

Η επίδραση της μείωσης της καρδιακής συχνότητας στην πρόγνωση ασθενών με υπέρταση ή/και καρδιαγγειακή νόσο. Μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών σε μεγάλο αριθμό ασθενών

ΗΛΙΑΣ ΣΑΝΙΔΑΣ¹, ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΑΝΤΩΝΙΑΔΟΥ¹,
ΗΛΕΚΤΡΑ ΟΙΚΟΝΟΜΟΠΟΥΛΟΥ¹,
ΠΗΝΕΛΟΠΗ ΝΤΙΝΟΠΟΥΛΟΥ¹,
ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ¹,
ΕΛΕΝΑ-ΔΙΟΤΙΜΑ ΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΥ¹,
ΚΩΣΤΑΣ ΤΣΙΟΥΦΗΣ², ΚΩΣΤΑΣ ΘΩΜΟΠΟΥΛΟΣ¹

¹ Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό, Αθήνα

² Α' Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ Ιπποκράτειο, Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου

καρδιακή συχνότητα, πρόληψη, καρδιαγγειακά συμβάματα, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση

Επικοινωνία

Ηλίας Σανίδας MD, PhD
Επεμβατικός Καρδιολόγος
Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό
Αγίου Θωμά 17, 11527, Αθήνα
email: easanidas@yahoo.gr

Η καρδιακή συχνότητα (ΚΣ) θεωρείται ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης τόσο για το γενικό πληθυσμό όσο και για ασθενείς με συννοσηρότητες, όπως η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), η καρδιακή ανεπάρκεια και η στεφανιαία νόσο (ΣΝ).¹⁻⁵ Οι β-αναστολείς αποτελούν ίσως την πιο αντιπροσωπευτική κατηγορία φαρμάκων που οδηγούν σε μείωση της ΚΣ. Ανταγωνίζονται στους βήτα αδρενεργικούς υποδοχείς της επινεφρίνης και της νορεπινεφρίνης στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα και έχουν πολλαπλές θέσεις δράσης, όπως το μυοκάρδιο, τους νεφρούς και τις λείες μυϊκές ίνες. Σε μια σειρά τυχαιοποιημένων μελετών ασθενών με ΑΥ, η χορήγηση β-αναστολέων συνδέθηκε με μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων συγκρινόμενη με τη χορήγηση του εικονικού φαρμάκου (placebo) ή μιας λιγότερο επιθετικής θεραπείας.⁶ Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν και σε μελέτες ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, όπου παρατηρήθηκε μείωση της ολικής θνητότητας και των επανανοσηλεύσεων.⁶⁻⁸

Ωστόσο, παραμένει ασαφές εάν αυτά τα αποτελέσματα οφείλονται αποκλειστικά στη μείωση της ΚΣ ή στις ποικίλες προστατευτικές δράσεις των β-αναστολέων, όπως είναι η μείωση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ)⁹ ή η καταστολή της νευροορμονικής ενεργοποίησης στην καρδιακή ανεπάρκεια.¹⁰ Το ερώτημα αυτό παραμένει αναπάντητο και για τις υπόλοιπες κατηγορίες βραδυκαρδιακών σκευασμάτων, όπως οι μη-διυδροπυρηνικοί ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου, η διγοξίνη και η ιβαμπραδίνη, παρά τα δεδομένα που παρέχονται από τυχαιοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με ΑΥ, καρδιακή ανεπάρκεια ή ΣΝ.¹¹⁻¹³ Πιο συγκεκριμένα για την ιβαμπραδίνη, έναν αναστολέα του ρεύματος If που δρα εκλεκτικά στο φλεβόκομβο, φαίνεται να ασκεί την προστατευτική της δράση κυρίως σε ορισμένες υποομάδες ασθενών με αυξημένη ΚΣ.^{4,14}

Η παρούσα μελέτη είναι μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαι-

οποιομένων κλινικών μελετών (RCTs), στις οποίες παρατηρήθηκε μείωση της ΚΣ των συμμετεχόντων μετά τη χορήγηση φαρμάκων με αρνητική χρονότροπο δράση (β-αναστολείς, μη-διυδροπυρηνικοί ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου, διγοξίνη, ιβαπραδίνη). Σκοπός της μετα-ανάλυσης είναι η διερεύνηση της επίδρασης της μείωσης της ΚΣ στην εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και τη θνητότητα, η καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδίως εκείνων που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας,^{15,16} η καταγραφή των κλινικών νοσημάτων που ωφελούνται περισσότερο από την μείωση της ΚΣ και, τέλος, ο προσδιορισμός θεραπευτικού στόχου για την ΚΣ που εξισορροπεί το κλινικό όφελος με τον κίνδυνο εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μέθοδος

Αξιολογήθηκαν RCTs στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς >18 ετών που λάμβαναν αγωγή με β-αναστολείς, μη διυδροπυριδινικούς ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου, διγοξίνη ή ιβαπραδίνη. Επιλέχθηκαν μελέτες που: (i) συνέκριναν φάρμακα που μειώνουν την ΚΣ με το εικονικό φάρμακο, (ii) συνέκριναν μια περισσότερο με μια λιγότερο επιθετική αγωγή για τη μείωση της ΚΣ και (iii) συνέκριναν φάρμακα που μειώνουν την ΚΣ, αλλά ο αρχικός σχεδιασμός τους δεν ήταν να εκτιμηθούν οι επιδράσεις της ελάττωσης της ΚΣ· ωστόσο, προέκυπτε μείωση κατά τουλάχιστον 2 bpm (beats per minute) μεταξύ των ομάδων σύγκρισης. Επίσης, εντάχθηκαν μελέτες που η τυχαιοποίησή τους έγινε στο πλαίσιο άλλων θεραπειών που επηρεάζουν την ΚΣ ή μελέτες κατά τη διάρκεια των οποίων προστέθηκε θεραπεία με βραδυκαρδικά σκευάσματα χωρίς να παραβιάζεται το αρχικό πρωτόκολλο. Κριτήρια επιλογής αποτέλεσαν: (i) η καταγραφή τουλάχιστον ενός μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος ή θανάτου ως πρωτογενούς ή δευτερογενούς καταληκτικού σημείου, (ii) η > 6 μηνών περίοδος παρακολούθησης, (iii) η καταγραφή τουλάχιστον πέντε επισκέψεων κατά την περίοδο παρακολούθησης και (iv) ο σχεδιασμός της μελέτης ως τυχαιοποιημένη κατανομή ασθενών σε ομάδες με παράλληλη καταγραφή. Αποκλείστηκαν μελέτες που: (i) η διαφορά της ΚΣ μεταξύ των δύο ομάδων ήταν μικρότερη από 2 bpm, (ii) αποτελούσαν υπομελέ-

τες μεγάλων μελετών, (iii) είχαν διασταυρούμενο (cross over) σχεδιασμό, (iv) δεν υπήρχαν δεδομένα για τη μεταβολή της ΚΣ κατά το χρόνο παρακολούθησης, (v) η διάρκεια παρακολούθησης ήταν < 6 μήνες και (vi) καταγράφηκαν λιγότερες από πέντε επισκέψεις κατά την περίοδο παρακολούθησης. Καμία μελέτη δεν αποκλείστηκε λόγω συννοσηροτήτων των συμμετεχόντων, όπως η καρδιαγγειακή νόσος ή η χρόνια νεφρική νόσος (συμπεριλαμβανομένης της αιμοκάθαρσης).

Δύο συγγραφείς (Κ.Θ. και Η.Σ.) πραγματοποίησαν ανεξάρτητα μεταξύ τους την αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Embase και Cochrane Library (χωρίς γλωσσικό περιορισμό) έως τον Ιούλιο του 2024. Έκαναν την αρχική επιλογή των μελετών βάση των κλινικών χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων (μέση ηλικία, φύλο, αριθμός ασθενών, αρχική και επιτευχθείσα ΚΣ, καταγραφή ΑΠ, μέση διάρκεια θεραπείας), των ποιοτικών χαρακτηριστικών της μελέτης (μέθοδος τυχαιοποίηση, επιλογής και παρακολούθησης ασθενών), των υπό μελέτη φαρμάκων και της θεραπείας αναφοράς (εικονικό φάρμακο, λιγότερο επιθετική θεραπεία, καθόλου θεραπεία). Τηρήθηκαν οι οδηγίες PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)¹⁷ και η παρούσα ανασκόπηση καταχωρήθηκε στο Διεθνές Προοπτικό Μητρώο Συστηματικών Ανασκοπήσεων (PROSPERO) με αριθμό καταχώρησης CRD42024540924.

Ως καταληκτικά σημεία ορίστηκαν η ΣΝ (θανατηφόρο και μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου), το (θανατηφόρο και μη θανατηφόρο) αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), οι νοσηλείες λόγω απορρύθμισης καρδιακής ανεπάρκειας, τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, ο αριθμός των θανάτων από καρδιακά αίτια, ο συνολικός αριθμός των θανάτων, το σύνθετο καταληκτικό σημείο της ΣΝ και του ΑΕΕ, το σύνθετο καταληκτικό σημείο της ΣΝ, του ΑΕΕ, της καρδιακής ανεπάρκειας και των μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καθώς και η διακοπή της αγωγής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Ως προς τις περιπτώσεις διακοπής της θεραπείας δεν αξιολογήθηκαν ως σχετιζόμενες με παρενέργειες όσες αποδόθηκαν σε θάνατο ή καρδιαγγειακό σύμβαμα, όσες οφείλονταν σε προσωπικές επιθυμίες των συμμετεχόντων ή σε περιπτώσεις ασθενών που δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Ο ορι-

σμός των καρδιαγγειακών συμβαμάτων διατηρήθηκε όπως αναφερόταν στα αρχικά κείμενα των μελετών, αν και, όπου ήταν εφικτό, εξαιρούνταν τα παροδικά ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, η στηθάγχη, οι επεμβάσεις επαναιμάτωσης και η καρδιακή ανεπάρκεια σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς που δεν έχρηζαν νοσπλείας.

Ένας τρίτος συγγραφέας (Η.Ο.) επαλήθευσε τα εξαγόμενα δεδομένα για τυχόν σφάλματα. Τυχόν διαφωνίες επιλύονταν μέσω συζήτησης μεταξύ όλων των συγγραφέων. Η εκτίμηση του κινδύνου μεροληψίας των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε με βάση το Revised Cochrane Risk of Bias tool.¹⁸ Η ποιότητα των δεδομένων βαθμολογήθηκε με βάση το σύστημα GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation approach).¹⁹

Στατιστική ανάλυση. Αρχικά, ελήφθησαν υπόψη όλες οι μελέτες προκειμένου να εξαχθεί ένα συνολικό συμπέρασμα σχετικά με την επίδραση της μείωσης της ΚΣ στην εμφάνιση των καταληκτικών σημείων (πρωτογενής ανάλυση). Οι δευτερογενείς αναλύσεις περιορίστηκαν σε μελέτες με διαθέσιμα δεδομένα για τη διαφορά της ΑΠ κατά το χρόνο παρακολούθησης, μελέτες σε ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και μελέτες σε ασθενείς με ΑΥ, καρδιακή ανεπάρκεια, σταθερή ΣΝ, περιφερική αρτηριακή νόσο ή υπό αιμοκάθαρση. Πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση προκαθορισμένων υποομάδων του πληθυσμού μελέτης: (i) ασθενείς με μέση αρχική (baseline) ΚΣ > 80 bpm, 75-79 bpm ή < 75 bpm, (ii) ασθενείς με μέση ΚΣ μετά τη θεραπεία > 70 bpm, 65-69 bpm ή < 70 bpm και (iii) ασθενείς < 65 ετών ή > 65 ετών.

Καθώς τα δεδομένα των ασθενών δεν ήταν διαθέσιμα, οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τους αντίστοιχους πίνακες από τις δημοσιεύσεις των μελετών. Υπολογίστηκαν οι αναλογίες ρίσκου (RR) και το 95% διάστημα αξιοπιστίας τους (CI) μέσω του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων (random effects). Η διακύμανση μεταξύ των μελετών εκτιμήθηκε με τη μέθοδο Der-Simonian και Laird. Το στατιστικό μέγεθος I² χρησιμοποιήθηκε για την ποσοτικοποίηση της ετερογένειας μεταξύ των μελετών που δεν αποδίδεται στην τυχαιότητα. Η στατιστική ετερογένεια θεωρήθηκε χαμηλή, μέτρια ή υψηλή για τιμές I²

0%–25%, 26%–50% ή >50%, αντίστοιχα. Οι επιπτώσεις της θεραπείας με βραδυκαρδικά φάρμακα απεικονίστηκαν με διαγράμματα δασών (forest plots). Η διαφορά της ΚΣ μεταξύ των ομάδων θεραπείας υπολογίστηκε με βάση την επιτευχθείσα ΚΣ κατά την περίοδο παρακολούθησης.

Σε RCTs με μείωση της ΚΣ χρησιμοποιήθηκε διαφορά ΚΣ ίση με 10 bpm, όπως έχει περιγραφεί προηγουμένως.²⁰ Στις αναλύσεις RCTs με διαθέσιμες τις επιτευχθείσες διαφορές συστολικής/διαστολικής ΑΠ κατά την περίοδο παρακολούθησης, έγιναν κατάλληλες στατιστικές προσαρμογές στο 0/0 mmHg, όποτε οι μέσες διαφορές ήταν >1 mmHg.²¹ Πραγματοποιήθηκε ανάλυση μετα-παλινδρόμησης τυχαίων αλληλεπιδράσεων (random-effects meta-regression) για να προσδιοριστεί η αναλογική σχέση μεταξύ του λόγου κινδύνου του καταληκτικού σημείου και του μεγέθους διαφοράς της ΚΣ κατά τη διάρκεια της θεραπείας μεταξύ των ομάδων. Η πιθανότητα μεροληψίας διερευνήθηκε με τη χρήση διαγραμμάτων χοάνης ακρίβειας (με χρήση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων), με τον διπλής κατεύθυνσης έλεγχο παλινδρόμησης του Egger, καθώς και με τη μέθοδο trim-and-fill των Duval και Tweedie. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν με το λογισμικό Comprehensive Meta-Analysis έκδοση 3 (Biostat, Englewood, NJ, ΗΠΑ). Σε κάθε ανάλυση, τιμή p < 0,05 θεωρήθηκε στατιστικώς σημαντική.

Αποτελέσματα

Συνολικά, επιλέχσαν 74 RCTs (157.764 ασθενείς, μέση διάρκειας παρακολούθησης 2,7 έτη).²²⁻⁹⁵ Στον συνολικό πληθυσμό μελέτης, η μέση ΚΣ κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν 76,2 bpm, η μέση επιτευχθείσα ΚΣ ήταν 65,6 bpm και η μέση μείωση της ΚΣ ήταν 8,2 bpm. Η αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας με βάση τα καταληκτικά σημεία έδειξε ότι τα αποτελέσματα προήλθαν από μελέτες με χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας σε 59 από τις 73 περιπτώσεις (80,8%) για τη συνολική θνητότητα και σε 15 από τις 27 (55,5%) για το σύνθετο καταληκτικό σημείο της ΣΝ, του ΑΕΕ και της καρδιακής ανεπάρκειας.

Πρωτογενής ανάλυση. Στις 74 RCTs η μείωση της ΚΣ συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση

κατά 16% (95% CI, 10%–22%) της ΣΝ, 9% (95% CI, 2%–16%) της καρδιακής ανεπάρκειας, 14% (95% CI, 7%–21%) της θνητότητας από καρδιακά αίτια και 13% (95% CI, 7%–18%) της συνολικής θνητότητας. Ωστόσο, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία και οδήγησαν σε μόνιμη διακοπή της αυξήθηκαν κατά 25% (95% CI, 12%–40%). Περιορίζοντας την ανάλυση στις 45 RCTs για τις οποίες υπήρχαν διαθέσιμες τιμές ΑΠ (127.660 ασθενείς, μέση διάρκεια παρακολούθησης 3 έτη), η μείωση της ΚΣ οδήγησε με σημαντική μείωση της επίπτωσης της ΣΝ και της συνολικής θνητότητας.

Στις αναλύσεις μετα-παλινδρόμησης (meta-regression analyses) βρέθηκε ότι ο φυσικός λογάριθμος του λόγου κινδύνου για τη θνητότητα από καρδιακά αίτια, τη συνολική θνητότητα και τη μόνιμη διακοπή της θεραπείας συσχετίστηκε σημαντικά με την έκταση της μείωσης της ΚΣ σε εύρος 25 bpm. Η συσχέτιση μεταξύ λόγου κινδύνου και μείωσης της ΚΣ δεν ήταν στατιστικώς σημαντική για τη ΣΝ και την καρδιακή ανεπάρκεια, πιθανώς λόγω του περιορισμένου αριθμού διαθέσιμων μελετών με αυτά τα καταληκτικά σημεία.

Ανάλυση ανά κλινικό υπόβαθρο ασθενών. Σε 26 RCTs ασθενών μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (27.584 ασθενείς, μέση διάρκεια παρακολούθησης 1,6 έτη), η μείωση της ΚΣ οδήγησε με σημαντική μείωση της επίπτωσης της ΣΝ, της καρδιακής ανεπάρκειας, του σύνθετου καταληκτικού σημείου των μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, της θνητότητας από καρδιακά αίτια και της συνολικής θνησιμότητας, καθώς και με σημαντική αύξηση των περιπτώσεων διακοπής της λαμβανόμενης αγωγής. Σε 34 RCTs ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (43.529 ασθενείς, μέση διάρκεια παρακολούθησης 1,4 έτη), παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της επίπτωσης της ΣΝ, της καρδιακής ανεπάρκειας, του σύνθετου καταληκτικού σημείου ΣΝ, ΑΕΕ και καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς και της συνολικής θνητότητας. Αντίθετα, σε 6 RCTs ασθενών με σταθερή ΣΝ ή περιφερική αρτηριοπάθεια (43.237 ασθενείς, μέση διάρκεια παρακολούθησης 2,5 έτη), η μείωση της ΚΣ δεν συσχετίστηκε με σημαντικές μεταβολές των καταληκτικών σημείων. Το ίδιο παρατηρήθηκε και στη μετα-ανάλυση δύο RCTs σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς μετά από προσαρμογή της διαφοράς της ΑΠ μεταξύ των ομάδων.

Τέλος, σε 10 RCTs ασθενών με ΑΥ (68.092 ασθενείς, μέση διάρκεια παρακολούθησης 4,1 έτη, διαφορά συστολικής/διαστολικής ΑΠ κατά τη διάρκεια της θεραπείας 0,4/0,2 mmHg υπέρ της ομάδας ελέγχου), η μείωση της ΚΣ οδήγησε με αύξηση κατά 17% (95% CI, 2%–33%) του κινδύνου εκδήλωσης ΑΕΕ, 9% αύξηση (95% CI, 1%–18%) του σύνθετου καταληκτικού σημείου της ΣΝ και του ΑΕΕ και 7% αύξηση (95% CI, 1%–14%) της συνολικής θνητότητας, χωρίς σημαντικές μεταβολές στα υπόλοιπα καταληκτικά σημεία. Περιορίζοντας την ανάλυση σε επτά RCTs ασθενών με ΑΥ χωρίς καρδιαγγειακή νόσο (μη επιπλεγμένη ΑΥ), καθώς και στα δεδομένα από μία επιπλέον μελέτη⁶⁴ (22.858 ασθενείς, μέση διάρκεια παρακολούθησης 4,2 έτη, διαφορά συστολικής/διαστολικής ΑΠ -0,9/-0,6 mmHg υπέρ της ομάδας υπό αγωγή), η μείωση της ΚΣ δεν εμφάνισε καμία στατιστικώς σημαντική μεταβολή σε κανένα από τα καταληκτικά σημεία της μετα-ανάλυσης.

Ανάλυση με βάση τη φαρμακευτική αγωγή.

Σε 60 RCTs όπου χορηγήθηκαν β-αναστολείς (110.475 ασθενείς, μέση διάρκεια παρακολούθησης 3,1 έτη), η μείωση της ΚΣ κατά 8,3 bpm συσχετίστηκε με μειωμένη επίπτωση ΣΝ, καρδιακής ανεπάρκειας, θνητότητας από καρδιακά αίτια και συνολικής θνητότητας, αλλά με αυξημένη επίπτωση ΑΕΕ και διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Αντιθέτως, σε 8 RCTs όπου χρησιμοποιήθηκε η ιβαμπραδίνη (37.789 ασθενείς, μέση διάρκεια παρακολούθησης 2 έτη), η μείωση της ΚΣ κατά 8,7 bpm δεν εμφάνισε καμία σημαντική μεταβολή των καταληκτικών σημείων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Σε 5 RCTs όπου χορηγήθηκαν μη-διυδροπυριδινικοί ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου (9.340 ασθενείς, μέση διάρκεια παρακολούθησης 1,6 έτη), η μείωση της ΚΣ κατά 4,6 bpm συσχετίστηκε με 15% μείωση (95% CI: 4%–25%) της εκδήλωσης ΣΝ, χωρίς σημαντική επίδραση στη συνολική θνητότητα ή στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας. Τέλος, δεν ήταν εφικτή η μετα-ανάλυση για τη διγοξίνη, καθώς μόνο μία μελέτη ανέφερε διαφορά της ΚΣ μεταξύ των ομάδων.

Ανάλυση με βάση τις αρχικές και επιτευχθείσες τιμές της ΚΣ. Η μείωση της ΚΣ κατά 10 bpm οδήγησε με στατιστικώς σημαντική μείωση του κινδύνου εκδήλωσης καρδιακής ανεπάρκειας, χωρίς στατιστικώς σημαντική μεταβολή των

άλλων καταληκτικών σημείων της μετα-ανάλυσης μεταξύ ασθενών με αρχική ΚΣ > 80 bpm, 75-79 bpm ή < 75 bpm. Επίσης, η μείωση της ΚΣ κατά 10 bpm δεν συσχετίστηκε με σημαντική μεταβολή των καταληκτικών σημείων μεταξύ ασθενείς με μέση επιτευχθείσα ΚΣ μετά τη θεραπεία >70 bpm, 65-69 bpm ή < 70 bpm. Εξαιρέση αποτέλεσε η πιθανότητα διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, η οποία ήταν τόσο υψηλότερη όσο χαμηλότερος ήταν ο θεραπευτικός στόχος της ΚΣ.

Ανάλυση με βάση την ηλικία. Η μέση μείωση της ΚΣ κατά 10 bpm σχετίστηκε με σημαντική μείωση όλων των καταληκτικών σημείων, εκτός της ΣΝ, στην ομάδα ασθενών < 65 ετών (61 μελέτες, 101.939 ασθενείς, μέση ηλικία 59,4 έτη) σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών > 65 ετών (13 μελέτες, 55.825 ασθενείς, μέση ηλικία 66,4 έτη). Αν και η μείωση της ΚΣ κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν κατά 2,5–3 bpm μεγαλύτερη στην ομάδα των ασθενών < 65 ετών, οι μέσες τιμές της αρχικής και της επιτευχθείσας ΚΣ ήταν παρόμοιες μεταξύ των δύο ηλικιακών ομάδων.

Ετερογένεια, μεροληψία και ποιότητα δεδομένων. Βάσει της πρωτογενούς ανάλυσης, η στατιστική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ήταν χαμηλή για το ΑΕΕ, μέτρια για τη ΣΝ και υψηλή για τα υπόλοιπα καταληκτικά σημεία. Σε σύγκριση με την πρωτογενή ανάλυση, η ετερογένεια μειώθηκε αριθμητικά για τα περισσότερα καταληκτικά σημεία στις επιμέρους στατιστικές αναλύσεις που έγιναν σε υποπληθυσμούς με συννοσηρότητες. Κατά την αξιολόγηση της μεροληψίας, οι γραφικές απεικονίσεις και ο έλεγχος παλινδρόμησης του Egger έδειξαν πιθανή υποκείμενη μεροληψία για τα περισσότερα καταληκτικά σημεία, αλλά με τον έλεγχο "trim-and-fill" φάνηκε ότι το προσαρμοσμένο μέγεθος του αποτελέσματος είναι κοντά στο παρατηρούμενο και δεν αλλάζει τα αποτελέσματα. Με μέθοδο GRADE βρέθηκε ότι η παρούσα μετα-ανάλυση παρέχει δεδομένα μέτριας προς υψηλής ποιότητας.

Συζήτηση

Η παρούσα μετα-ανάλυση έδειξε ότι η μείωση της ΚΣ συνοδεύεται από μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και βελτίωση της επιβίωσης. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε και όταν η ανάλυση

περιορίστηκε σε έναν μικρότερο, αλλά ακόμη σημαντικό αριθμό μελετών, στις οποίες εκτιμήθηκε ταυτόχρονα η επίδραση της θεραπείας στην ΑΠ και διαπιστώθηκε ότι ήταν αμελητέα. Αυτή η παρατήρηση οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η μείωση της ΚΣ παρέχει προστατευτική δράση έναντι των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της θνητότητας και μπορεί να επιτευχθεί χωρίς ουσιαστική μείωση της ΑΠ. Ωστόσο, η μείωση της ΚΣ δεν συνδέθηκε μόνο με οφέλη, αλλά και ανεπιθύμητες ενέργειες, δηλαδή με αύξηση κατά 25% της πιθανότητας μόνιμης διακοπής της θεραπείας λόγω σοβαρών παρενεργειών, γεγονός το οποίο έχει φανεί ότι μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης θανατηφόρων και μη καρδιαγγειακών συμβαμάτων.^{15,16} Τα ανωτέρω ευρήματα σχετίζονται με το εύρος της μείωσης της ΚΣ και είναι εξίσου ορατά για αρχικές τιμές ΚΣ > 70 bpm, καθώς και για θεραπευτικούς στόχους <65 bpm, με τους χαμηλότερους στόχους να σχετίζονται με αύξηση των διακοπών της θεραπείας. Επομένως, καθίσταται θεραπευτικά δικαιολογημένο να ξεκινά ή να εντείνεται η θεραπεία μείωσης της ΚΣ σε τιμές ≥80 bpm και να θεωρούνται οι τιμές ΚΣ γύρω στους 65–70 bpm ως οι βέλτιστοι θεραπευτικοί στόχοι, λόγω της ευνοϊκής ισορροπίας μεταξύ των προστατευτικών και των ανεπιθύμητων επιδράσεων που σχετίζονται με την ΚΣ.

Η ΚΣ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακών συμβαμάτων στο γενικό πληθυσμό και σε ασθενείς με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (ΑΥ, διαβήτη, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία) ή ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου.¹⁻⁵ Ωστόσο, η τρέχουσα μετα-ανάλυση έδειξε ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα της μείωσης της ΚΣ δεν παρατηρούνται σε όλες τις κλινικές καταστάσεις. Συγκεκριμένα, τόσο τα ευνοϊκά (μείωση της ΣΝ, βελτίωση της επιβίωσης) όσο και τα δυσμενή (αυξημένα ποσοστά διακοπής θεραπείας) αποτελέσματα της μείωσης της ΚΣ ήταν εμφανή σε RCTs ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αντιθέτως, οι παρεμβάσεις για τη μείωση της ΚΣ δεν έδειξαν προστατευτικά αποτελέσματα σε RCTs ασθενών με σταθερή ΣΝ.

Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στον πληθυσμό των υπερτασικών ασθενών με και χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (επιπλεγμένη και μη επιπλεγμένη ΑΥ), καθώς η ανάλυση των RCTs

παρουσίασε μια απροσδόκητη αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ και ΣΝ και της θνητότητας, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στην πρόγνωση υπερτασικών ασθενών χωρίς καρδιαγγειακή νόσο (μη επιπλεγμένη ΑΥ). Αυτά τα ευρήματα έρχονται σε αντίθεση με τα ευεργετικά αποτελέσματα της μείωσης της ΚΣ σε συνθήκες δευτερογενούς πρόληψης για ποικίλες καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η ανωτέρω παρατήρηση δε δύναται να αιτιολογηθεί από την παρούσα μετα-ανάλυση, ωστόσο η ανάλυση των δεδομένων επιτρέπει να αποκλειστεί η εμπλοκή μιας σειράς παραγόντων. Για παράδειγμα, τα αποτελέσματα δεν οφείλονται σε διαφορές στην ΑΠ μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων, καθώς αυτές οι διαφορές ήταν αμελητέες. Επιπλέον, δεν οφείλονται σε ανεπαρκή στατιστική ισχύ, αφού ο αριθμός των μελετών, των ασθενών και των ευρημάτων ήταν σημαντικός στους υπερτασικούς ασθενείς με ή χωρίς καρδιαγγειακό ιστορικό. Φαίνεται απίθανο το ευεργετικό αποτέλεσμα της μείωσης της ΚΣ να εξουδετερώθηκε ή υπερκεράστηκε από τις επιβλαβείς επιδράσεις των συχνά χρησιμοποιούμενων β-αναστολέων, καθώς παρότι ορισμένες μελέτες^{26,64} και μετα-αναλύσεις²¹ υποστηρίζουν ελλιπή προστατευτική δράση στον εγκέφαλο, άλλες σημαντικές μελέτες έχουν δείξει μείωση, κάποιες φορές σημαντική, του κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ έναντι της θεραπείας με το εικονικό φάρμακο.⁹⁶ Μια άλλη πιθανή εξήγηση είναι η μείωση της ΚΣ να έχει τόσο ευνοϊκές όσο και δυσμενείς επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, με την ισορροπία μεταξύ τους να διαφέρει ανάλογα με το κλινικό πλαίσιο. Οι ευνοϊκές επιδράσεις περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τη μείωση της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο, την αύξηση της πλήρωσης των καρδιακών κοιλοτήτων και της στεφανιαίας αιματικής ροής, τη μείωση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και τη μείωση ενός σημαντικού αθηρογόνου παράγοντα, όπως είναι η σκλήρυνση των μεγάλων αρτηριών.⁹⁷⁻¹⁰¹ Ο κατάλογος των ενδεχόμενων βλαπτικών δράσεων περιλαμβάνει την αύξηση της κεντρικής πίεσης λόγω καθυστέρησης άφιξης των ανακλώμενων κυμάτων, ειδικά όταν οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις είναι αυξημένες (π.χ. στην ΑΥ),¹⁰² την αύ-

ξηση της πίεσης παλμού, η οποία μπορεί να έχει βλαπτική επίδραση στα μικρά αγγεία του εγκεφάλου¹⁰³ και τη μεγαλύτερη επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής¹⁰⁴ και, συνεπώς, τον αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ΣΝ και επιπλεγμένη ΑΥ. Συνεπώς, οι παράγοντες που εμπλέκονται στις επιδράσεις της μείωσης της ΚΣ είναι πολλοί και σύνθετοι και τα οφέλη από τη μείωση της ΚΣ εξαρτώνται αποκλειστικά από το κλινικό υπόστρωμα του κάθε ασθενούς.

Η επιλογή προκαθορισμένων ορίων ΚΣ ως θεραπευτικών στόχων βασίστηκε σε προηγούμενη βιβλιογραφία, κυρίως σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Το όριο των 70 bpm συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ το όριο των 75 bpm με αυξημένο κίνδυνο θανάτων από καρδιακά αίτια.^{4,105,106} Σε μελέτες δευτερογενούς πρόληψης, όπως η μελέτη ONTARGET, όπου το 75% των συμμετεχόντων είχε ΑΥ,^{107,108} το όριο των 80 bpm συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο θανάτων από καρδιακά αίτια. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε και στη μελέτη EMPEROR-Preserved, όπου το 90% των συμμετεχόντων είχε ιστορικό ΑΥ.¹⁰⁹

Αν και οι περισσότερες μελέτες μείωσης της ΚΣ πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς νεαρής ηλικίας, οι αρχικές και οι επιτευχθείσες τιμές ΚΣ δεν διέφεραν μεταξύ των μελετών ασθενών με μέση ηλικία άνω ή κάτω των 65 ετών. Ωστόσο, όπως ήταν αναμενόμενο, η πρόγνωση, με εξαίρεση τη ΣΝ, ήταν δυσμενέστερη στους μεγαλύτερης ηλικιακά ασθενείς. Αυτό το εύρημα μπορεί, τουλάχιστον εν μέρει, να εξηγήσει γιατί η μείωση της ΑΠ με τους β-αναστολείς προσφέρει μικρότερη προστασία στους μεγαλύτερους ηλικιακά ασθενείς με ΑΥ, όπως έχει αναφερθεί και προηγουμένως.¹¹⁰

Δυνατά σημεία και περιορισμοί

Δυνατά σημεία της παρούσας μετα-ανάλυσης είναι ο μεγάλος αριθμός κλινικών μελετών και η υιοθέτηση εκτενών κριτηρίων επιλογής, περιλαμβάνοντας όλες τις διαθέσιμες RCTs ασθενών που λάμβαναν οποιοδήποτε βραδυκαρδικό σκεύασμα. Αυτή η προσέγγιση μειώνει τις προκαταλήψεις που σχετίζονται με αυστηρά και συχνά αυθαίρετα κριτήρια επιλογής μελετών. Επίσης, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις μετα-παλινδρό-

μψης. Ένα ακόμη σημαντικό δυνατό σημείο είναι ότι η τρέχουσα μετα-ανάλυση σχεδιάστηκε για να απαντήσει σε κλινικά σημαντικά ερωτήματα, όπως οι επιδράσεις της μείωσης της ΚΣ, αλλά και κατά πόσο υπάρχουν στοιχεία τα οποία υποστηρίζουν την έναρξη θεραπείας όταν η συχνότητα είναι > 80 bpm. Αναλύονται περαιτέρω τα οφέλη της μείωσης της ΚΣ σε προοδευτικά χαμηλότερα επίπεδα, καθώς και οι βέλτιστοι θεραπευτικοί στόχοι που σχετίζονται με τέτοιες παρεμβάσεις.

Εξίσου σημαντική είναι η ανάλυση των ποσοστών των ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω των βραδυκαρδιακών φαρμάκων. Η μελέτη έλαβε υπόψη τις διαφορές στην ΑΠ μεταξύ των ομάδων, αν και η τελική διαφορά ήταν αμελητέα (<1 mmHg) στις περισσότερες περιπτώσεις. Οι αναλύσεις βασίστηκαν σχεδόν πάντα στα συνολικά δεδομένα κάθε RCT, αποφεύγοντας τις παγίδες που συνεπάγονται οι αναλύσεις υπομελετών. Τέλος, για να αποφευχθεί πιθανή επίδραση διαφορετικών αρχικών τιμών ΚΣ στην επίπτωση των συμβαμάτων, προσαρμόστηκαν οι εκτιμήσεις των αποτελεσμάτων με βάση τη διαφορά ΚΣ κατά τη διάρκεια της θεραπείας (δηλαδή τη διαφορά ΚΣ μεταξύ των ομάδων κατά την περίοδο παρακολούθησης), ανεξάρτητα από τις αρχικές τιμές τους. Σύμφωνα με το σύστημα GRADE, οι αναλύσεις παρείχαν συνολικά μέτρια προς υψηλή ποιότητα τεκμηρίωσης.

Ένας βασικός περιορισμός της παρούσας μετα-ανάλυσης είναι ότι, με εξαίρεση την ιβαμπραδίνη, οι RCTs δεν είχαν σχεδιαστεί για να μελετήσουν την επίδραση της μείωσης της ΚΣ στα ορισθέντα καταληκτικά σημεία. Ένας ακόμη περιορισμός είναι ότι, πλην της ιβαμπραδίνης, τα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν είχαν δυνητικά καρδιοπροστατευτικές δράσεις (μείωση της δράσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αύξηση της κατανάλωση οξυγόνου από το μυοκάρδιο, καλύτερη πλήρωση των κοιλιών, βελτίωση της αιμάτωσης των οργάνων).⁹⁸ Ωστόσο, η τρέχουσα μετα-ανάλυση δεν μπορεί να αποδείξει κατά πόσο η μείωση της ΚΣ καθαυτή ή τα επιμέρους χαρακτηριστικά των βραδυκαρδιακών σκευασμάτων συνέβαλαν σε διαφορετικό βαθμό στη διακοπή της θεραπείας.

Επιπρόσθετα, η τρέχουσα μετα-ανάλυση συνέκρινε την επίδραση της μείωσης της ΚΣ κατά 10 bpm στα καταληκτικά σημεία, αν και η μέση δια-

φορά που παρατηρήθηκε (8,2 bpm) ήταν κοντά σε αυτό το πρότυπο, περιορίζοντας την πιθανότητα μεροληψίας από εξαγωγές συμπερασμάτων. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι αναλύσεις μετα-παλινδρόμησης, παρότι χρήσιμες για τη διερεύνηση ποσοτικών σχέσεων μεταξύ αλλαγών κινδύνου και έντασης παρέμβασης, είναι λιγότερο αξιόπιστες από τις παραδοσιακές μετα-αναλύσεις για την εκτίμηση του μέσου αποτελέσματος μιας παρέμβασης.¹¹¹ Κατά συνέπεια, τα στοιχεία που υποδεικνύουν ότι η ΣΝ μπορεί να μειωθεί με τη μείωση της ΚΣ θα πρέπει να θεωρούνται ισχυρότερα από τα στοιχεία που δείχνουν μέσω αναλύσεων μετα-παλινδρόμησης ότι αυτό το όφελος είναι ανεξάρτητο του μεγέθους μείωσης της ΚΣ.

Η ομαδοποίηση μελετών με βάση τις μέσες τιμές ΚΣ έχει επίσης περιορισμούς, καθώς ενδέχεται να περιλαμβάνει ασθενείς με τιμές εκτός των προκαθορισμένων ορίων για τη διαστρωμάτωση της αρχικής ή της επιτευχθείσας ΚΣ. Ωστόσο, αυτός ο αριθμός ήταν μικρός, καθώς η μέση ΚΣ σε κάθε ομάδα ήταν κοντά στη μέση τιμή κάθε εύρους. Οι αναλύσεις υποομάδων που σχετίζονται με θεραπευτικά όρια ή στόχους, ηλικιακά όρια και κατηγορίες βραδυκαρδιακών φαρμάκων πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, λόγω των διαφορετικών κλινικών πλαισίων. Ο σχεδιασμός της μετα-ανάλυσης απέκλεισε εκ των προτέρων μελέτες με μικρό αριθμό ή καθόλου αποτελέσματα, προσέγγιση που δεν είναι συνήθης σε μετα-αναλύσεις.

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας ήταν η βραδυκαρδία, η κολπική μαρμαρυγή, οι οπτικές διαταραχές, η υπόταση, η σεξουαλική δυσλειτουργία, τα ψυχρά άκρα και η ζάλη. Ωστόσο, στις περισσότερες μελέτες, ο αριθμός των περιπτώσεων διακοπής της θεραπείας δεν αναφερόταν ξεχωριστά για κάθε παρενέργεια, καθιστώντας αδύνατη την ανάλυση βάσει ανεπιθύμητων ενεργειών.

Τέλος, η τρέχουσα μετα-ανάλυση δεν έλαβε υπόψη δύο πρόσφατες μελέτες για τους β-αναστολείς με αντικρουόμενα αποτελέσματα^{112,113} σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, καθώς η πρώτη¹¹² δεν παρείχε τιμές ΚΣ κατά την παρακολούθηση, ενώ η δεύτερη¹¹³ δημοσιεύθηκε μετά την προκαθορισμένη χρονική περίοδο ένταξης των μελετών στην ανάλυση.

Μελλοντικές προοπτικές

Η μείωση της ΚΣ αποτελεί σημαντικό στοιχείο της θεραπείας για την καρδιακή ανεπάρκεια ή μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και σχετίζεται ισχυρά και τεκμηριωμένα με την πρόγνωση και, ειδικότερα, τον κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Καθώς η πλειονότητα αυτών των ασθενών έχει ιστορικό ΑΥ, αξίζει να μελετηθεί κατά πόσο οι υπερτασικοί ασθενείς εμφανίζουν επίσης μεταβολές στην πρόγνωση ανάλογα με την ΚΣ. Αυτό είναι μείζονος σημασίας, επειδή ορισμένα από τα συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα, όπως οι β-αναστολείς, μειώνουν την ΚΣ, επιπλέον της ΑΠ. Επίσης, παραμένει ασαφές το πόσο πρέπει να μειώνεται η ΚΣ. Η επίτευξη ενός χαμηλότερου θεραπευτικού στόχου μπορεί να υπόσχεται μεγαλύτερη καρδιαγγειακή προστασία, αλλά έχει συσχετιστεί με ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας και απώλεια των κλινικών οφελών που είχαν προηγουμένως επιτευχθεί.

Συμπεράσματα

Η μείωση της ΚΣ σε ασθενείς με ΑΥ ή/και καρδιαγγειακή νόσο σχετίζεται με μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και βελτίωση της

επιβίωσης, ανεξάρτητα από την ΑΠ, καθώς και με αύξηση των περιπτώσεων διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Η παρούσα μετα-ανάλυση έδειξε ότι είναι λογικό να ξεκινά ή να εντείνεται η θεραπεία μείωσης της ΚΣ σε τιμές ≥ 80 bpm, ενώ κρίνεται σκόπιμο να επιδιώκεται ΚΣ 65–70 bpm, λόγω της καλύτερης ισορροπίας που επιτυγχάνεται μεταξύ καρδιοπροστατευτικών δράσεων και παρενεργειών που σχετίζονται με τη μείωση της ΚΣ. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για να καθοριστούν με σαφήνεια τα ιδανικά όρια και οι θεραπευτικοί στόχοι που θα βελτιστοποιήσουν τα κλινικά αποτελέσματα, λαμβάνοντας υπόψη και τους πιθανούς κινδύνους από τις θεραπείες με βραδυκαρδικά σκευάσματα. Η κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ ΚΣ, αιμοδυναμικής κατάστασης και εξατομικευμένων χαρακτηριστικών των ασθενών θα συμβάλει στην καθοδήγηση της κλινικής πρακτικής.



AMERICAN
COLLEGE of
CARDIOLOGY®

UNDER 40 YEARS OLD? EXPLORE FREE ACC MEMBERSHIP

(Valid for non-US members only)

Become an ACC member for **FREE** to unlock

- Support from a network of peers and mentors that can help you meet your goals
- Access to 10 JACC Journals
- Discounts on ACC's Annual Scientific Session and educational programs
- And much more!



Join in Minutes at
[ACC.org/JoinInternational](https://acc.org/JoinInternational)



Βιβλιογραφία

1. Böhm M, Reil JC, Deedwania P, Kim JB, Borer JS. Resting heart rate: risk indicator and emerging risk factor in cardiovascular disease. *Am J Med* 2015;128:219–28
2. 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
3. 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
4. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:886–94
5. Menown IB, Davies S, Gupta S, Kalra PR, Lang CC, Morley C, et al. Resting heart rate and outcomes in patients with cardiovascular disease: where do we currently stand? *Cardiovasc Ther* 2013;31:215–23
6. Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens* 2020;38:1669–81
7. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassell B, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f55
8. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127:939–53
9. Zanchetti A, Thomopoulos C, Parati G. Randomized controlled trials of blood pressure lowering in hypertension: a critical reappraisal. *Circ Res* 2015;116:1058–73
10. van Bilsen M, Patel HC, Bauersachs J, Böhm M, Borggrefe M, Brutsaert D, et al. The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure: a scientific position statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1361–78
11. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451
12. Castagno D, Petrie MC, Claggett B, McMurray J. Should we SHIFT our thinking about digoxin? Observations on ivabradine and heart rate reduction in heart failure. *Eur Heart J* 2012;33:1137–41
13. Bangalore S, Parkar S, Messerli FH. Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:356–65
14. Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:11–22
15. Böhm M, Schumacher H, Laufs U, Sleight P, Schmieder R, Unger T, et al. Effects of nonpersistence with medication on outcomes in high-risk patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2013;166:306–14.e7
16. Hirakawa Y, Arima H, Webster R, et al. Risks associated with permanent discontinuation of blood pressure-lowering medications in patients with type 2 diabetes. *J Hypertens* 2016 ;34:781–7
17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71
18. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898
19. Schumemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Grade Working Group, 2013
20. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285–95
21. 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
22. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al., African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive

- drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421–31
23. Anderson JL, Lutz JR, Gilbert EM, Sorensen SG, Yanowitz FG, Menlove RL, et al. A randomized trial of low-dose beta-blockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985;55:471–5
 24. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet* 1997;349:375–80
 25. Boissel JP, Leizorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC. Secondary prevention after high-risk acute myocardial infarction with low-dose acebutolol. *Am J Cardiol* 1990;66:251–60
 26. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906
 27. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994;90:762–8
 28. Australian and Swedish pindolol study group. The effect of pindolol on the two years mortality after complicated myocardial infarction. *Eur Heart J* 1983;4:367–75
 29. Baber NS, Evans DW, Howitt G, Thomas M, Wilson T, Lewis JA, et al. Multicentre postinfarction trial of propranolol in 49 hospitals in the United Kingdom, Italy, and Yugoslavia. *Br Heart J* 1980;44:96–100
 30. Barilla F, Pannarale G, Torromeo C, Paravati V, Accordia MC, Tanzilli G, et al. Ivabradine in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock: A Preliminary Randomized Prospective Study. *Clin Drug Investig* 2016;36:849–56
 31. Basu S, Senior R, Raval U, van der Does R, Bruckner T, Lahiri A. Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction. A placebo-controlled, randomized trial. *Circulation* 1997;96:183–91
 32. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima media thickness: main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001;103:1721–26
 33. Torp-Pedersen C, Køber L, Ball S, Hall A, Brendorp B, Ottesen M, et al. The incomplete bucindolol evaluation in acute myocardial infarction Trial (BEAT). *Eur J Heart Fail* 2002;4:495–9
 34. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807–16
 35. Berglund G, Andersson O, Widgren B. Low-dose antihypertensive treatment with a thiazide diuretic is not diabetogenic. A 10-year controlled trial with bendroflumethiazide. *Acta Med Scand* 1986;220:419–21
 36. Eichhorn EJ, Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Bristow MR, Lavori PW. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659–67
 37. b-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 1982;247:1707–14
 38. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996;94:2807–16
 39. Watanabe H, Ozasa N, Morimoto T, Shiomi H, Bingyuan B, Suwa S, et al.; CAPITAL-RCT investigators. Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *PLoS One* 2018;13:e0199347
 40. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001;357:1385–90
 41. Komajda M, Lutiger B, Madeira H, Thygesen K, Bobbio M, Hildebrandt P, et al.; CARMEN investigators and coordinators. Tolerability of carvedilol and ACE-inhibition in mild heart failure. Results of CARMEN

- (Carvedilol ACE-Inhibitor Remodelling Mild CHF EvaluationN). *Eur J Heart Fail* 2004;6:467–75
42. Witchitz S, Cohen-Solal A, Dartois N, Weisslinger N, Juste K, Darmon JY. Treatment of heart failure with celiprolol, a cardioselective beta blocker with beta-2 agonist vasodilatory properties. The CELICARD Group. *Am J Cardiol* 2000;85:1467–71
 43. Cleland JG, Pennell DJ, Ray SG, Coats AJ, Macfarlane PW, Murray GD, et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:14–21
 44. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9–13
 45. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al.; CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112:2426–35
 46. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994;90:1765–73
 47. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, D'Isa S, Di Benedetto A, Cittadini A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1438–44
 48. Cohn JN, Fowler MB, Bristow MR, Colucci WS, Gilbert EM, Kinhal V, et al. Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. The U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *J Card Fail* 1997;3:173–9
 49. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al.; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–8
 50. de Milliano PA, de Groot AC, Tijssen JG, van Eck-Smit BL, Van Zwieten PA, Lie KI. Beneficial effects of metoprolol on myocardial sympathetic function: evidence from a randomized, placebo-controlled study in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;144:E3
 51. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P, et al.; prEserveD left ventricular ejection fraction chronic heart Failure with ivabradine studY (EDIFY) Investigators. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1495–503
 52. European Infarction Study (E.I.S.). A secondary prevention study with slow release oxprenolol after myocardial infarction: morbidity and mortality. *Eur Heart J* 1984;5:189–202
 53. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palù C, et al.; European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422–27
 54. Edes I, Gasior Z, Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:631–9
 55. Engelmeier RS, O'Connell JB, Walsh R, Rad N, Scanlon PJ, Gunnar RM. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1985;72:536–46
 56. Hansteen V, Møinichen E, Lorentsen E, Andersen A, Strøm O, Sjøland K, et al. One year's treatment with propranolol after myocardial infarction: preliminary report of Norwegian multicentre trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:155–60
 57. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Fitzsimons T, Holzgreve H, Hosie J, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987;5:561–72
 58. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Abraham TN, Teegne GG. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:672–81
 59. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805–16
 60. The IPPPSH Collaborative Groups. Cardiovascular

- risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 1985;3:379–92
61. Yamamoto K, Origasa H, Hori M, J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail* 2013;15:110–18
 62. Tsutsui H, Momomura SI, Yamashina A, Shimokawa H, Kihara Y, Saito Y, et al; J-SHIFT Study Investigators. Efficacy and Safety of Ivabradine in Japanese Patients With Chronic Heart Failure- J-SHIFT Study. *Circ J* 2019;83:2049–60
 63. Julian DG, Prescott RJ, Jackson FS, Szekely P. Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. *Lancet* 1982;1:1142–7
 64. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al., LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003
 65. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295–302
 66. Improvement in prognosis of myocardial infarction by long-term beta-adrenoreceptor blockade using practolol. A multicentre international study. *Br Med J* 1975;3:735–40
 67. Nakagomi A, Kodani E, Takano H, Uchida T, Sato N, Ibuki C, et al. Secondary preventive effects of a calcium antagonist for ischemic heart attack: randomized parallel comparison with b-blockers. *Circ J* 2011;75:1696–705
 68. Norwegian Multicentre Study, Group. Timolol induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:801–7
 69. Olsson G, Rehnqvist N, Sjogren A, Erhardt L, Lundman T. Long term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1428–37
 70. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349–55
 71. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, Liang CS, Goldscher DA, Freeman I, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation* 1996;94:2793–9
 72. Mentz RJ, DeVore AD, Tasissa G, Heitner JF, Piña IL, Lala A, et al. PredischaRge initiation of Ivabradine in the ManagEment of Heart Failure: Results of the PRIME-HF Trial. *Am Heart J* 2020;223:98–105
 73. The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy : the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation* 2000;101:378–84
 74. Reynolds JL, Whitlock RM. Effects of a beta-adrenergic receptor blocker in myocardial infarction treated for one year from onset. *Br Heart J* 1972;34:252–9
 75. Coletta C, Ricci R, Ceci V, Seccareccia F, Rulli F, Mazzuca V, et al. Effects of early treatment with captopril and metoprolol singly or together on six-month mortality and morbidity after acute myocardial infarction. Results of the RIMA (Rimodellamento Infarto Miocardico Acuto) study. The RIMA researchers. *G Ital Cardiol* 1999;29:115–29
 76. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al., SENIORS Investigators. 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
 77. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–85
 78. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:1091–9
 79. Navarro-López F, Cosin J, Marrugat J, Guindo J, Bayes de Luna A. Comparison of the effects of amiodarone versus metoprolol on the frequency of

- ventricular arrhythmias and on mortality after acute myocardial infarction. SSSD Investigators. Spanish Study on Sudden Death. *Am J Cardiol* 1993;72:1243–8
80. Taylor SH, Silke B, Ebbutt A, Sutton GC, Prout BJ, Burley DM. A long term prevention study with oxprenolol in coronary heart disease. *N Engl J Med* 1982;307:1293–301
81. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996;17:104–12
82. Yurenev AP, Dyakonova HG, Novikov ID, Vitols A, Pahl L, Haynemann G, et al. Management of essential hypertension in patients with different degrees of left ventricular hypertrophy. Multicenter trial. *Am J Hypertens* 1992;5:182S–189S
83. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. II. Results of long-term therapy. *JAMA* 1982;248:2004–11
84. Rezaq A, Saad M, Al Mahmoudi A, El Nozahi M. Value of Ivabradine in Patients with Anterior ST-Elevation Myocardial Infarction: The VIVA-STEMI Study. *Cardiol Cardiovasc Med* 2020;4:630–9
85. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993;342:1441–46
86. Wilcox RG, Roland JM, Banks DC, Hampton JR, Mitchell JR. Randomised trial comparing propranolol with atenolol in immediate treatment of suspected myocardial infarction. *Br Med J* 1980;280:885–8
87. Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:385–92
88. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II–DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990;66:779–85
89. Verapamil in acute myocardial infarction. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 1984;5:516–28
90. Kukin ML, Kalman J, Charney RH, Levy DK, Buchholz-Varley C, Ocampo ON, et al. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Circulation* 1999;99:2645–51
91. Boberg J, Larsen FF, Pehrsson SK. The effects of beta blockade with (epanolol) and without (atenolol) intrinsic sympathomimetic activity in stable angina pectoris. The Visacor Study Group. *Clin Cardiol* 1992;15:591–5
92. Rengo F, Carbonin P, Pahor M, DeCaprio L, Bernabei R, Ferrara N, et al. A controlled trial of verapamil in patients after acute myocardial infarction: results of the calcium antagonist reinfarction Italian study (CRIS). *Am J Cardiol* 1996;77:365–9
93. Marazzi G, Volterrani M, Caminiti G, Iaia L, Massaro R, Vitale C, et al. Comparative long term effects of nebivolol and carvedilol in hypertensive heart failure patients. *J Card Fail* 2011;17:703–9
94. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, et al.; Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF) Team. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324:2497–50
95. Levine TB, Bernink PJ, Caspi A, Elkayam U, Geltman EM, Greenberg B, et al. Effect of mibefradil, a T-type calcium channel blocker, on morbidity and mortality in moderate to severe congestive heart failure: the MACH-1 study. Mortality Assessment in Congestive Heart Failure Trial. *Circulation* 2000;101:758–64
96. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994;50:272–98
97. Mancia G, Kjeldsen SE, Kreutz R, Pathak A, Grassi G, Esler M. Individualized Beta-Blocker Treatment for High Blood Pressure Dictated by Medical Comorbidities: Indications Beyond the 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines. *Hypertension* 2022;79:1153–66
98. Boudoulas KD, Borer JS, Boudoulas H. Heart Rate, Life Expectancy and the Cardiovascular System: Therapeutic Considerations. *Cardiology* 2015;132:199–212
99. Grassi G, Drager LF. Sympathetic overactivity, hy-

- pertension and cardiovascular disease: state of the art. *Curr Med Res Opin* 2024;40:5–13
100. Mircoli L, Mangoni AA, Giannattasio C, Mancina G, Ferrari AU. Heart rate-dependent stiffening of large arteries in intact and sympathectomized rats. *Hypertension* 1999;34:598–602
 101. Giannattasio C, Vincenti A, Failla M, Capra A, Cirò A, De Ceglia S, et al. Effects of heart rate changes on arterial distensibility in humans. *Hypertension* 2003;42:253–6
 102. Williams B, Lacy PS; CAFE and the ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) Investigators. Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:705–13
 103. Webb AJS, Wartolowska KA, Li L, Rothwell PM. Low Heart Rate Is Associated with Cerebral Pulsatility after TIA or Minor Stroke. *Ann Neurol* 2022;92:909–20
 104. Böhm M, Schumacher H, Linz D, Reil JC, Ukena C, Lonn E, et al. Low resting heart rates are associated with new-onset atrial fibrillation in patients with vascular disease: results of the ONTARGET/TRANSCEND studies. *J Intern Med* 2015;278:303–12
 105. Castagno D, Skali H, Takeuchi M, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, et al., CHARM Investigators. Association of heart rate and outcomes in a broad spectrum of patients with chronic heart failure: results from the CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) program. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1785–95
 106. Böhm M, Perez AC, Jhund PS, Reil JC, Komajda M, Zile MR, et al.; I-Preserve Committees and Investigators. Relationship between heart rate and mortality and morbidity in the Irbesartan Patients with Heart Failure and Preserved Systolic Function trial (I-Preserve). *Eur J Heart Fail* 2014;16:778–87
 107. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Ukena C, et al. Resting heart rate and cardiovascular outcomes in diabetic and non-diabetic individuals at high cardiovascular risk analysis from the ONTARGET/TRANSCEND trials. *Eur Heart J* 2020;41:231–8
 108. Lonn EM, Rambihar S, Gao P, Custodis FF, Sliwa K, Teo KK, et al. Heart rate is associated with increased risk of major cardiovascular events, cardiovascular and all-cause death in patients with stable chronic cardiovascular disease: an analysis of ONTARGET/TRANSCEND. *Clin Res Cardiol* 2014;103:149–59
 109. Böhm M, Butler J, Mahfoud F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Heart failure outcomes according to heart rate and effects of empagliflozin in patients of the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2022;24:1883–91
 110. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14—effects of different classes of antihypertensive drugs in older and younger patients: overview and meta-analysis. *J Hypertens* 2018;36:1637–47
 111. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2007;28:3012–9
 112. Yndigegn T, Lindahl B, Mars K, Alfredsson J, Benatar J, Brandin L, et al; REDUCE-AMI Investigators. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2024;390:1372–81
 113. Silvain J, Cayla G, Ferrari E, Range G, Puymirat E, Delarche N, et al; ABYSS Investigators of the ACTION Study Group. Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2024;391:1277–86

Effects of heart rate-lowering drugs on outcome incidence in hypertension and/or cardiovascular disease: a meta-analysis

Elias Sanidas¹, Vasiliki Antoniadou¹, Ilektra Oikonomopoulou¹,
Penelope Dinopoulou¹, Dimitris Papadopoulos¹, Helena Michalopoulou¹,
Costas Tsioufis², Costas Thomopoulos¹

¹ Department of Cardiology, Laiko General Hospital of Athens, Greece

² First Cardiology Clinic, Hippokration Hospital, University of Athens, Greece

Keywords: heart rate, cardiovascular prevention, myocardial infarction, heart failure, hypertension

Abstract

Background and Aims: The benefits of heart rate (HR)-lowering drug treatment in hypertension remain controversial. The effects of HR lowering on cardiovascular outcomes, mortality, and adverse events in patients with hypertension and/or cardiovascular disease were evaluated.

Methods: The meta-analysis protocol was registered at the International Prospective Register of Systematic Reviews (CRD42024540924). PubMed and the Cochrane Library were searched for randomized controlled trials comparing HR-lowering drugs with placebo or less intensive treatment. Risk ratios and 95% confidence intervals (CIs) for eight outcomes were calculated using a random-effects model, stratifying by HR thresholds and targets based on three cutoffs for a standard HR reduction.

Results: The database included 74 HR-lowering treatment trials (n=157,764 patients). The average HR reduction over 2.7 years was 8.2 bpm (baseline/attained HR: 76.2/65.6 bpm). HR-lowering reduced coronary heart disease by 16%, heart failure by 9%, cardiovascular mortality by 14%, and all-cause mortality by 13% but increased adverse event-driven discontinuations by 25%. Significant mortality reductions were noted in post-acute myocardial infarction and heart failure. No significant outcome changes were observed with HR reduction in hypertension without cardiovascular disease, while hypertensive patients with cardiovascular disease experienced increased stroke and mortality. Threshold analysis revealed that the effect on outcomes was not different across cutoffs (from ≥80 bpm to almost 70 bpm), except for heart failure. Outcome treatment effects were not different across progressively lower targets (from ≥70 bpm to <65 bpm), except for permanent discontinuations, which showed an incremental trend. Patients younger than 65 benefit more concerning CV outcome reduction and tolerability than their older counterparts.

Conclusions: The benefits of HR reduction are context-dependent. Optimizing outcomes while considering potential risks, targeting 65-70 bpm for all HR thresholds above 70 bpm seems reasonable.