

Роль бета-адреноблокаторов в терапии артериальной гипертензии в рекомендациях ESC/ESH 2018

Конради А. О., Ратова Л. Г., Емельянов И. В., Недошивин А. О.

Артериальная гипертензия (АГ) — самое часто встречающееся неинфекционное заболевание в мире и в России, ассоциированное с высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. В августе 2018г на Европейском конгрессе кардиологов были представлены новые рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией. В статье обсуждается роль симпатической нервной системы в патогенезе АГ и современные позиции бета-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):96–99
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-96-99

Ключевые слова: артериальная гипертензия, бета-блокаторы, рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Конради А. О. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. генерального директора по научной работе, руководитель НИО артериальной гипертензии, дирек-

тор Института трансляционной медицины, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Ратова Л. Г.* — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-3109-034X, Емельянов И. В. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-3176-0606, Недошивин А. О. — д.м.н., профессор, ученый секретарь, ORCID: 0000-0001-8892-6411.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Lratova@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокаторы, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СН — сердечная недостаточность, АГП — антигипертензивные препараты, ESH — European Society of Hypertension, ESC — European Society of Cardiology, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, БКК — блокатор кальциевых каналов, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 12.10.2018

Рецензия получена 06.11.2018

Принята к публикации 13.11.2018

The role of beta-blockers in the treatment of hypertension in 2018 ESC/ESH guidelines

Konradi A. O., Ratova L. G., Emelyanov I. V., Nedoshivin A. O.

Arterial hypertension (AH) is the most common non-infectious disease in the world and in Russia, associated with high cardiovascular morbidity and mortality. In August 2018, new guidelines for the diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension were presented at the European Congress of Cardiology. The article discusses the role of the sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension and the current importance of beta-blockers in the treatment of hypertension.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):96–99
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-96-99

Key words: arterial hypertension, beta-blockers, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Almazov National Medical Research Center of RAS, St. Petersburg, Russia.

Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Ratova L. G. ORCID: 0000-0002-3109-034X, Emelyanov I. V. ORCID: 0000-0002-3176-0606, Nedoshivin A. O. ORCID: 0000-0001-8892-6411.

Received: 12.10.2018 **Revision Received:** 06.11.2018 **Accepted:** 13.11.2018

Артериальная гипертензия сохраняет лидирующие позиции среди сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциируясь с высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью во всем мире [1]. Согласно широкомасштабным прогностическим эпидемиологическим исследованиям, распространенность АГ в мире к 2025г достигнет 1,5 млрд человек [2]. В реальной клинической практике только треть (32,5%) пациентов с АГ на фоне лечения достигают целевых значений артериального давления (АД) [3]. Во многих случаях выбор оптимальной антигипертензивной терапии представляет собой весьма трудную клиническую задачу. Ранее было показано, что основные классы антигипертензивных препаратов продемонстрировали

сопоставимые эффекты в плане снижения АД, однако их влияние на прогноз АГ не было столь однозначным. Открытие бета-адреноблокаторов (БАБ) ознаменовало новую эру в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). С момента внедрения в клиническую практику пропранолола в 1964г, БАБ занимают особое место в лечении ССЗ, особенно, ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности (СН). БАБ вместе с диуретиками были одними из первых классов антигипертензивных препаратов (АГП), продемонстрировавших в больших рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях возможность снижения риска развития коронарных и cerebrovasкулярных осложнений [4]. Десятилетиями БАБ оста-

вались препаратами первого выбора для лечения пациентов с АГ. Их применение обосновано патогенетическими механизмами, влияющими на развитие и прогрессирование АГ, такими как активация симпатической нервной системы, величина сердечного выброса и сосудистого сопротивления. В настоящее время целенаправленно воздействовать сразу на все эти патогенетические механизмы могут только бета-адреноблокаторы.

Фундаментальное значение избыточной активации симпатической нервной системы при сердечно-сосудистых заболеваниях исследовалось на протяжении последних десятилетий. Так, симпатическая гиперактивация является одним из патогенетических механизмов развития жизнеопасных аритмий и внезапной смерти [5], а также сердечной недостаточности [6]. Уже на ранних этапах развития сердечно-сосудистого континуума — при повышении АД, особенно, в сочетании с метаболическими нарушениями [7] и расстройствами дыхания во время сна [8] определяется повышение симпатической активности. Результаты микронейрографических исследований [9] и определения спилловера норадреналина [10] свидетельствуют о повышении симпатической нервной активности как при АГ, так и при ожирении, а также при их сочетании.

Уже на начальных стадиях АГ даже без метаболических расстройств обнаруживается повышение симпатической нервной активности. В классических исследованиях Julius S, et al. [11] у молодых пациентов с пограничной АГ и гиперкинетическим типом кровообращения обнаруживалось повышение концентрации норадреналина плазмы крови. В дальнейшем симпатическая гиперактивация при пограничной и стабильной изолированной АГ у молодых пациентов была подтверждена и при микронейрографии [12], и при определении спилловера норадреналина [12]. При уже существующей установленной АГ бывает сложно оценить, насколько активация симпатической нервной системы является пусковым механизмом сердечно-сосудистых поражений или отражает повреждения органов-мишеней высокого АД. В результате Фремингемского эпидемиологического исследования было показано, что тахикардия ассоциируется с более тяжким сердечно-сосудистым прогнозом [13]. В настоящее время частота сердечных сокращений выше 80 в минуту рассматривается в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. Вместе с тем, собственно стабильная АГ среди лиц среднего и пожилого возраста ассоциировалась с повышенной симпатической нервной активностью [14–21].

АГ “белого халата” или изолированная клиническая гипертензия также ассоциируется с симпатической гиперактивацией. Результаты исследования RAMELA свидетельствовали, что сам по себе феномен “белого халата” связан с повышенной симпати-

ческой активностью, но выраженность активации симпатической нервной системы оказалась ниже, чем при устойчивой АГ [22].

Гиперактивность симпатической нервной системы определяется и при резистентной АГ [21, 23]. По результатам исследований Grassi G, et al. [24] симпатическая нервная активность (микронейрографическая эфферентация) оказалась выше у пациентов с истинно резистентной АГ по сравнению с больными с контролируемой АГ или гипертензией “белого халата”.

Исторически термины резистентной и рефрактерной АГ были взаимозаменяемыми, относясь к пациентам с трудно контролируемым заболеванием. В настоящее время рефрактерная гипертензия является экстремальным фенотипом неконтролируемой или резистентной АГ, при котором невозможно контролировать АД с использованием ≥ 5 антигипертензивных препаратов разных классов, обязательно включающих тиазид длительного действия или тиазидоподобный диуретик, такой как хлорталидон, и антагонист альдостерона, такой как спиронолактон. Исходя из данного определения, рефрактерная гипертензия встречается редко, составляя лишь 5–10% резистентных гипертензивных пациентов. Рефрактерность к антигипертензивной терапии связывают с повышенной симпатической активностью [25, 26] и в качестве точки приложения для коррекции терапии рассматривают широкое применение бета-адреноблокаторов, в частности, бисопролола, в составе комбинированного лечения.

В августе 2018г опубликованы новые рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией [27], предложившие упрощенный подход к лечению пациентов с АГ, отдающий предпочтение использованию фиксированных комбинаций препаратов в 1 таблетке (стратегия “1 таблетки”), содержащих ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) в сочетании с блокатором кальциевых каналов (БКК) или диуретиком. Акцент на преимущественном использовании фиксированных комбинаций АГП аргументирован большей эффективностью комбинированной терапии и лучшей приверженностью пациентов к лечению. Монотерапия АГ осталась возможной для пациентов с АГ 1 ст. с низким СС риском (САД <150 мм рт.ст.) или для очень пожилых (≥ 80 лет) или “хрупких” пациентов. В предыдущих рекомендациях по диагностике и лечению АГ для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии, как в виде монотерапии, так и в виде рациональных комбинаций, рекомендовались пять основных классов АГП: иАПФ, БРА, БАБ, БКК и диуретики как доказавшие свою способность эффективно контролировать АД и снижать риск развития СС осложнений и смерти от них [28]. За прошедшее с публикации предыдущих рекомендаций по диагностике и лечению АГ время,

эти выводы были подтверждены результатами недавних мета-анализов [29–32], где основные результаты лечения по снижению АД и положительному влиянию на риск ССО и смертность от ССЗ были сопоставимы для препаратов всех пяти основных групп АГП. Поэтому в новых рекомендациях 2018г. в качестве базовой антигипертензивной терапии сохранены все 5 классов препаратов (IA), но порядок их назначения значительно изменился. Какова же роль бета-адреноблокаторов в новых рекомендациях ESC/ESH по АГ и когда пациенту с АГ нужно назначить БАБ?

Несмотря на то, что практически всем пациентам с АГ рекомендовано назначение фиксированных комбинаций препаратов в 1 таблетке, бета-адреноблокаторы можно назначить на любом этапе лечения, в том числе, и на старте терапии АГ, если имеются показания для их использования. Бета-адреноблокаторы необходимо назначить пациентам с сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, перенесенным инфарктом миокарда, фибрилляцией предсердий (ФП), при необходимости контроля ЧСС, во время беременности или молодым женщинам, планирующим беременность. И такие пациенты составляют существенную часть среди страдающих артериальной гипертензией, т.к. АГ часто ассоциирована с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Например, распространенность ФП составляет около 3% у взрослых в возрасте 20 лет и старше [33, 34] и повышается у пожилых людей [35], а также при наличии ассоциированных состояний, таких как АГ, ХСН, ИБС, ожирение, сахарный диабет и хроническая болезнь почек [36–42]. Бета-адреноблокаторы у пациентов с ФП, в том числе и при наличии АГ, были и остаются основной группой препаратов, используемых для острого и длительного контроля частоты сердечных сокращений. Абсолютные противопоказания к назначению БАБ почти не изменились, и эта группа антигипертензивных препаратов по-прежнему не должна применяться у пациентов с бронхиальной астмой, брадикардией (частота сердечных сокращений, ЧСС <60 уд./мин) и атриовентрикулярной блокадой 2-3 степени. Но пациентам с атриовентрикулярной блокадой 2-3 степени и симптомной брадикардией показана имплантация электрокардиостимулятора, после чего к назначению БАБ уже не будет абсолютных противопоказаний. Особо стоит отметить, что из относительных противопоказаний к назначению БАБ исключена хроническая обструктивная болезнь легких.

Впервые в рекомендациях высокая частота сердечных сокращений (ЧСС >80 уд./мин в покое) определена как фактор сердечно-сосудистого риска. Увеличение ЧСС в покое уже давно рассматривается как маркер риска СС смерти и смерти от всех причин как в популяции [43–45], так и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как ИБС [46, 47] и ХСН [48]. Уменьшение ЧСС во время лечения оказывает положительное влияние на прогноз [49, 50]. Однако до недавнего времени прогностическая ценность ЧСС в покое у пациентов с АГ была спорна, несмотря на тот факт, что еще Фремингемское исследование показало зависимость ЧСС с общей, сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от ИБС у пациентов с АГ [51]. Важную роль в недооценке ЧСС как фактора сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ сыграло исследование ASCOT, в котором показано отсутствие прогностической роли ЧСС на фоне лечения БАБ у пациентов с АГ [52]. Однако в последующих исследованиях прогностическая роль ЧСС получила свое подтверждение. В исследовании LIFE продемонстрирован достоверно больший риск ССО у пациентов с АГ и ЧСС >84 уд./мин [53]. Позже субанализ исследования VALUE показал, что у пациентов, достигших целевого уровня АД, риск развития ССО увеличивается на 16% при повышении ЧСС на каждые 10 уд./мин [54]. В крупном эпидемиологическом исследовании, инициированном клиникой Мейо, ЧСС в покое более 79 уд./мин у пациентов с АГ ассоциировалась с повышением риска общей и сердечно-сосудистой смерти [55]. Результаты этих и многих других исследований, позволили определить ЧСС как самостоятельный фактор риска ССО и смерти от них у пациентов с АГ. Минимум 1/3 пациентов с АГ без других ССЗ нуждаются в терапии бета-адреноблокаторами из-за наличия у них синусовой тахикардии с ЧСС >80 уд./мин.

Таким образом, новые рекомендации оставляют БАБ в числе основных классов АГП, рекомендуют их к назначению на любом этапе лечения при наличии показаний и вводят новый критерий повышения СС риска в виде ЧСС в покое >80 уд./мин, который необходимо не только учитывать при определении СС риска, но и контролировать с помощью медикаментозной терапии.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. NCD Risk Factor Collaboration Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389:37-55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23.
3. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310:959-68. doi:10.1001/jama.2013.184182.
4. Collins R, Peto R, McMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335:827-38.
5. Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res*. 2014;114:1004-21. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.302549.

6. Brunner-La Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, Kaye DM. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22:1136-43.
7. Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, et al. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Diabetologia*. 2005;48:1359-65. doi:10.1007/s00125-005-1798-z.
8. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96:1897-904. doi:10.1172/JCI118235.
9. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, et al. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension*. 2000;36:538-42.
10. Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL, et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens*. 1999;17:1125-33.
11. Julius S, Krause L, Schork NJ, et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michign. *J Hypertens*. 1991;9:77-84.
12. Anderson EA, Sinkay CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans: evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension*. 1988;14:1277-83.
13. Floras JS, Hara K. Sympathoneural and haemodynamic characteristics of young subjects with mild essential hypertension. *J Hypertens*. 1993;11:647-6.
14. Grassi G, Seravalle G, Bertinieri G, et al. Sympathetic and reflex alterations in systo-diastolic and systolic hypertension of the elderly. *J Hypertens*. 2000;18:587-93.
15. Greenwood JP, Scott EM, Stoker JB, Mary DA. Hypertensive left ventricular hypertrophy: relation to peripheral sympathetic drive. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1711-7.
16. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, et al. Sympathetic neural mechanisms in white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:126-32.
17. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, et al. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003;108:560-5. doi:10.1161/01.CIR.0000081775.72651.B6.
18. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, et al. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17:217-22. doi:10.1016/j.amjhyper.2003.10.010. 44.
19. Burns J, Sivananthan MU, Ball SG, et al. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 2007;115:1999-2005. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668863.
20. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, et al. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction. *Hypertension*. 2009;53:205-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.121467.
21. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res*. 2014;114:1804-14. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302524.
22. Bombelli M, Facchetti R, Brambilla G, et al. Clinic, home, 24-hour blood pressure profiles and clinical correlates in resistant hypertension: data from the PAMELA study. *J Hypertens*. 2012;30:e53.
23. Brambilla G, Bombelli M, Seravalle G, et al. Prevalence and clinical characteristics of patients with true resistant hypertension in central and Eastern Europe: data from PB-CARE study. *J Hypertens*. 2013;31:2018-24. doi:10.1097/HJH.0b013e328363823f.
24. Grassi G, Bombelli M, Buzzi S, et al. Neuroadrenergic disarray in pseudo-resistant and resistant hypertension. *Hypertension Research*. 2014;37:479-83. doi:10.1038/hr.2014.25.
25. Calhoun DA, Booth JN 3rd, Oparil S, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63:451-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026.
26. Modolo R, de Faria AP, Sabbatini AR, et al. Refractory and resistant hypertension: characteristics and differences observed in a specialized clinic. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9:397-402. doi:10.1016/j.jash.2015.03.005.
27. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2018;39(Issue 33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
28. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J*. 2013;34:2159-219. doi:10.1097/HJH.0b013e328364ca4c.
29. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603-15. doi:10.1001/jama.2014.18574.
30. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
31. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35:2150-60. doi:10.1097/HJH.0000000000001547.
32. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs — overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:1321-41. doi:10.1097/HJH.0000000000000614.
33. Björck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44:3103-8. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002329.
34. Haim M, Hoshen M, Reges O, et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001486. doi:10.1161/JAHA.114.001486.
35. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
36. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-20. doi:10.2147/CLEP.S47385.
37. McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126:e143-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.129759.
38. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. 2013;167:1807-24. doi:10.1016/j.ijcard.2012.12.093.
39. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82:2N-9N.
40. Nguyen TN, Hilmer SN, Cumming RG. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. *Int J Cardiol*. 2013;167:2412-20. doi:10.1016/j.ijcard.2013.01.184.
41. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, et al. RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation*. 2014;129:1568-76. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005451.
42. Chiang CE, Naditch-Bruce L, Murin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:632-9. doi:10.1161/CIRCEP.112.970749.
43. Tverdal A, Hjelvik V, Selmer R. Heart rate and mortality from cardiovascular causes: a 12 year follow-up study of 379,843 men and women aged 40-45 years. *Eur Heart J*. 2008;29:2772-81. doi:10.1093/eurheartj/ehn435.
44. Jouven X, Empana JP, Escolano S, et al. Relation of heart rate at rest and long-term (>20 years) death rate in initially healthy middle-aged men. *Am J Cardiol*. 2009;103:279-83. doi:10.1016/j.amjcard.2008.08.071.
45. Nauman J, Janszky I, Vatten LJ, Wisloff U. Temporal changes in resting heart rate and deaths from ischemic heart disease. *JAMA*. 2011;306:2579-87. doi:10.1001/jama.2011.1826.
46. Kovar D, Cannon CP, Bentley JH, et al. Does initial and delayed heart rate predict mortality in patients with acute coronary syndromes? *Clin Cardiol*. 2004;27:80-6.
47. 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.
48. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. 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;372:817-21. doi:10.1016/S0140-6736(08)61171-X.
49. Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al. Heart Rate Working Group. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:823-30.
50. Palatini P. Elevated heart rate in cardiovascular diseases: a target to treatment? *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;52:46-60. doi:10.1016/j.pcard.2009.05.005.
51. 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(4):1148-54.
52. Poulter NR, Dobson JE, Sever PS, et al. Baseline heart rate, antihypertensive treatment, and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1154-61. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.087.
53. Okin PM, Kjeldsen SE, Julius S, et al. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J*. 2010;31:2271-9. doi:10.1093/eurheartj/ehq225.
54. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2012;109(5):685-92. doi:10.1016/j.amjcard.2011.10.025.
55. Saxena A, Minton D, Lee DC, et al. Protective role of resting heart rate on all-cause and cardiovascular disease mortality. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(12):1420-6. doi:10.1016/j.mayocp.2013.09.011.