní SF o 5 min^{-1} [13]. Znovu se tak přesvědčivě potvrdilo, že SF je u srdečního selhání významným prediktorem klinických příhod. Ve skupině nemocných léčených ivabradinem byla zjištěna přímá závislost mezi SF, které bylo dosaženo po 28 dnech léčby, a budoucím výskytem klinických příhod. Nemocní, kteří po 28 dnech léčby dosáhli SF v nejnižším kvintilu (≤ 60 min^{-1}), zaznamenali v průběhu studie nižší výskyt klinických příhod, které byly zahrnuty do primárního sledovaného ukazatele, než pacienti s dosaženou SF ve vyšších kvintilech – obr. 6B [13]. Účinek ivabradinu na SF přitom přímo souvisel s hodnotou SF před léčbou. Čím byla počáteční SF vyšší, tím větší byl její pokles po ivabradinu. Vysvětlením jsou farmakologické vlastnosti ivabradinu – účinek léku na kanály I_f v sinoatriálním uzlu je větší, jsou-li tyto kanály převážně otevřené, k čemuž dochází při vyšší SF [14].

Závěr

Srdeční frekvence je u nemocných s chronickým srdečním selháním nejenom významným prediktorem kardiovaskulární prognózy, ale skutečným významným kardiovaskulárním rizikovým faktorem. Její selektivní modulace je proto významným léčebným cílem při léčbě srdečního selhání. Výsledky studie SHIFT jsou v souladu s patofyziologickou představou popsanou v úvodu tohoto článku. Snížení SF snižuje v selhávajícím myokardu spotřebu energie, díky prodloužení diastoly zvyšuje perfuzi myokardu a dodávku kyslíku a zlepšuje vztah mezi srdeční frekvencí a inotropií. Z dosavadních výsledků se zdá, že hraniční SF, od které se u nemocných se srdečním selháním významně zvyšuje riziko budoucích kardiovaskulárních příhod a od které je prospěšné léčebně zasáhnout, je 70 min^{-1}. Zdá se také, že cílová SF, které by se mělo léčbou dosáhnout, se pohybuje okolo 60 min^{-1}.

proLékaře.cz | 16.11.2026

Literatura

1. Böhm M, La Rosee K, Schmidt U et al. Force-frequency relationship and inotropic stimulation in the non-failing and failing human myocardium: implication for the medical treatment of heart failure. Clin Investig 1992; 70: 421–425.

2. Lechat P, Escolano S, Golmard JL et al. Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). Circulation 1997; 96: 2197–2205.

3. Lechat P, Hulot LS, Escolano S et al. Heart rate and cardiac rhythm relationship with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. Circulation 2001; 103: 1428–1433.

4. Metra M, Torp-Pedersen C, Swedberg K et al. Influence of heart rate, blood presssure, and beta-blocker dose on outcome and the difference in outcome between carvedilol and metoprolol tartarate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial. Eur Heart J 2005; 26: 2259–2268.

5. Gullestad L, Wikstrand J, Deedwania P et al. MERIT-HF Study Group. 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: 252–259.

6. Kjekshus J, Gullestad L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure. Eur Heart J 1999; 1 Suppl: H64–H69.

7. Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarson A, Kjekshus J. Beta-blockers and sudden cardiac death. Ann Intern Med 1995; 123: 358–367.

8. Hradec J. Selektivní ovlivnění srdeční frekvence – nový fenomén v kardiovaskulární farmakoterapii. Remedia 2008; 18: 114–119.

9. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. Circulation 2003; 107: 817–823.

10. Fox K, Ford I, Steg G et al. BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 817–821.

11. Fox K, Ford I, Steg G et al. 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.

12. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. SHIFT investigators. Ivabradine outcomes in chronic heart silure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376: 875–885.

13. Böhm M, Swedberg K, Komajda M et al. SHIFT investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2010; 376: 886–894.

14. Bucchi A, Baruscotti M, DiFrancesco D. Current-dependent block of rabbit sino-atrial node I(f) channels by ivabradine. J Gen Physiol 2002; 120: 1–13.

Doručeno do redakce 20. 12. 2010
Přijato po recenzi 5. 1. 2011

prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC
3. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha
jhradec@vfn.cz