

Resting heart rate: A modifiable prognostic indicator of cardiovascular risk and outcomes?

J Malcolm Arnold MD FRCPC¹, David H Fitchett MD FRCPC², Jonathan G Howlett MD FRCPC³,
Eva M Lonn MD FRCPC⁴, Jean-Claude Tardif MD FRCPC⁵

JM Arnold, DH Fitchett, JG Howlett, EM Lonn, J-C Tardif. Resting heart rate: a modifiable prognostic indicator of cardiovascular risk and outcomes? *Can J Cardiol* 2008;24(Suppl A):3A-8A.

A growing body of evidence from clinical trials and epidemiological studies has identified elevated resting heart rate as a predictor of clinical events. Proof of direct cause and effect is limited, because current drugs that lower heart rate (eg, beta-blockers) have multiple mechanisms of action. A new class of drug, selective I_f inhibitors, is under investigation as a 'pure' heart rate-reducing medication and will help confirm if there is a causal link between elevated heart rate and cardiovascular outcomes. The present paper reviews the evidence for elevated heart rate as a cardiovascular risk factor and some of the current clinical trials testing this hypothesis.

Key Words: Cardiovascular disease; Clinical outcomes; Heart failure; Heart rate; Myocardial ischemia, Prognosis

IS HEART RATE A TRUE CARDIOVASCULAR RISK FACTOR?

A considerable number of epidemiological studies have reported a strong association between elevated heart rate and cardiovascular risk, and this association appears to be independent of other major risk factors for atherosclerosis (1). This association has been consistent and was observed in healthy populations among men and women (2-4), (although in some studies the association is less robust in women [5]), various races (2,4), hypertensive subjects (6,7), patients with coronary artery disease (8,9) and in those with heart failure (10). This increasing evidence suggests that heart rate does not merely predict outcome but that elevated heart rate may be a true cardiovascular risk factor; that is, it may be a causal determinant of cardiovascular disease. Indeed, elevated heart rate meets many of the criteria proposed by Sir Bradford Hill in 1965 (11) for defining a true risk factor. These criteria that define a causal link between an exposure and an outcome of interest are strength of the association, consistency of the association, specificity of the association, temporal relationship, biological gradient, biological plausibility, coherence, evidence from experimentation and analogy.

The notion that elevated heart rate could be causally linked to atherosclerosis also appears biologically plausible, as evidenced by the pathophysiological links described below. Moreover, some studies show a biological gradient – a continuous and graded association between heart rate and cardiovascular risk (6,12). To definitively establish heart rate as a cardiovascular risk factor, evidence that lowering heart rate reduces cardiovascular risk is required. To date, such evidence is available retrospectively from studies of beta-blocker use after myocardial infarction (13,14) and heart failure (15-18).

La fréquence cardiaque au repos : Un indicateur pronostique modifiable du risque et des issues cardiovasculaires ?

De plus en plus de données probantes tirées d'essais cliniques et d'études épidémiologiques indiquent qu'une fréquence cardiaque élevée au repos est un prédicteur d'événements cliniques. La preuve de sa cause et de son effet direct est limitée, car les médicaments courants qui réduisent la fréquence cardiaque (p. ex., les bêta-bloquants) ont de multiples mécanismes d'action. Une nouvelle catégorie de médicament, les inhibiteurs I_f sélectifs, est en cours d'exploration à titre de « pur » médicament réduisant la fréquence cardiaque, ce qui aidera à confirmer s'il existe un lien fortuit entre la fréquence cardiaque élevée et les issues cardiovasculaires. Le présent article analyse les données probantes selon lesquelles une fréquence cardiaque élevée est un facteur de risque cardiovasculaire ainsi que certains essais cliniques courants qui évaluent cette hypothèse.

In addition to lowering heart rate and blood pressure, beta-blockers have other actions that may also account for their benefits. A new class of agents is now available that acts selectively on the sinoatrial node and lowers heart rate without affecting other pathways. Ongoing trials with these agents will more directly test the role of heart rate as a true cardiovascular risk factor.

The present paper will review, in brief, the evidence suggesting that resting heart rate is a cardiovascular risk factor, and that lowering heart rate may have an important role in the prevention and management of cardiovascular diseases.

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS LINKING HEART RATE AND CARDIOVASCULAR DISEASE

Resting heart rate both contributes to and reflects cardiac pathology. Increased heart rate, due to imbalances of the autonomic nervous system with increased sympathetic activity or reduced vagal tone, has an impact on perfusion-contraction matching, which is the dynamic that regulates myocardial blood supply and function. In the healthy heart, increased metabolism as a result of increased contractile function results in increased myocardial blood flow and, to a lesser degree, increased oxygen extraction. In the presence of coronary artery disease, perfusion-contraction mismatching is localized to areas of inadequate supply. When coronary artery inflow is inadequate to meet demands, contractile and diastolic functions in the affected area are correspondingly reduced (19). An increase in heart rate results not only in an increase in myocardial oxygen demands, but also a potential impairment of supply resulting from a reduction of collateral

¹University Hospital, University of Western Ontario, London, Ontario; ²St Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario; ³Queen Elizabeth II Health Sciences Centre, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia; ⁴McMaster University, Hamilton, Ontario; ⁵Montreal Heart Institute, Montreal, Quebec

Correspondence: Dr Malcolm Arnold, Room C6-124D, University Hospital, London Health Sciences Centre, 339 Windermere Road, London, Ontario N6A 5A5. Telephone 519-663-3496, fax 519-663-3497, e-mail malcolm.arnold@lhsc.on.ca

Received for publication March 3, 2008. Accepted March 9, 2008

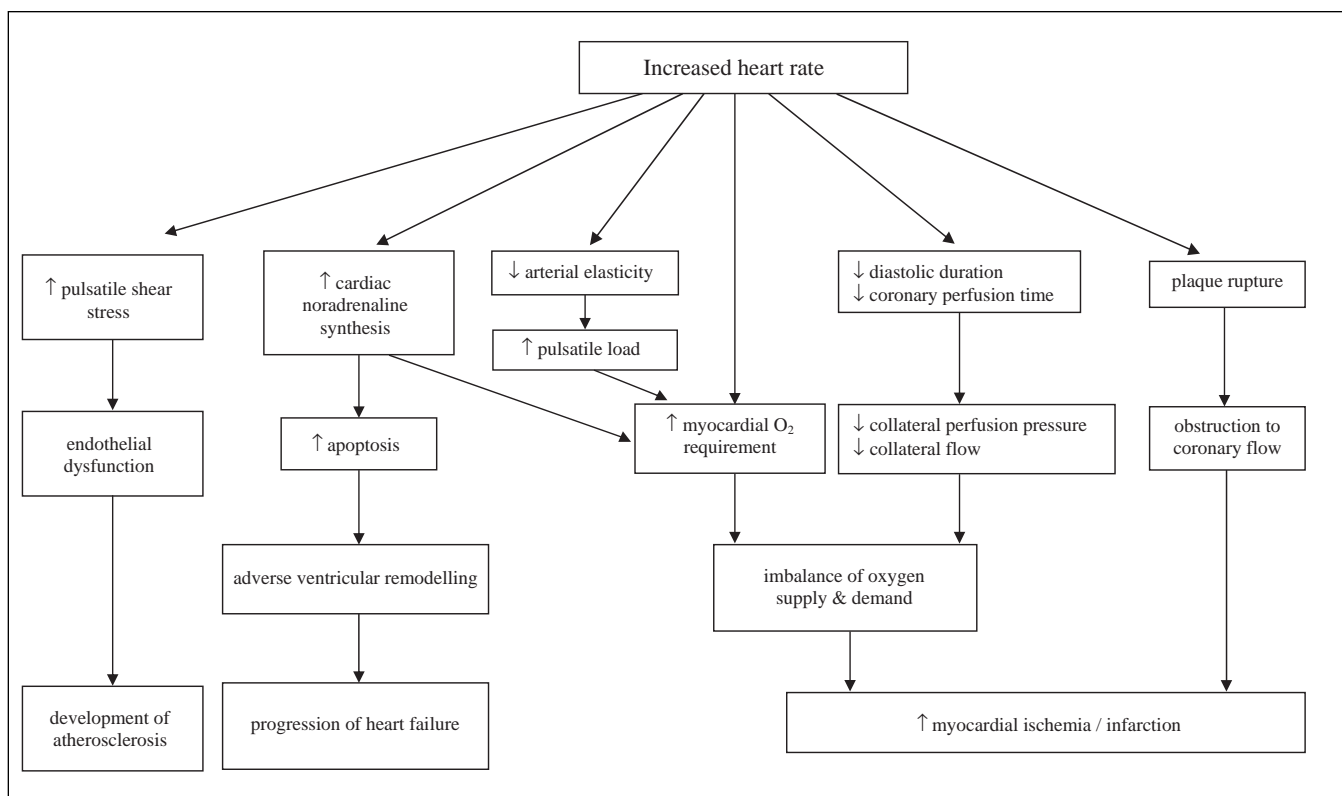


Figure 1) Pathophysiological mechanisms promoted by increased heart rate

perfusion pressure and collateral flow (19). This imbalance may promote ischemia, arrhythmias and ventricular dysfunction, as well as acute coronary syndromes, heart failure or sudden death (Figure 1).

With increased heart rate, diastolic perfusion time lessens while myocardial oxygen demand increases. Peak coronary flow increases markedly during diastole, subjecting the coronary arteries to enhanced endothelial shear stress and pulsatile wall stress. The stressed endothelium releases growth hormones (eg, transforming growth factor-beta and insulin-like growth factor-1) and vasoconstrictor peptides (eg, endothelin), and is associated with increased platelet aggregation and a relative deficiency of nitric oxide synthesis. Rapid pulsatile changes appear to increase mechanical damage on the already stressed endothelium. All of these factors encourage the development of atherosclerotic lesions, especially at arterial branches (15).

Prolonged elevated heart rates cause cardiac noradrenaline synthesis to increase (as measured by spillover techniques) and circulating plasma noradrenaline levels to rise. This increase in sympathetic activity and myocardial oxygen requirements may have a direct cytotoxic effect on myocytes, increasing apoptosis with deleterious effects on ventricular remodelling. Elasticity of the larger arteries is reduced by elevated heart rates, resulting in a greater pulsatile arterial load on the heart, consequently increasing the myocardial energy requirements (15). In addition, prolonged elevated heart rates may also cause or exacerbate heart failure (20).

Bradycardia also has adverse effects: it can reduce coronary perfusion pressure, especially in elderly patients with noncompliant arteries and wide pulse pressure, and it can result in nocturnal angina in patients with severe aortic valve regurgitation yet normal coronary arteries (21).

EPIDEMIOLOGICAL ASSOCIATION BETWEEN HEART RATE AND MORBIDITY/MORTALITY

Over the past 30 years, at least 38 studies have looked at the connection between heart rate and cardiovascular or all-cause mortality (5).

These studies have covered a wide variety of populations: men and women, black and white, healthy and diseased, and younger and older. After adjusting for risk factors and lifestyle, at least 32 studies show that elevated heart rate is an independent risk factor for mortality and morbidity in healthy people with and without hypertension; it is also an independent risk factor in patients with coronary artery disease, myocardial infarction and heart failure (5,12). Table 1 shows characteristics and representative findings from some of these studies.

Three studies of normal populations with and without hypertension – the Paris Prospective Study I (22), Hypertension Ambulatory Recording Venetia Study (HARVEST) (23) and a review by Aboyens and Criqui (24) – had a combined sample of nearly 180,000 people. They all showed that cardiovascular mortality significantly increases as resting heart rate increases (12). The Framingham study (3) (5070 healthy subjects) measured its subjects' heart rates every two years. Investigators reported that, in both sexes and at all ages, all-cause, cardiovascular and coronary mortality rates increased progressively in relation to antecedent heart rates; this was, however, more marked in men than in women. The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) I Epidemiologic Follow-up Study (4) (5995 healthy subjects) concluded that elevated resting heart rate was an independent risk factor for coronary artery disease incidence or death among white and black men and women.

The British Regional Heart Study (8) looked at a mixed (healthy and unhealthy) population of 7735 men aged 40 to 59 years over a period of eight years. In men with no evidence of ischemic heart disease, there was a strong positive association between resting heart rate and age-adjusted rates of all major ischemic heart disease events (fatal and nonfatal), ischemic heart disease-related deaths and sudden cardiac death. After adjustment for age, systolic blood pressure, blood cholesterol, smoking, social class, heavy drinking and physical activity, this association was still significant. In men with pre-existing ischemic heart disease, the association also held but its effect was less pronounced. Investigators noted that elevated heart rate (90 beats/min or greater) is a risk factor, particularly for sudden cardiac

TABLE 1
Selected studies of the relationship between resting heart rate and cardiovascular or all-cause mortality in different patient populations

Study (reference)	Type	Baseline characteristics	Sample	Follow-up	Selected findings / conclusions
Chicago (2)*	PC				
Gas Company		No CHD	1233 white men (age 40–59 y)	15 y	Heart rate is significantly related to mortality from cardiovascular and noncardiovascular causes
Western Electric		No CHD	1899 white men (age 40–55 y)	17 y	
Heart Assoc		No CHD	5784 men (age 45–64 y)	5 y (average)	
Paris Prospective Study 1 (22)	PC	No known or suspected CVD; rSBP ≤180 mmHg	5713 men (age 45–50 y)	23 y (mean)	Risk of sudden death from MI was increased in subjects with: <ul style="list-style-type: none"> • resting heart rate >75 bpm • increase in exercising heart rate <89 bpm • decrease in heart rate <25 bpm 1 min after exercise
NHEFS (4)	PC	Two races (black, white)	5136 white men and women; 859 black men and women	6–13 y white: average 9.9 y black: average 10.3 y	Race not a major factor, although some variations: <ul style="list-style-type: none"> • increased CHD incidence in white women, older (≥74 years) white men • increased risks of death from all causes, cardiovascular diseases, and noncardiovascular diseases in white men (independent of other risk factors) • increased risks of death from all causes and cardiovascular diseases in black men & women • increased risks of death from noncardiovascular diseases in black men • threefold increase in risk of cardiovascular death in black women with baseline pulse rates >84 bpm
Framingham (6)	PC	Hypertension	2037 men; 2493 women	36 y: men: 10,433 person-exams women: 13,001 person-exams	Independent effect of heart rate on cardiovascular death in persons with hypertension; effect stronger for fatal than nonfatal disease; no confounding by physical activity or by a proxy for pre-existing disease
Syst-Eur (7)	PC	Isolated SBP	4682 men and women; male:female ratio ~1:2 age ≥63 y	1–97 m (median 24 m)	Clinic heart rate >79 beats/min significantly predicted all-cause, cardiovascular, noncardiovascular mortality; ambulatory heart rate did not offer additional prognostic information
British Regional Heart Study (8)	PC	Ischemic heart disease	7735 men (age 40–59 y)	8 y	Heart rate ≥90 beats/min: <ul style="list-style-type: none"> • risk factor for fatal ischemic heart disease events, especially sudden cardiac death • most clearly seen in men with no ischemic heart disease at baseline
CASS (9)	PC	Stable CAD; multiple clinical variables (eg, smoking, hypertension, diabetes, dyslipidemia, inactivity)	24,913 men and women; male:female ratio ~3:1 age 42–63 y	Median 14.7 y	Women tended to have higher resting heart rate; resting heart rate ≥83 beats/min at baseline conferred significantly higher risk for total mortality and cardiovascular mortality after adjusting for multiple clinical variables; high resting heart rate is a predictor for total and cardiovascular mortality independent of other risk factors in patients with CAD
COMET (10)	RT	Heart failure; beta-blocker therapy	2599 men and women; male:female ratio ~4:1 age 50–73 y	4 m after beginning beta-blocker therapy (ie, most subjects were taking maintenance doses)	Survival not related to heart rate before initiation of beta-blocker therapy; heart rate achieved on maintenance beta-blocker therapy has prognostic value

*Includes the Chicago Peoples Gas Company study (Gas Company), the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study (Heart Assoc) and the Chicago Western Electric Company study (Western Electric). CAD Coronary artery disease; CASS Coronary Artery Surgery Study; CHD Coronary heart disease; COMET Carvedilol or Metoprolol European Trial; CVD Cardiovascular disease; Framingham The Framingham Study; m months; MI Myocardial infarction; NHEFS NHANES I Epidemiologic Follow-up Study; PC Prospective cohort; rSBP Resting systolic blood pressure; RT Randomized trial; Syst-Eur Systolic Hypertension in Europe Trial; y years

death; it is independent of other established coronary risk factors and is most clearly seen in men with no pre-existing ischemic heart disease at the time of the initial examination.

The Coronary Artery Surgery Study (CASS) (9) looked at 24,913 men and women with stable coronary artery disease and one or several clinical variables such as hypertension, diabetes, dyslipidemia

and high body mass index. Among the subjects, 4.3% took lipid-lowering drugs, 33.2% smoked while enrolled and 34.8% had sedentary lifestyles. They ranged in age from 50 to 73 years. After 14.7 years (median) of follow-up, the investigators determined that, even after adjusting for those many clinical variables, a resting heart rate of 83 beats/min or greater at baseline conferred significantly higher risk for all-cause and cardiovascular mortality.

The male and female subjects (n=2599, age 50 to 73 years) in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET) (10) were patients with heart failure, and they were prescribed beta-blockers with the dose titrated up over several weeks. Most subjects were on a steady maintenance dose at evaluation (four months after enrollment). Heart rate was related to mortality, both at rest and after therapy, although, after multivariate regression, only post-treatment heart rate (at four-month follow-up on maintenance therapy) had prognostic value for all-cause mortality.

These studies support a conclusion that heart rate is a reliable prognostic indicator in both the healthy population and in those with cardiovascular disease.

APPLYING CURRENT KNOWLEDGE INTO PRACTICE

Based on our current knowledge of the connection between elevated heart rate and mortality (both cardiovascular and all-cause), who is likely to benefit from intervention and what form should that intervention take in these target populations?

Angina and acute myocardial infarction

Beta-blockers are well known for their anti-ischemic effects; they slow the heart rate and reduce myocardial contractility with a corresponding reduction of myocardial oxygen demand (25). Mechanistic studies have shown that administering beta-blockers to patients experiencing angina or acute myocardial infarction is associated with significantly improved myocardial oxygen efficiency, which may be responsible for the observed reverse remodelling and infarct-size limitation. Two decades ago, Kjekshus (13) analyzed trials from the 1970s and early 1980s in which beta-blockers were given within 6 h of symptom onset during acute myocardial infarction; results from six acute-intervention studies (total n=1427) showed that a reduction of at least 14 beats/min during infarct evolution was associated with infarct size reduction between 25% and 30% (measured by serum creatine kinase). In the same paper, his analysis of 11 long-term follow-up trials revealed that there is also a relationship between reduction in resting heart rate and nonfatal reinfarctions. The Norwegian Timolol Multicenter Study (14) (n=1884) showed that timolol treatment reduced all-cause mortality by 41.6% and reduced nonfatal reinfarctions by 23.2%; the authors concluded that treatment was a significant predictor of all events, that the mortality rate after acute myocardial infarction is strongly related to the resting heart rate early after infarction in both placebo- and timolol-treated patients, and that the major effect of timolol treatment on mortality may be attributed to the reduction in heart rate. Mauss et al (26) reported that, at hospital discharge after acute myocardial infarction, a patient's age, left ventricular (LV) ejection fraction and heart rate are univariate risk predictors of event-free survival. Mehta et al (27) recently showed that patients presenting with acute myocardial infarction and shock, and with heart rate greater than 100 beats/min and systolic blood pressure 80 mmHg or less, had 30-day death rates greater than 90%; the authors suggested that this information might be used when determining treatment strategy and counselling patients about their risks.

Heart failure

A 1999 review (15) of several large trials of long-term (six months or greater) pharmacological treatment for heart failure following acute myocardial infarction concluded that beta-blocker treatment had potential to reduce heart rate, increase diastolic time, block sympathetic

nervous system activity and thereby reduce mortality. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) (16) showed that heart rate change over time had the highest predictive value for survival in patients with LV systolic dysfunction, and that bisoprolol promotes preservation of LV function. The CIBIS II trial (17) examined the relationships between baseline heart rate (BHR), heart rate changes at two months (HRC) and outcomes (mortality and hospitalization for heart failure) in a large (n=2539) sample of patients with mild to moderate symptomatic heart failure. BHR and HRC were significantly related to prognosis, the lowest BHR and the greatest HRC being associated with best survival and reduction of hospital admissions. Beta blockade (with bisoprolol in this study) further improved survival at any level of BHR and HRC and to a similar extent (17). A different beta-blocker (nebivolol) was studied in the Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS) with a mean duration of follow-up of 21 months (18). SENIORS involved the most elderly cohort in a randomized beta-blocker study to date, with one-half of the 2128 subjects 75 years of age or older. As expected, a significant reduction in resting heart rate occurred, followed by clinical benefits that became apparent after six months of treatment. It was notable that event curves continued to diverge as the study progressed. The study showed that nebivolol treatment for elderly patients with heart failure (either systolic or diastolic dysfunction) reduced the composite risk of all-cause mortality or hospital admission due to cardiovascular illness. Retrospective analysis of data from the Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study (28) demonstrated that beta-blocker therapy was a significant independent predictor of reduction in the risk of all-cause mortality and severe heart failure.

Taken together, these studies suggest that agents that reduce heart rate – in this case, beta-blockers – are clinically useful for heart failure irrespective of patient age or LV ejection fraction, and they are recommended in current national heart failure guidelines (29,30).

Arrhythmias

A small (n=49) study (31) of right ventricular pacemaker-dependent patients with heart failure and LV systolic dysfunction showed that the benefits of beta blockade can be attenuated or even reversed when pacemakers are set to 80 pulses/min as opposed to 60 pulses/min. The CIBIS II study with bisoprolol did not, however, reduce mortality in patients with atrial fibrillation compared with those in normal sinus rhythm (17).

Cardiovascular prevention

As previously noted in the CASS (9), Framingham (6) and Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) (7) studies, heart rate is related to prognosis in patients with diabetes, hypertension or dyslipidemia, although it must be pointed out that heart rate modification was not a primary goal, nor was it controlled for on an a priori basis. While it is tempting to think that reduction of heart rate in these populations may improve outcomes, this conclusion is, as yet, unproven.

Target heart rate

It has been shown, for heart failure patients, that greater heart rate reduction is associated with better outcomes; in addition, patients with persistently elevated heart rates derive additional benefit from higher beta-blocker doses (32). The Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF) investigators (33) have recommended aiming for the target beta-blocker dose rather than a target heart rate. Current practice when prescribing heart failure medications is thus to titrate doses up to the maximum recommended unless symptoms impose limits. Recent guidelines (34) recommend caution in introducing a beta-blocker if the heart rate is approximately 50 beats/min to 55 beats/min or less, because lower heart rates tend to be associated with increasing symptoms such as fatigue.

A new class of drugs to reduce heart rate

A new class of agents – selective I_f inhibitors – is now under investigation (35). The first in its class to be studied is ivabradine, which acts specifically on the sinoatrial node. Administered to rats with heart failure, ivabradine promoted long-term heart rate reduction while improving LV function, increasing stroke volume, and preserving cardiac output despite the heart rate reduction (36). Part of this improvement may be attributable to ivabradine's modifications in the extracellular matrix and/or function of myocytes as a consequence of long-term heart rate reduction.

The INternational TRIAl on the Treatment of angina with Ivabradine vs atenolol (INITIATIVE) study (37) in humans ($n=939$) has shown that ivabradine is as effective as atenolol in patients with stable angina. The morBidity-mortality EvAlUaTion of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL) study, evaluating ivabradine in patients with coronary disease and LV dysfunction, began in January 2005; 10,947 subjects have completed the study, and results are expected in late 2008. On Top Of BB is a four-month randomized, double-blind, parallel-group multicentre study ($n=750$) that is evaluating the antianginal efficacy and safety of oral ivabradine on top of therapy with atenolol in patients with stable angina pectoris that started in 2005 and has just been completed; results are expected to be published in 2008.

The Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial (SHI/T) began in 2006. Each arm of the trial (ivabradine 7.5 mg twice daily versus placebo) will include 2750 patients with a heart rate 70 beats/min or greater and a LV ejection fraction less than 35%. Results should be published in 2010. The eValuation of the IntraVenous I_f inhibitor ivabradine after ST segment elevation myocardial infarction (VIVI/Y) study will be a phase II pilot trial evaluating the effects of intravenous ivabradine compared with placebo on heart rate and LV dimensions and function in the setting of primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. The study will enroll 75 patients, aged 40 to 80 years, with ST-elevation acute myocardial infarction and treated less than 6 h after symptom onset.

CASE STUDY IN HEART FAILURE

A 49-year-old labourer had been diagnosed with diabetes eight years earlier and was prescribed oral hypoglycemic agents. Three years ago, he developed mild shortness of breath during exertion, which his family physician attributed to obesity, hypertension (150/90 mmHg) and deconditioning. The patient was prescribed a thiazide and had occasionally taken acetaminophen or nonsteroidal anti-inflammatory drugs; the patient said that he never had chest pain. A review of his past office visits showed that his resting heart rate was generally 80 beats/min to 90 beats/min.

He now presented with coughing, fatigue and reduced exercise tolerance, and was admitted to hospital. A physical examination revealed the following: resting heart rate of 126 beats/min, blood pressure of 92/66 mmHg and body mass of 112 kg with abdominal girth of 114 cm. The patient had low pulse volume and displaced LV apex with soft S1 and S2, and with S3 gallop. His jugular venous pressure was 15 cm above the sternal angle (although difficult to see due to his large neck). His chest sounded clear and he had a firm liver edge.

His electrocardiogram showed sinus tachycardia with poor anterior R waves and nonspecific repolarization abnormalities. A chest x-ray showed cardiomegaly with vascular redistribution. Results of blood tests were normal with no evidence of acute myocardial infarction.

The patient was given a diagnosis of decompensated heart failure. He underwent echocardiography, which showed LV ejection fraction of 26% with global hypokinesis, elevated estimated right ventricular systolic pressure (60 mmHg), and moderate tricuspid and mitral regurgitation. On the third day, cardiac catheterization showed 50% stenosis of the mid-left anterior descending artery, 70% stenosis of the proximal left circumflex artery, and 100% occlusion of the right

coronary artery with collateralization from the left coronary artery. The patient's pulmonary artery occlusive pressure was 30 mmHg and his heart rate was 105 beats/min.

The patient was treated with parenteral diuretics and vasodilators. Following stabilization, he was prescribed an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a beta-blocker, digoxin, acetylsalicylic acid, a statin and oral diuretics. He slowly recovered. At hospital discharge, his blood pressure was 108/70 mmHg and his heart rate was 94 beats/min. During his exercise test he was able to do four metabolic equivalents without chest pain. Due to this patient's increased heart rate at hospital discharge, plans were made for possible up-titration of his beta-blocker during follow-up.

This case illustrates the importance of recognizing a patient at high risk before, during and after development of heart failure. In all three stages, this man's elevated heart rate was an additional indicator of increased risk.

OPPORTUNITIES AND CHALLENGES FOR THE FUTURE

Across a wide range of mammals, slower heart rates are associated with greater longevity (38). Heart rate varies with time of day, emotion, stress and exercise, and is a simple part of every cardiovascular clinical examination. The accumulated weight of evidence linking elevated heart rate to cardiovascular and all-cause mortality, even in apparently healthy individuals, makes a strong case for it to be considered in the assessment of cardiovascular risk.

Defining precisely when a heart rate should be considered 'elevated' is not so straightforward. Heart rate assessed from a conventional electrocardiogram carries similar predictive power compared with that determined from the 24 h mean heart rate obtained from Holter recordings (26). An analysis (24) of 18 epidemiological studies showed a mortality excess of 30% to 50% for every 20 beats/min increase at rest. While tachycardia is usually defined as heart rate greater than 100 beats/min, lower rates could also be considered elevated under quiet resting conditions. Spodick et al (39) have suggested that a normal resting heart rate be defined as 50 beats/min to 90 beats/min.

Some current instruments incorporate heart rate as a predictor and/or factor when assessing risk – for example, the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score (40). The challenge remains in applying epidemiological data to individual persons or patients. Current clinical trials of selective I_f inhibitors such as ivabradine may help to define further the independent role of heart rate lowering and to quantify its benefit. This new class of drug may complement our clinical armamentarium of other drugs such as beta-blockers and nondihydropyridine calcium channel blockers.

ACKNOWLEDGEMENT: The authors acknowledge the assistance of Phillipa Rispin in writing and editing this manuscript.

DISCLOSURE: All authors have received speaker and advisory board honoraria from Servier Canada Inc; JG Howlett and J-C Tardif have received research grants from Servier Canada Inc.

REFERENCES

1. Palatini P, Julius S. Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens* 2004;26:637-44.
2. 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;112:736-49.
3. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489-94.
4. Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J* 1991;121:172-7.

5. Palatini P, Benetos A, Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: Implications for antihypertensive drug therapy. *Drugs* 2006;66:133-44.
6. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham Study. *Am Heart J* 1993;125:1148-54.
7. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:2313-21.
8. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993;70:49-55.
9. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-74.
10. Metra M, Torp-Pedersen C, Swedberg K, et al. Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: Results from the COMET trial. *Eur Heart J* 2005;26:2259-68.
11. Hill AB. The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
12. Hjalmarson Å. Heart rate: An independent risk factor in cardiovascular disease. *Eur Heart J Suppl* 2007;9(Suppl F):F3-7.
13. 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-9F.
14. Gundersen T, Grøttum P, Pedersen T, Kjekshus JK. Effect of timolol on mortality and reinfarction after acute myocardial infarction: Prognostic importance of heart rate at rest. *Am J Cardiol* 1986;58:20-4.
15. Kjekshus J, Gullestad L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure. *Eur Heart J Suppl* 1999;1(Suppl H):H64-9.
16. 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;96:2197-205.
17. 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.
18. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.
19. Heusch G, Schulz R. The role of heart rate and the benefits of heart rate reduction in acute myocardial ischaemia. *Eur Heart J Suppl* 2007;9(Suppl F):F8-F14.
20. Khasnis A, Jongnarangsin K, Abela G, Veerareddy S, Reddy V, Thakur R. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of literature. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:710-21.
21. Basta LL, Raines D, Najjar S, Kioschos JM. Clinical, haemodynamic, and coronary angiographic correlates of angina pectoris in patients with severe aortic valve disease. *Br Heart J* 1975;37:150-7.
22. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005;352:1951-8.
23. Palatini P, Dorigatti F, Zaetta V, et al. Heart rate as a predictor of development of sustained hypertension in subjects screened for stage 1 hypertension: The HARVEST Study. *J Hypertens* 2006;24:1873-80.
24. Aboyans V, Criqui M. Can we improve cardiovascular risk prediction beyond risk equations in the physician's office? *J Clin Epidemiol* 2006;59:547-58.
25. Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997;18:394-413.
26. Mauss O, Klingenhöfen T, Ptaszynski P, Hohnloser SH. Bedside risk stratification after acute myocardial infarction: Prospective evaluation of the use of heart rate and left ventricular function. *J Electrocardiol* 2005;38:106-12.
27. Mehta RH, Califf RM, Yang Q, et al. Impact of initial heart rate and systolic blood pressure on relation of age and mortality among fibrinolytic-treated patients with acute ST-elevation myocardial infarction presenting with cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 2007;99:793-6.
28. Spargias CS, Hall AS, Ball SG. Beta-blocker therapy in patients with clinical evidence of heart failure after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(Suppl 1):32A. (Abstr)
29. Arnold JM, Liu P, Demers C, et al. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: Diagnosis and management. *Can J Cardiol* 2006;22:23-45. (Erratum in 2006;22:271).
30. Arnold JM, Howlett JG, Dorian P, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference recommendations on heart failure update 2007: Prevention, management during intercurrent illness or acute decompensation, and use of biomarkers. *Can J Cardiol* 2007;23:21-45.
31. Thackray SD, Ghosh JM, Wright GA, et al. The effect of altering heart rate on ventricular function in patients with heart failure treated with beta-blockers. *Am Heart J* 2006;152:713.e9-13.
32. Huang RL, Listerman J, Goring J, Giesberg C, Nading MA, Butler J. Beta-blocker therapy for heart failure: Should the therapeutic target be dose or heart rate reduction? *Congest Heart Fail* 2006;12:206-10.
33. 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;45:252-9.
34. Heart Failure Society Of America. Heart failure in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Card Fail* 2006;12:e38-e57.
35. DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I_f current inhibition with ivabradine: A new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs* 2004;64:1757-65.
36. 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;109:1674-9.
37. 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;26:2529-36.
38. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1104-6.
39. Spodick DH, Raju P, Bishop RL, Rifkin RD. Operational definition of normal sinus heart rate. *Am J Cardiol* 1992;69:1245-6.
40. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. 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;291:2727-33.

La fréquence cardiaque au repos : Un indicateur pronostique modifiable du risque et des issues cardiovasculaires ?

J Malcolm Arnold, M.D., F.R.C.P.C.¹, David H Fitchett, M.D., F.R.C.P.C.², Jonathan G Howlett, M.D., F.R.C.P.C.³,
Eva M Lonn, M.D., F.R.C.P.C.⁴, Jean-Claude Tardif, M.D., F.R.C.P.C.⁵

JM Arnold, DH Fitchett, JG Howlett, EM Lonn, J-C Tardif. Fréquence cardiaque au repos : Un indicateur pronostique modifiable du risque et des issues cardiovasculaires ? *Can J Cardiol* 2008;24(Suppl A):9A-15A.

De plus en plus de données probantes tirées d'essais cliniques et d'études épidémiologiques indiquent qu'une fréquence cardiaque élevée au repos est un prédicteur d'événements cliniques. La preuve de sa cause et de son effet direct est limitée car les médicaments courants qui réduisent la fréquence cardiaque (p. ex., les bêtabloquants) ont de multiples mécanismes d'action. Une nouvelle catégorie de médicament, les inhibiteurs I_f sélectifs, est en cours d'exploration à titre de « pur » médicament réduisant la fréquence cardiaque, ce qui aidera à confirmer s'il existe un lien fortuit entre la fréquence cardiaque élevée et les issues cardiovasculaires. Le présent article analyse les données probantes selon lesquelles une fréquence cardiaque élevée est un facteur de risque cardiovasculaire ainsi que certains essais cliniques courants qui évaluent cette hypothèse.

Mots clés : Insuffisance cardiaque; Ischémie myocardique; Issues cliniques; Fréquence cardiaque; Maladie cardiovasculaire; Pronostic

LA FRÉQUENCE CARDIAQUE EST-ELLE VRAIMENT UN INDICATEUR DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE ?

De nombreuses études épidémiologiques ont rapporté une forte corrélation entre la fréquence cardiaque élevée et le risque cardiovasculaire, laquelle semble indépendante des principaux facteurs de risque de l'athérosclérose (1). Cette corrélation a été constamment observée chez des populations d'hommes et de femmes en bonne santé (2-4) (même si, dans certaines études, l'association est moins solide à propos des femmes [5]), de diverses races (2,4), des sujets hypertendus (6,7), des patients atteints d'une coronaropathie (8,9) et de ceux atteints d'insuffisance cardiaque (10). De plus en plus de données semblent indiquer que la fréquence cardiaque ne permet pas seulement de prévoir l'issue des patients, mais qu'une fréquence cardiaque élevée pourrait être un véritable facteur de risque cardiovasculaire; autrement dit, cette augmentation pourrait être un déterminant causal des maladies cardiovasculaires. En effet, la hausse de la fréquence cardiaque correspond à de nombreux critères proposés par Sir Bradford Hill en 1965 (11) pour définir un véritable facteur de risque. Ces critères permettant de définir un lien de causalité entre une exposition et une issue d'intérêt sont la force de l'association, sa constance, sa spécificité, le lien temporel, le gradient biologique, la plausibilité biologique, la cohérence, les preuves obtenues de l'expérience et l'analogie.

Resting heart rate: A modifiable prognostic indicator of cardiovascular risk and outcomes?

A growing body of evidence from clinical trials and epidemiological studies has identified elevated resting heart rate as a predictor of clinical events. Proof of direct cause and effect is limited, because current drugs that lower heart rate (eg, beta-blockers) have multiple mechanisms of action. A new class of drug, selective I_f inhibitors, is under investigation as a 'pure' heart rate-reducing medication and will help confirm if there is a causal link between elevated heart rate and cardiovascular outcomes. The present paper reviews the evidence for elevated heart rate as a cardiovascular risk factor and some of the current clinical trials testing this hypothesis.

La notion voulant que la fréquence cardiaque élevée puisse être corrélée avec l'athérosclérose apparaît également plausible sur le plan biologique, comme l'ont montré les liens physiopathologiques décrits ci-après. En outre, certaines études illustrent un gradient biologique – une association continue et échelonnée entre la fréquence cardiaque et les risques cardiovasculaires (6,12). Afin d'établir avec certitude la fréquence cardiaque élevée comme un indicateur du facteur de risque cardiovasculaire, nous avons besoin de données prouvant que la diminution de cette fréquence réduit le risque cardiovasculaire. Jusqu'à présent, ces données provenaient d'études rétrospectives sur l'utilisation des bêtabloquants à la suite d'un infarctus du myocarde (13,14) et d'une insuffisance cardiaque (15-18).

En plus de diminuer la fréquence cardiaque et la tension artérielle, les bêtabloquants ont d'autres actions pouvant expliquer leurs bienfaits. Il existe à présent une nouvelle classe thérapeutique qui agit sélectivement sur le nœud sino-auriculaire et diminue la fréquence cardiaque sans affecter les autres voies métaboliques. Des études en cours sur ces agents permettront de tester directement le rôle de la fréquence cardiaque en tant que véritable facteur de risque cardiovasculaire.

Le présent article passe en revue, brièvement, les données indiquant que la fréquence cardiaque au repos est un indicateur du risque cardiovasculaire, et que le fait de diminuer la fréquence cardiaque pourrait jouer un rôle important dans la prévention et la prise en charge des maladies cardiovasculaires.

¹Hôpital universitaire, Université de Western Ontario, London (Ontario); ²St Michael's Hospital, Université de Toronto, Toronto (Ontario); ³Queen Elizabeth II Health Sciences Centre, Université Dalhousie, Halifax (Nouvelle-Écosse); ⁴Université McMaster, Hamilton (Ontario); ⁵Institut de cardiologie de Montréal, Montréal (Québec)

Correspondance : Dr Malcolm Arnold, local C6-124D, University Hospital, London Health Sciences Centre, 339 Windermere Road, London (Ontario) N6A 5A5. Téléphone : 519-663-3496; télécopieur : 519-663-3497; courriel : malcolm.arnold@lhsc.on.ca

Reçu pour publication le 3 mars 2008, accepté le 9 mars 2008

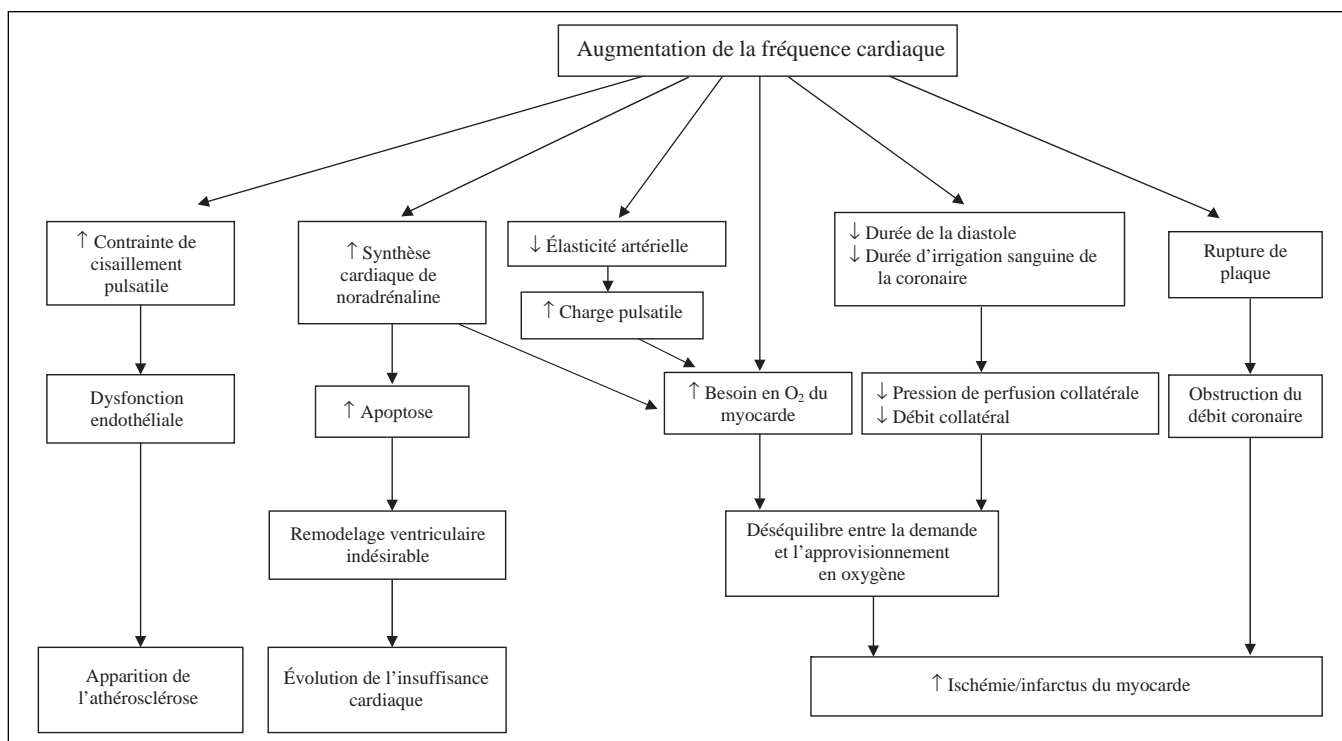


Figure 1) Mécanismes physiopathologiques favorisés par l'augmentation de la fréquence cardiaque

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE CORRÉLATION ENTRE LA FRÉQUENCE CARDIAQUE ET LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

La fréquence cardiaque au repos reflète non seulement une maladie cardiaque, mais contribue également à son évolution. La fréquence cardiaque accrue, à cause de déséquilibres du système nerveux autonome liés à l'activité sympathique accrue ou à une diminution du tonus vagal, influe sur l'appariement irrigation sanguine-contraction, qui est à l'origine de la dynamique régulant l'approvisionnement sanguin et la fonction du myocarde. Dans le cœur en bonne santé, l'augmentation du métabolisme résultant d'une contractilité accrue entraîne une hausse du débit sanguin du myocarde et, dans une moindre mesure, l'augmentation de l'extraction d'oxygène. En présence d'une coronaropathie, le déséquilibre entre l'irrigation sanguine et la contraction est localisé dans les régions d'approvisionnement sanguin inadéquat. Lorsque le débit de l'artère coronaire est insuffisant pour répondre aux demandes, les fonctions contractile et diastolique des régions affectées sont ainsi diminuées (19). L'augmentation de la fréquence cardiaque entraîne non seulement une augmentation des demandes en oxygène du myocarde, mais également des problèmes d'approvisionnement résultant d'une réduction de la pression de perfusion collatérale et du débit collatéral (19). Ce déséquilibre pourrait favoriser l'ischémie, les arythmies et la dysfonction ventriculaire, ainsi que les syndromes coronariens aigus, l'insuffisance cardiaque ou le décès subit (Figure 1).

Au fur et à mesure que la fréquence cardiaque augmente, la durée d'irrigation diastolique diminue et la demande en oxygène du myocarde augmente. Le débit coronaire maximal augmente nettement pendant la diastole, et soumet les artères coronaires à une contrainte de cisaillement endothéliale marquée, ainsi qu'à une tension pulsatile des parois. L'endothélium soumis à de telles tensions libère des hormones de croissance (ex. : facteur de croissance transformant-bêta et facteur de croissance semblable à l'insuline-1) et des peptides vasoconstricteurs (ex. : endothéline), parallèlement à l'augmentation de l'agrégation plaquettaire et au déficit relatif de la synthèse d'oxyde nitrique. Les changements pulsatiles rapides semblent augmenter les

lésions mécaniques affectant l'endothélium déjà soumis à une tension. Tous ces facteurs favorisent l'apparition de lésions athérosclérotiques, en particulier dans les ramifications artérielles (15).

L'augmentation prolongée de la fréquence cardiaque stimule la synthèse de noradrénaline cardiaque (telle que mesurée par des techniques mesurant le trop-plein synaptique de noradrénaline ou spillover) et la hausse des taux plasmatiques de noradrénaline circulante. Cette stimulation de l'activité sympathique et des demandes en oxygène du myocarde pourrait avoir un effet cytotoxique direct sur les myocytes, ce qui augmente l'apoptose, et exerce des effets nuisibles sur le remodelage ventriculaire. L'élasticité des artères plus grosses diminue à cause de la fréquence cardiaque élevée, ce qui entraîne une charge artérielle pulsatile accrue sur le cœur et l'augmentation des demandes énergétiques du myocarde (15). De plus, l'augmentation prolongée de la fréquence cardiaque pourrait également causer ou exacerber une insuffisance cardiaque (20).

La bradycardie peut également avoir des effets indésirables : elle peut diminuer la pression de perfusion coronaire, en particulier chez les personnes âgées dont les artères ne sont pas souples et dont la pression différentielle est élevée; elle peut aussi entraîner un angor nocturne chez les patients présentant une régurgitation des valvules sigmoïdes aortiques malgré la présence d'artères coronaires normales (21).

CORRÉLATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE ENTRE LA FRÉQUENCE CARDIAQUE ET LA MORBIDITÉ/MORTALITÉ

Au cours des 30 dernières années, au moins 38 études ont porté sur le lien entre la fréquence cardiaque et la mortalité de cause cardiovasculaire ou de toutes causes (5). Ces études portaient sur des populations très diverses : hommes et femmes, personnes de race noire et blanche, personnes en bonne santé ou malades, personnes jeunes et âgées. Après une correction en fonction des facteurs de risque et du mode de vie, au moins 32 études ont démontré que l'augmentation de la fréquence cardiaque était un facteur de risque indépendant de mortalité et de morbidité chez les personnes en bonne santé qui font ou ne font pas de l'hypertension; elle est également un facteur de risque indépendant chez les patients atteints d'une coronaropathie,

ceux ayant eu un infarctus du myocarde et ceux atteints d'insuffisance cardiaque (5,12). Le Tableau 1 présente les caractéristiques et les résultats représentatifs obtenus dans certaines de ces études.

Trois études menées chez des populations en bonne santé, atteintes ou non d'hypertension – l'étude PPS (*Paris Prospective Study I* [22]), l'étude HARVEST (*Hypertension Ambulatory Recording VEnetia Study*) (23) et un article de synthèse d'Aboyens et Criqui (24) – ont porté sur un échantillon total de près de 180 000 personnes. Elles ont toutes démontré que la mortalité cardiovasculaire augmentait de façon significative proportionnellement à l'augmentation de la fréquence cardiaque au repos (12). L'étude Framingham (3) (5 070 sujets en bonne santé) a mesuré la fréquence cardiaque des sujets tous les deux ans. Les investigateurs ont rapporté que, chez les deux sexes et quel que soit le groupe d'âge, les taux de mortalité de toutes causes, de types cardiovasculaire et coronarien ont augmenté progressivement et proportionnellement aux fréquences cardiaques antécédentes; ce lien était toutefois plus marqué chez les hommes que chez les femmes. L'étude de suivi épidémiologique NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) (4) (5 995 sujets en bonne santé) a permis de conclure que la fréquence cardiaque accrue au repos était un facteur de risque indépendant de l'incidence des maladies coronariennes ou du décès chez les hommes et les femmes de race blanche ou noire.

L'étude *British Regional Heart Study* (8) a examiné une population mixte (en bonne santé et malade) constituée de 7 735 hommes âgés de 40 à 59 ans, sur une période de huit ans. Chez les hommes ne présentant aucun signe de cardiopathie ischémique, on a observé une forte association positive entre la fréquence cardiaque au repos et les taux corrigés en fonction de l'âge, de tous les événements majeurs de cardiopathie ischémique (mortels et non mortels), de décès liés à une cardiopathie ischémique et de décès cardiaque subits. Après correction en fonction de l'âge, de la tension artérielle systolique, du taux sanguin de cholestérol, du tabagisme, du milieu social, du fait de consommer beaucoup d'alcool et de faire de l'activité physique, cette association est demeurée significative. Chez les hommes qui présentaient une cardiopathie ischémique sous-jacente, l'association a persisté, mais son effet était moins marqué. Les investigateurs ont noté que la fréquence cardiaque accrue (90 battements/minute ou plus) était un facteur de risque, en particulier de décès cardiaque subit; elle est indépendante des autres facteurs de risque coronariens établis et constatés le plus clairement chez les hommes ne présentant pas de cardiopathie ischémique sous-jacente au moment de l'examen initial.

L'étude CASS (*Coronary Artery Surgery Study*) (9) a porté sur 24 913 hommes et femmes qui présentaient une coronaropathie stable et l'une ou plusieurs des variables cliniques telles que l'hypertension, le diabète, la dyslipidémie et un indice de masse corporelle élevée. Parmi les sujets, 4,3 % ont pris des hypolipémiants, 33,2 % fumaient pendant l'étude et 34,8 % avaient un mode de vie sédentaire. Leur âge était compris entre 50 et 73 ans. Après un suivi de 14,7 ans (médiane), les investigateurs ont déterminé que, même après une correction en fonction de ces nombreuses variables cliniques, une fréquence cardiaque au repos de 83 battements/min ou plus au début conférait un risque significativement accru de mortalité de toutes causes et de mortalité cardiovasculaire.

Les sujets de sexe masculin et féminin (n=2 599; âge : 50 à 73 ans) de l'étude COMET (*Carvedilol or Metoprolol European Trial*) (10) étaient atteints d'insuffisance cardiaque et ont reçu une ordonnance de bêtabloquants dont la dose devait être ajustée à la hausse pendant plusieurs semaines. La plupart des sujets prenaient une dose d'entretien stable au moment de l'évaluation (quatre mois après leur admission). La fréquence cardiaque était liée à la mortalité, aussi bien au repos qu'après le traitement, mais après une régression multivariée, seule la fréquence cardiaque post-traitement (lors du suivi de quatre mois pendant le traitement d'entretien) avait une valeur pronostique de la mortalité de toutes causes.

Ces études appuient une conclusion selon laquelle la fréquence cardiaque est un indicateur pronostique fiable dans les populations en bonne santé et dans celles atteintes d'une maladie cardiovasculaire.

APPLICATION DES CONNAISSANCES ACTUELLES À LA PRATIQUE

D'après nos connaissances actuelles sur le lien existant entre la fréquence cardiaque accrue et la mortalité (aussi bien cardiovasculaire que de toutes causes), quels sujets pourraient bénéficier d'une intervention et quel serait le type de cette intervention ?

Angor et infarctus aigu du myocarde

Les effets anti-ischémiques des bêtabloquants sont bien connus; ces médicaments ralentissent la fréquence cardiaque et diminuent la contractilité du myocarde, ce qui permet de diminuer la demande en oxygène du myocarde (25). Des études sur le mécanisme en jeu ont permis de démontrer que l'administration de bêtabloquants à des patients présentant de l'angor ou un infarctus aigu du myocarde était associée à une amélioration significative du rendement oxygénique du myocarde, laquelle serait responsable de l'inversement observé du remodelage et de la restriction de la taille de l'infarctus. Il y a deux décennies, Kjekshus (13) a analysé les études réalisées dans les années 1970 et au début des années 1980 au cours desquelles des bêtabloquants avaient été administrés dans les 6 h suivant l'apparition des symptômes pendant un infarctus aigu du myocarde; les résultats de six études d'intervention aiguë (total : n=1 427) ont révélé qu'une réduction d'au moins 14 battements/min de la fréquence cardiaque, pendant l'évolution d'un infarctus, était associée à une réduction de la taille de celui-ci, de 25 % à 30 % (mesurée par les taux sériques de créatine kinase). Dans le même article, l'analyse de 11 études de suivi à long terme a révélé l'existence d'une corrélation entre la réduction de la fréquence cardiaque au repos et le nombre de réinfarctus non mortels. L'étude NTMS (*Norwegian Timolol Multicenter Study*) (14) (n=1 884) a démontré que le traitement par le timolol diminuait de 41,6 % la mortalité de toutes causes et de 23,2 % la fréquence des réinfarctus non mortels; les auteurs ont conclu que ce traitement était un facteur prédictif significatif de tous les événements, que le taux de mortalité à la suite d'un infarctus aigu du myocarde était très corrélé avec la fréquence cardiaque au repos peu après un infarctus chez les patients ayant reçu le placebo et ceux traités par le timolol et que l'effet majeur du timolol sur la mortalité pouvait être attribué à une diminution de la fréquence cardiaque. Mauss et ses collaborateurs (26) ont rapporté que, lors du congé de l'hôpital à la suite d'un infarctus aigu du myocarde, l'âge du patient, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (VG) et la fréquence cardiaque étaient des facteurs prédictifs univariés du risque de survie sans événement. Mehta et ses collaborateurs (27) ont récemment démontré que les patients présentant initialement un infarctus aigu du myocarde et un choc, et dont la fréquence cardiaque était supérieure à 100 battements/min, dont la tension artérielle systolique était de 80 mm Hg ou moins, avaient des taux de mortalité à 30 jours supérieurs à 90 %; les auteurs ont suggéré que ces renseignements pourraient servir à déterminer la stratégie thérapeutique et à offrir aux patients des conseils au sujet de leurs risques.

Insuffisance cardiaque

Un article de synthèse de 1999 (15) de plusieurs essais de grande envergure à long terme (six mois ou plus) portant sur la pharmacothérapie de l'insuffisance cardiaque à la suite d'un infarctus du myocarde a permis de conclure que les bêtabloquants pouvaient diminuer la fréquence cardiaque, augmenter le temps de remplissage diastolique, bloquer l'activité du système nerveux sympathique et ainsi diminuer le taux de mortalité. L'étude CIBIS (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*) (16) a démontré que la variation de la fréquence cardiaque au fil du temps avait la plus haute valeur prédictive de survie chez les patients présentant une dysfonction systolique VG, et que le bisoprolol favorisait la préservation de la fonction VG. L'étude CIBIS II (17) a évalué les liens existants entre la fréquence cardiaque initiale (FCI), les variations de la fréquence cardiaque à deux mois (VFC) et les issues (mortalité et hospitalisation en raison d'une

TABLEAU 1

Sélection d'études ayant porté sur le lien existant entre la fréquence cardiaque au repos et la mortalité cardiovasculaire ou de toutes causes chez différentes populations de patients

Étude (référence)	Type	Caractéristiques initiales	Échantillon	Suivi	Résultats sélectionnés/conclusions
Chicago (2)*	CP				
Société gazière		Pas d'IC	1 233 hommes de race blanche (40–59 ans)	15 ans 17 ans	La fréquence cardiaque est significativement liée à la mortalité de causes cardiovasculaire et non cardiovasculaire
Western Electric		Pas d'IC	1 899 hommes de race blanche (40–55 ans)	5 ans (moyenne)	
Heart Assoc		Pas d'IC	5 784 hommes (45–64 ans)		
Paris Prospective Study 1 (22)	CP	Pas de MCV connue ou soupçonnée; TASr ≤180 mm Hg	5 713 hommes (45–50 ans)	23 ans (moyenne)	Le risque de décès soudain des suites d'un IM était plus élevé chez les sujets présentant : <ul style="list-style-type: none"> • une fréquence cardiaque au repos >75 bpm • une augmentation de la fréquence cardiaque à l'effort <89 bpm • une diminution de la fréquence cardiaque <25 bpm 1 min après une épreuve d'effort
NHEFS (4)	CP	Deux races (noir, blanc)	5 136 hommes et femmes de race blanche; 859 hommes et femmes de race noire	6–13 ans Race blanche : moyenne de 9,9 ans Race noire : moyenne de 10,3 ans	La race n'est pas un facteur majeur, mais certaines variations ont été observées : <ul style="list-style-type: none"> • augmentation de l'incidence des IC chez les femmes de race blanche et chez les hommes âgés (≥74 ans) de race blanche • risques accrus de décès de toutes causes, de maladies cardiovasculaires et de maladies non cardiovasculaires chez les hommes de race blanche (indépendamment des autres facteurs de risque) • augmentation des risques de décès de toutes causes et de maladies cardiovasculaires chez les hommes et les femmes de race noire • augmentation des risques de décès des suites de maladies non cardiovasculaires chez les hommes de race noire • multiplication par trois du risque de décès cardiovasculaire chez les femmes de race noire dont la fréquence initiale du pouls était >84 bpm
Framingham (6)	CP	Hypertension	2 037 hommes; 2 493 femmes	36 ans hommes : 10 433 personnes-examens femmes : 13 001 personnes-examens	Effet indépendant de la fréquence cardiaque sur le décès cardiovasculaire chez les personnes hypertendues; l'effet est plus fort dans les cas des maladies mortelles que dans celui des maladies non mortelles; pas d'effet confusional lié à l'activité physique ou à une mesure substitutive d'une maladie sous-jacente
Syst-Eur (7)	CP	TAS isolée	4 682 hommes et femmes rapport homme/femme : ~ 1/2 âge : ≥63 ans	1–97 mois (médiane : 24 mois)	Fréquence cardiaque clinique >79 bpm permettait de significativement prévoir la mortalité de toutes causes, de causes cardiovasculaire et non cardiovasculaire; la fréquence cardiaque ambulatoire n'a pas offert de renseignements pronostiques supplémentaires
British Regional Heart Study (8)	CP	Cardiopathie ischémique	7 735 hommes (40–59 ans)	8 ans	Fréquence cardiaque ≥90 bpm : <ul style="list-style-type: none"> • facteur de risque d'événements de cardiopathie ischémique mortels, en particulier le décès cardiaque subit • surtout observé chez les hommes ne présentant pas de cardiopathie ischémique au début

Suite à la page 13A

TABLEAU 1 – SUITE

Sélection d'études ayant porté sur le lien existant entre la fréquence cardiaque au repos et la mortalité cardiovasculaire ou de toutes causes chez différentes populations de patients

Étude (référence)	Type	Caractéristiques initiales	Échantillon	Suivi	Résultats sélectionnés/conclusions
CASS (9)	CP	CO stable; plusieurs variables cliniques (ex. : tabagisme, hypertension, diabète, dyslipidémie, inactivité)	24 913 hommes et femmes rapport homme/femme : ~ 3/1 âge : 42–63 ans	Âge médian : 14,7 ans	Les femmes avaient tendance à avoir une fréquence cardiaque au repos plus élevée; une fréquence cardiaque au repos ≥ 83 bpm au début conférait un risque significativement accru de mortalité totale et de mortalité cardiovasculaire après correction en fonction de plusieurs variables cliniques; la fréquence cardiaque élevée au repos est un facteur prédictif de la mortalité totale et cardiovasculaire indépendamment des autres facteurs de risque chez les patients atteints de CO
COMET (10)	RA	Insuffisance cardiaque; traitement par des bêtabloquants	2 599 hommes et femmes rapport homme/femme : ~ 4/1 âge : 50–73 ans	4 mois après le début du traitement par des bêtabloquants (c.-à-d., la plupart des sujets prenaient des doses d'entretien)	La survie n'était pas liée à la fréquence cardiaque avant le début du traitement par des bêtabloquants; la fréquence cardiaque obtenue avec le traitement d'entretien par des bêtabloquants possède une valeur pronostique

*Y compris l'étude Chicago Peoples Gas Company study (Société gazière), le Chicago Heart Association Detection Project in Industry study (Heart Assoc) et la Chicago Western Electric Company study (Western Electric). bpm battements/min; CASS Coronary Artery Surgery Study; CO coronaropathie; COMET Carvedilol or Metoprolol European Trial; CP cohorte prospective; Framingham l'étude Framingham; IC insuffisance coronaire; IM infarctus du myocarde; MCV maladie cardiovasculaire; NHEFS NHANES I Epidemiologic Follow-up Study; Syst-Eur Systolic Hypertension in Europe Trial; TASr tension artérielle systolique au repos

insuffisance cardiaque) au sein d'un grand échantillon (n=2 539) de patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique légère à modérée. La FCI et la VFC étaient significativement liées au pronostic, la FCI minimale et la VFC maximale étant associées à une meilleure survie et à une diminution des hospitalisations. Le blocage bêta-agoniste (avec le bisoprolol dans cette étude) a permis d'améliorer la survie quel que soit le degré de FCI et de VFC, et ce, à un degré similaire (17). Un bêtabloquant différent (nébivolol) a fait l'objet d'une étude dans le cadre de l'essai SENIORS (*Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure*) dont la durée moyenne du suivi était de 21 mois (18). L'étude SENIORS a porté sur la cohorte de personnes les plus âgées des études à répartition aléatoire sur les bêtabloquants réalisées jusqu'à présent, vu que la moitié des 2 128 sujets était âgée de 75 ans ou plus. Comme prévu, une réduction significative de la fréquence cardiaque au repos s'est produite, laquelle a été suivie de bienfaits cliniques devenus apparents après six mois de traitement. Il était notable que les courbes d'événement ont continué à diverger au fur et à mesure que l'étude se avançait. L'étude a permis de démontrer que le traitement par le nébivolol chez les personnes âgées atteintes d'insuffisance cardiaque (dysfonction systolique ou diastolique) a diminué le risque composé de la mortalité de toutes causes ou d'hospitalisation des suites d'une maladie cardiovasculaire. L'analyse rétrospective des données de l'étude AIRE (*Acute Infarction Ramipril Efficacy*) (28) a démontré que le traitement par des bêtabloquants était un facteur prédictif significatif indépendant de la réduction du risque de mortalité de toutes causes et d'insuffisance cardiaque grave.

Dans l'ensemble, ces études laissent penser que les agents qui diminuent la fréquence cardiaque – dans ce cas, les bêtabloquants – sont cliniquement utiles pour l'insuffisance cardiaque, quel que soit l'âge du patient ou sa fraction d'éjection VG; ils sont de plus recommandés dans les lignes directrices nationales actuelles portant sur l'insuffisance cardiaque (29,30).

Arythmies

Une petite (n=49) étude (31) réalisée auprès de patients dépendants d'un stimulateur cardiaque du ventricule droit et atteints

d'insuffisance cardiaque, ainsi que d'une dysfonction systolique VG, a permis de démontrer que les bienfaits du blocage bêta-agoniste pouvaient être atténués ou même inversés lorsque les stimulateurs cardiaques étaient réglés à 80 battements/min et non à 60 battements/min. L'étude CIBIS II sur le bisoprolol n'a toutefois pas observé de diminution de la mortalité chez les patients atteints de fibrillation auriculaire comparativement à ceux dont le rythme sinusal était normal (17).

Prévention cardiovasculaire

Comme cela avait déjà été noté dans les études CASS (9), Framingham (6) et Syst-Eur (*Systolic Hypertension in Europe*) (7), la fréquence cardiaque est liée au pronostic des patients atteints de diabète, d'hypertension ou de dyslipidémie, mais il faut noter que la modification de la fréquence cardiaque n'était pas le principal objectif des études, lesquelles n'ont pas fait de correction en fonction de cette modification de manière prospective. Bien qu'il soit tentant de penser que la réduction de la fréquence cardiaque chez ces populations pourrait améliorer leurs issues, cette conclusion n'a pas encore été prouvée.

Fréquence cardiaque cible

Il a été démontré, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, qu'une réduction plus importante de la fréquence cardiaque était associée à de meilleures issues; de plus, les patients dont la fréquence cardiaque est constamment élevée obtiennent des bienfaits supplémentaires de la prise de doses supérieures de bêtabloquants (32). Les investigateurs de l'étude MERIT-HF (*Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure*) (33) ont recommandé d'avoir une dose cible de bêtabloquants au lieu d'une fréquence cardiaque cible. La pratique actuelle en matière de prescription de médicaments contre l'insuffisance cardiaque consiste ainsi à ajuster les doses à la hausse jusqu'à l'atteinte de la dose maximale recommandée, à moins que la présence de symptômes impose des restrictions. Les lignes directrices récentes (34) recommandent la prudence avant l'ajout d'un bêtabloquant si la fréquence cardiaque est d'environ 50 battements/min à 55 battements/min ou moins, car les

fréquences cardiaques inférieures ont tendance à être associées à des symptômes accrus tels que la fatigue.

Une nouvelle classe thérapeutique pour diminuer la fréquence cardiaque

Une nouvelle classe thérapeutique – inhibiteurs sélectifs I_f – fait à présent l'objet d'études (35). Le premier médicament de cette classe à l'étude est l'ivabradine, qui agit précisément sur le nœud sino-auriculaire. Administrée à des rats atteints d'insuffisance cardiaque, l'ivabradine a favorisé la réduction de la fréquence cardiaque à long terme tout en améliorant la fonction VG, en augmentant le débit systolique et en préservant le débit cardiaque malgré la diminution de la fréquence cardiaque (36). Une partie de ces bienfaits pourrait être attribuable aux modifications de la matrice extracellulaire causée par l'ivabradine et/ou de la fonction des myocytes à la suite de la réduction de la fréquence cardiaque à long terme.

L'étude INITIATIVE (INternational TRIal on the Treatment of angina with Ivabradine vs atenolol) (37) menée chez l'humain ($n=939$) a démontré que l'ivabradine était aussi efficace que l'aténolol chez les patients atteints d'angor stable. L'étude BEAUTIFUL (The morbidity-mortality Evaluation of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction), qui a évalué l'ivabradine chez des patients atteints d'une coronaropathie et d'une dysfonction VG, a débuté en janvier 2005; 10 947 sujets ont terminé l'étude et ses résultats sont prévus vers la fin de 2008. L'étude On Top Of BB est un essai de quatre mois, à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles, multicentrique ($n=750$) qui évalue l'efficacité antiangineuse et l'innocuité de l'ivabradine orale ajoutée au traitement par l'aténolol chez des patients atteints d'angine de poitrine stable, qui a débuté en 2005 et qui vient de se terminer; ses résultats devraient être publiés en 2008.

L'étude SHIELD (Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial) a débuté en 2006. Chaque groupe de l'étude (ivabradine à 7,5 mg deux fois par jour versus placebo) portera sur 2 750 patients dont la fréquence cardiaque sera de 70 battements/min ou plus et dont la fraction d'éjection VG sera inférieure à 35 %. Ses résultats devraient être publiés en 2010. L'étude VIVID (Evaluation of the IntraVenous I_f inhibitor ivabradine after ST segment elevation myocardial infarction) sera un essai pivot de phase II comparant les effets de l'ivabradine par voie intraveineuse avec ceux d'un placebo sur la fréquence cardiaque et la taille/fonction du VG dans le contexte d'une intervention coronarienne percutanée primaire à la suite d'un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. L'étude portera sur 75 patients, âgés de 40 à 80 ans, ayant présenté un infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST et qui seront traités pendant moins de 6 h après l'apparition des symptômes.

ÉTUDE DE CAS SUR L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Il y a huit ans, un ouvrier âgé de 49 ans a reçu un diagnostic de diabète et a reçu une ordonnance d'hypoglycémifiants oraux. Il y a trois ans, il a présenté des essoufflements légers pendant l'effort, que son médecin de famille a attribué à l'obésité, à l'hypertension (150/90 mm Hg) et à un déconditionnement. Le patient a reçu un thiazide et prenait parfois de l'acétaminophène ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens; il a affirmé ne jamais ressentir de douleur à la poitrine. Un examen de ses visites médicales antérieures a révélé que sa fréquence cardiaque au repos était généralement de 80 battements/min à 90 battements/min.

Il présente maintenant une toux, de la fatigue et une tolérance moindre à l'effort; il a été hospitalisé. Un examen physique a révélé les résultats suivants : fréquence cardiaque au repos : 126 battements/min, tension artérielle : 92/66 mm Hg et masse corporelle : 112 kg; volume de l'abdomen : 114 cm. Le patient présentait une faible amplitude du pouls et un déplacement de la pointe du VG accompagné d'un léger bruit S1 et S2, et un bruit de galop S3. Sa pression veineuse jugulaire était à 15 cm au-dessus de l'angle sternal (même si elle était difficile à

observer à cause de son cou de taille importante). Les poumons semblaient clairs et le bord inférieur du foie était ferme.

Son électrocardiogramme a révélé une tachycardie sinusale accompagnée de faibles ondes R antérieures et d'anomalies non spécifiques de la repolarisation. Une radiographie thoracique a révélé une cardiomégalie avec redistribution vasculaire. Les résultats des tests sanguins étaient normaux et ne présentaient aucun signe d'infarctus aigu du myocarde.

Le patient a reçu le diagnostic d'insuffisance cardiaque décompensée. Il a passé une échocardiographie, qui a révélé une fraction d'éjection VG de 26 % avec hypokinésie globale, une pression systolique ventriculaire droite estimée élevée (60 mm Hg) et une régurgitation modérée de la valvule tricuspide et de la valvule mitrale. Le troisième jour, un cathétérisme cardiaque a révélé une sténose à 50 % de la partie centrale-gauche de l'artère interventriculaire antérieure, une sténose à 70 % de l'artère auriculo-ventriculaire gauche proximale, et une occlusion à 100 % de l'artère coronaire droite avec collatéralisation de l'artère coronaire gauche. La pression artérielle pulmonaire bloquée était de 30 mm Hg et sa fréquence cardiaque était de 105 battements/min.

Le patient a reçu des diurétiques et des vasodilatateurs par voie parentérale. Après la stabilisation de son état, on lui a prescrit un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, un bêtabloquant, de la digoxine, de l'acide acétylsalicylique, une statine et des diurétiques oraux. Il s'est lentement rétabli. Lors de son congé de l'hôpital, sa tension artérielle était de 108/70 mm Hg et sa fréquence cardiaque était de 94 battements/min. Pendant l'épreuve d'effort, il a pu faire quatre équivalents métaboliques sans ressentir de douleur thoracique. À cause de la fréquence cardiaque accrue du patient lors de son congé de l'hôpital, on a prévu d'augmenter graduellement sa dose de bêtabloquants pendant le suivi.

Ce cas illustre l'importance d'identifier les patients présentant un risque élevé avant, pendant et après la survenue de l'insuffisance cardiaque. Dans les trois stades de la maladie, la fréquence cardiaque élevée était un indicateur additionnel du risque accru.

POSSIBILITÉS ET DÉFIS POUR L'AVENIR

Chez un grand nombre de mammifères, les fréquences cardiaques inférieures sont associées à une longévité accrue (38). La fréquence cardiaque varie en fonction du moment de la journée, des émotions, du stress et de l'effort, et constitue une partie simple de tout examen clinique cardiovasculaire. Les preuves croissantes établissant un lien entre la fréquence cardiaque élevée et la mortalité cardiovasculaire ou de toutes causes, même chez les personnes apparemment en bonne santé, soulignent la nécessité d'inclure ce paramètre dans l'évaluation du risque cardiovasculaire.

Il est difficile de caractériser avec précision ce que signifie une fréquence cardiaque « élevée ». La fréquence cardiaque évaluée dans le cadre d'un électrocardiogramme classique possède les mêmes valeurs prédictives que celles déterminées à partir d'une fréquence cardiaque moyenne en 24 h obtenue à l'aide des tracés de Holter (26). Une analyse (24) de 18 études épidémiologiques a révélé un excès de 30 % à 50 % de la mortalité pour chaque augmentation de 20 battements par minute de la fréquence cardiaque au repos. Bien que la tachycardie soit habituellement définie par une fréquence cardiaque supérieure à 100 battements/min, les fréquences inférieures pourraient également être considérées comme élevées dans des conditions de repos. Spodick et ses collaborateurs (39) ont suggéré qu'une fréquence cardiaque normale au repos était définie par 50 battements/min à 90 battements/min.

Certains outils actuels incorporent la fréquence cardiaque comme facteur prédictif ou comme facteur d'évaluation du risque – par exemple, le score de risque GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) (40). Le défi consiste à présent à appliquer les données épidémiologiques à des personnes ou à des patients. Les essais cliniques actuels portant sur les I_f inhibiteurs sélectifs tels que l'ivabradine pourraient contribuer à mieux définir le rôle indépendant de la diminution de la fréquence cardiaque ainsi qu'à évaluer ses bienfaits.

Cette nouvelle classe thérapeutique pourrait compléter notre arsenal clinique comprenant les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques.

REMERCIEMENTS : Les auteurs remercient Phillipa Rispin pour sa contribution à la rédaction et à la révision du présent article.

DIVULGATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS : Tous les auteurs ont reçu des honoraires à titre de conférenciers et de membres de comités consultatifs de Servier Canada inc.; JG Howlett et J-C Tardif ont reçu des subventions de recherche de la part de Servier Canada inc.

RÉFÉRENCES

- Palatini P, Julius S. Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens* 2004;26:637-44.
- 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;112:736-49.
- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489-94.
- Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J* 1991;121:172-7.
- Palatini P, Benetos A, Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: Implications for antihypertensive drug therapy. *Drugs* 2006;66:133-44.
- Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham Study. *Am Heart J* 1993;125:1148-54.
- Palatini P, Thijs L, Staessen JA, et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:2313-21.
- Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993;70:49-55.
- Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-74.
- Metra M, Torp-Pedersen C, Swedberg K, et al. Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: Results from the COMET trial. *Eur Heart J* 2005;26:2259-68.
- Hill AB. The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
- Hjalmarson Å. Heart rate: An independent risk factor in cardiovascular disease. *Eur Heart J Suppl* 2007;9(Suppl F):F3-7.
- 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-9F.
- Gundersen T, Grøttum P, Pedersen T, Kjekshus JK. Effect of timolol on mortality and reinfarction after acute myocardial infarction: Prognostic importance of heart rate at rest. *Am J Cardiol* 1986;58:20-4.
- Kjekshus J, Gullestad L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure. *Eur Heart J Suppl* 1999;1(Suppl H):H64-9.
- 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;96:2197-205.
- 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.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.
- Heusch G, Schulz R. The role of heart rate and the benefits of heart rate reduction in acute myocardial ischaemia. *Eur Heart J Suppl* 2007;9(Suppl F):F8-F14.
- Khasnis A, Jongnarangsin K, Abela G, Veerareddy S, Reddy V, Thakur R. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of literature. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:710-21.
- Basta LL, Raines D, Najjar S, Kioschos JM. Clinical, haemodynamic, and coronary angiographic correlates of angina pectoris in patients with severe aortic valve disease. *Br Heart J* 1975;37:150-7.
- Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005;352:1951-8.
- Palatini P, Dorigatti F, Zaetta V, et al. Heart rate as a predictor of development of sustained hypertension in subjects screened for stage 1 hypertension: The HARVEST Study. *J Hypertens* 2006;24:1873-80.
- Aboyans V, Criqui M. Can we improve cardiovascular risk prediction beyond risk equations in the physician's office? *J Clin Epidemiol* 2006;59:547-58.
- Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997;18:394-413.
- Mauss O, Klingenhöben T, Ptaszynski P, Hohnloser SH. Bedside risk stratification after acute myocardial infarction: Prospective evaluation of the use of heart rate and left ventricular function. *J Electrocardiol* 2005;38:106-12.
- Mehta RH, Califf RM, Yang Q, et al. Impact of initial heart rate and systolic blood pressure on relation of age and mortality among fibrinolytic-treated patients with acute ST-elevation myocardial infarction presenting with cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 2007;99:793-6.
- Spargias CS, Hall AS, Ball SG. Beta-blocker therapy in patients with clinical evidence of heart failure after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(Suppl 1):32A. (Abst)
- Arnold JM, Liu P, Demers C, et al. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: Diagnosis and management. *Can J Cardiol* 2006;22:23-45. (Erratum in 2006;22:271).
- Arnold JM, Howlett JG, Dorian P, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference recommendations on heart failure update 2007: Prevention, management during intercurrent illness or acute decompensation, and use of biomarkers. *Can J Cardiol* 2007;23:21-45.
- Thackray SD, Ghosh JM, Wright GA, et al. The effect of altering heart rate on ventricular function in patients with heart failure treated with beta-blockers. *Am Heart J* 2006;152:713.e9-13.
- Huang RL, Listerman J, Goring J, Giesberg C, Nading MA, Butler J. Beta-blocker therapy for heart failure: Should the therapeutic target be dose or heart rate reduction? *Congest Heart Fail* 2006;12:206-10.
- 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;45:252-9.
- Heart Failure Society Of America. Heart failure in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Card Fail* 2006;12:e38-e57.
- DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I_f current inhibition with ivabradine: A new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs* 2004;64:1757-65.
- 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;109:1674-9.
- 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;26:2529-36.
- Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1104-6.
- Spodick DH, Raju P, Bishop RL, Rifkin RD. Operational definition of normal sinus heart rate. *Am J Cardiol* 1992;69:1245-6.
- Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. 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;291:2727-33.