

Concepts et évidences de l'importance de la fréquence cardiaque de repos dans la prévention et la prise en charge des maladies cardiovasculaires

Stéphane Cook, Otto M. Hess, René Lerch, Thomas Lüscher, François Mach

Summary

Concepts and evidence of the importance of resting heart rate in the prevention and management of cardiovascular diseases

This article summarises the latest available data in the literature concerning heart rate as a risk factor in cardiovascular disease.

Resting heart rate is a major determinant of the risk of ischaemia in symptomatic coronary patients, since the risk of effort ischaemia doubles where resting heart rate rises from below 60 to ≥ 90 beats per minute (bpm) [1].

Resting heart rate is also an important cardiovascular prognostic parameter, an increase in resting heart rate being associated with a rise in mortality after myocardial infarction, in coronary patients with chronic angina pectoris, in diabetics, hypertensive patients and finally in the general population.

Just as for blood pressure measurement, guidelines have been drawn up for the measurement of heart rate in clinical practice: the patient should be sitting for at least 5 minutes in a quiet room at a comfortable temperature. At least two measurements of sitting heart rate should be taken in a period of 30 seconds by palpation of a central pulse.

According to current data in the literature the following target values can today be recommended for resting heart rate (RHR):

Symptomatic coronary patients: RHR 55–60 bpm: with the aim of ameliorating anginal symptoms and improving quality of life.

Asymptomatic coronary patients with an RHR over 70 bpm: lower the RHR to below 70 bpm with the aim of reducing coronary events such as myocardial infarction. The beneficial prognostic effects of a lower RHR have been demonstrated in a large scale study in coronary patients with left ventricular dysfunction.

Heart failure patients: RHR < 70 bpm. An RHR value of this order in patients of this type has a proven prognostic impact in addition to improvement of symptoms.

The data of the European Heart

Survey conducted in over 3000 symptomatic coronary patients show that mean RHR is higher than 70 bpm in nearly 50% of patients despite currently available heart rate slowing treatments. This ratio is also confirmed in Switzerland according to a recent study to be published, which emphasises the need to optimise still further the management of heart rate and to regard a high resting heart rate as a risk factor in the same way as, for example, blood pressure, cholesterol or control of serum glucose.

Key words: heart rate; cardiovascular risk factor; “funny current”; ivabradine

Introduction

Les maladies cardiovasculaires sont fréquentes dans les pays dits «industrialisés». En Suisse, les maladies coronariennes touchent environ 4% de la population, soit 320 000 personnes et sont responsables de 2,2 infarctus du myocarde pour 1000 habitants et de 2500 décès chaque année [2]. La fréquence cardiaque de repos (FCR) est un facteur de risque cardiovasculaire pronostique, nouvellement reconnu et particulièrement important chez les patients ayant une maladie coronarienne connue ou suspecte [3].

Une élévation de la FCR est associée à une augmentation de la mortalité après un infarctus du myocarde, en particulier chez les patients atteints d'une maladie coronarienne avec angine de poitrine chronique, chez les diabétiques, les patients hypertendus et finalement dans la population générale [3].

Chez l'animal, plusieurs études ont démontré qu'une diminution pharmacologique de la fréquence cardiaque de repos pouvait être associée à une diminution du stress oxydatif, de l'athérogenèse, ainsi qu'à une augmentation de la survie à long terme [3–5]. Chez l'homme, la diminution pharmacologique de la fré-

All authors have been supported by lecture fees from servier but also by other pharmaceutical companies for invited talks and lectures.

Correspondance:

Prof. Stéphane Cook

Cardiologie

Hôpital et Université de Fribourg

CH-1700 Fribourg

Stephanecook@mac.com

quence cardiaque par l'introduction de bêtabloquants est associée à une diminution de la mortalité après infarctus aigu du myocarde ainsi que chez les insuffisants cardiaques [3–5].

Sur la base des connaissances des études épidémiologiques, les guidelines pour la prévention cardiovasculaire en vigueur de la société européenne de cardiologie ont introduit la FCR élevée comme facteur de risque cardiovasculaire potentiel.

Le présent article vise à résumer les dernières données disponibles concernant la fréquence cardiaque en tant que facteur de risque de maladie cardiovasculaire.

Evidences épidémiologiques

Fréquence cardiaque de repos élevée, facteur de risque cardiovasculaire indépendant chez le patient coronarien

La FCR s'avère être le meilleur facteur pronostique de mortalité après infarctus du myocarde (Etudes *SPRINT 2* [6], Copie et al. [7], *GUSTO-I* [8], *GISSI* [9] Mauss et al. [10]). Les patients ayant une FCR <60 bpm ont une mortalité 2,5–3 fois plus basse que les patients avec une FCR >90 bpm. Ceci est vrai pour les patients avec ou sans insuffisance cardiaque et la FCR reste un facteur de risque indépendant après analyse multivariée.

Parallèlement, la FCR est un facteur pronostique chez les patients ayant une maladie coronaire connue ou suspecte: l'étude *CASS (Coronary Artery Surgery Study)* [11] a suivi 24 913 patients pendant 15 ans (de 9 à 16 ans) et a démontré qu'une FCR élevée était un facteur de risque indépendant de morbidité (taux de ré-hospitalisation) et de mortalité (totale et cardiovasculaire). De manière intéressante, l'influence d'une FCR élevée sur le risque relatif de mortalité cardiovasculaire (hazard ratio, HR: 1,31, IC à 95%: 1,15–1,48) était similaire à la présence d'hypertension artérielle (HR: 1,33, IC à 95%: 1,22–1,33) ou de tabagisme (HR 1,30, IC à 95%: 1,06–1,58).

Fréquence cardiaque de repos élevée, facteur de risque cardiovasculaire indépendant chez les patients diabétiques

Chez les sujets souffrants d'un diabète de type 2, Linemann et Janka [12] ont établi que la FCR était un facteur déterminant de la survie à 5 ans chez les 475 patients à haut risque cardiovasculaire inclus dans la *Bremen Diabetes Study*: en comparaison avec les sujets ayant une FCR <70 bpm, les patients ayant une FCR >75 bpm avaient une mortalité trois fois plus élevée (Odd ratio 3,3, IC à 95%: 1,33–8,19). Cardoso et al. [13] ont confirmé ces résultats: dans une population similaire constituée de 471 diabétiques de type 2, une augmentation de 10 bpm de la FCR était associée à une augmentation de 40% de la mortalité après 52 mois de suivi (Hazard ratio: 1,4, IC à 95%: 1,14–1,73). Finalement,

Stettler et al. [14] ont trouvé que la mortalité était associée à la FCR chez 302 jeunes sujets diabétiques de type 2 inclus dans la cohorte suisse de la *WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes*: après 23 ans de suivi, 158 patients étaient décédés et les patients diabétiques de type 2 ayant une FCR >90 bpm avaient un risque triplé de mort cardiaque d'origine ischémique (Hazard ratio 3,33, IC à 95%: 1,63–6,77).

Fréquence cardiaque de repos élevée, facteur de risque cardiovasculaire indépendant chez les patients hypertendus

Il en va de même pour les sujets hypertendus. Différentes études arrivent aux mêmes conclusions: selon les durées de suivi et les caractéristiques à l'inclusion de la population, la mortalité cardiovasculaire augmentait de 50–60% par 30 bpm de plus (FCR), alors que la mortalité globale augmentait de 60–80% par 30 bpm de plus. Dans un sous-groupe de 4530 patients hypertendus non traités de l'étude *Framingham* (>140 mm Hg de systolique ou >90 mm Hg de diastolique) et après une période d'observation de 36 ans, le risque relatif en relation avec l'adjonction de 40 bpm de la FCR était de 1,69 (IC à 95%: 1,08–2,67) pour la mortalité cardiovasculaire et de 2,16 (IC à 95%: 1,59–2,88) pour la mortalité globale [15]. Des analyses multivariées ultérieures démontrent qu'une FCR élevée n'est pas un indicateur de maladie préexistante, mais plutôt un facteur de risque indépendant. Dans l'étude française *IPC (Centre d'Investigations Préventives et Cliniques de Paris)* [16, 17], le risque relatif de mortalité augmentait progressivement avec la fréquence cardiaque. Par exemple, la mortalité des hommes ayant une FCR de 80–100 bpm et de ceux ayant une FCR >100 bpm était respectivement 45% et 120% plus élevée que celle des hommes ayant une FCR <60 bpm. Dans l'étude *Syst-Eur* [18], ces différences étaient renforcées.

Il est à noter qu'une méta-analyse récente [19], portant sur un collectif d'un peu plus de 68 000 patients hypertendus, a abouti à la conclusion paradoxale que contrairement à ce qui est observé chez les patients en post-infarctus ou souffrant d'insuffisance cardiaque, une baisse de la FCR sous bêtabloquant (principalement aténolol) est associée à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires et de la mortalité chez les patients hypertendus. Ces résultats peuvent notamment être mis en relation avec une augmentation de la pression aortique centrale, comme démontré dans l'étude *CAFE (Conduit Artery Functional End Point)*, dans laquelle, pour une même diminution de la pression artérielle périphérique, la pression artérielle aortique centrale était, quant à elle, 3 à 4 mm Hg plus élevée (respectivement diastolique et systolique) dans le groupe «atenolol ± hydrochlorothiazide» vs «amlodipine ± perindopril» [20].

Fréquence cardiaque de repos élevée: facteur de risque cardiovasculaire chez les patients âgés

Dans l'étude *Cardiovascular Study in the Elderly* [18] portant sur 1938 patients âgés (>65 ans), le risque relatif de mortalité cardiovasculaire ajusté pour 16 facteurs pronostiques était augmenté de 38% chez les hommes ayant une FCR >81 bpm et diminué de 18% chez les hommes ayant une FCR <64 bpm par rapport aux hommes appartenant au groupe intermédiaire (64 <FCR ≤80). Chez les femmes post-ménopausées, la FCR est aussi un facteur pronostique indépendant de mortalité cardiovasculaire [21]. Finalement, chez les sujets âgés (65–70 ans), la FCR est un facteur pronostique fort pour la probabilité de survie à 85 ans [22].

Fréquence cardiaque élevée: facteur de risque cardiovasculaire indépendant dans la population normale

La FCR élevée est également associée à la survie dans la population générale: plusieurs études ont été publiées sur le sujet, totalisant plus de 80 000 sujets sur un suivi moyen de 14 ans. Les deux études les plus connues sont l'étude *Framingham* et l'étude française *IPC* [3–5].

Mécanismes physiopathologiques

Fréquence cardiaque de repos et équilibre ischémique myocardique

La FCR agit sur les deux fléaux de la balance de l'ischémie (fig. 1). D'une part, elle contrôle les apports en oxygène. Par la compression extravasculaire des artères transmurales et sous-endocardiales pendant la systole, le flux coronarien n'est possible que pendant la phase diastolique. Une estimation du flux coronarien peut être effectuée par l'intégrale pression diastolique-temps (DPTI, [diastolic pressure time integrale]) qui reflète la pression de perfusion au cours du temps au niveau coronarien. Tout ce qui change cette intégrale

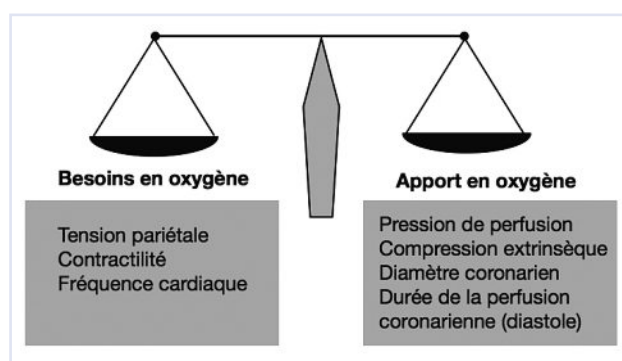


Figure 1

La fréquence cardiaque de repos (FCR) agit sur les deux fléaux de la balance de l'ischémie. D'une part, elle contrôle les apports en oxygène. D'autre part, la FCR régule la consommation d'oxygène du myocarde (lire texte pour détails).

DPTI changera aussi le flux coronarien. De ce fait, une diminution de la pression aortique diastolique, un ralentissement de la relaxation ventriculaire gauche, une augmentation de la fréquence cardiaque ou une augmentation de la pression télédiastolique sont toutes associées à une diminution de l'intégrale DPTI et à une diminution du flux coronarien.

D'autre part, la FCR régule la consommation d'oxygène du myocarde. La puissance est calculée par la quantité de travail par unité de temps. A travail cardiaque égal, une augmentation de la fréquence cardiaque induit une augmentation de la puissance cardiaque et, de ce fait, de la consommation énergétique (dont l'oxygène).

Le rôle de la FCR dans l'équilibre entre apport et besoin en oxygène est d'autant plus important que le cœur a une consommation de base en oxygène très élevée de l'ordre de 8 à 10 ml d'oxygène/min pour 100 g de myocarde et que c'est l'organe qui a la plus grande extraction d'oxygène (la différence artérioveineuse est d'environ 10 à 13 ml pour 100 ml de sang) [3–5].

Corrélativement, les bêtabloquants ou l'ivabradine réduisent les besoins en oxygène du myocarde et augmentent son approvisionnement en améliorant la perfusion sous-endocardique. De plus, les bêtabloquants augmentent le seuil de fibrillation ventriculaire des cochons ayant une ischémie myocardique. Ces effets bénéfiques disparaissent si les animaux sont électrostimulés à la FCR. Contrairement aux bêtabloquants, l'ivabradine respecte – via son effet exclusivement sur la baisse de la fréquence cardiaque – tous les autres paramètres cardiaques, car elle n'a pas d'effet sur la pression artérielle ni d'effet inotrope négatif.

Fréquence cardiaque de repos et insuffisance cardiaque

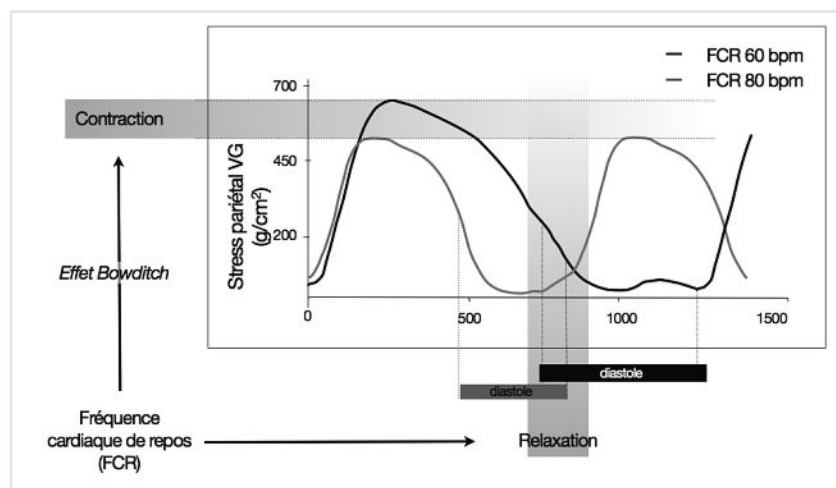
La FCR joue un rôle hémodynamique et pronostique important chez les patients avec insuffisance cardiaque. Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque aiguë, une augmentation de la FCR permet de stabiliser rapidement le débit cardiaque. Au contraire et en cas d'insuffisance cardiaque chronique, la FCR est un facteur clé de la relaxation du myocarde: une FCR basse améliore le remplissage télédiastolique tout comme la fonction diastolique. De plus, la FCR influence la contractilité. A l'état physiologique, une augmentation de la FCR est associée à une augmentation de la force contractile du muscle cardiaque (phénomène de *Henry Pickering Bowditch*). En cas d'insuffisance cardiaque par contre, ce phénomène est inverse: plus la FCR est élevée, moins bonne est la contraction («negative staircase») (fig. 2) [23].

En adéquation avec ce phénomène, un traitement bradycardisant améliore la fonction ventriculaire gauche chez ces patients.

En résumé, une baisse de la FCR chez l'insuffisant cardiaque chronique est associée à une amélioration de

Figure 2

La fréquence cardiaque de repos (FCR) et l'insuffisance cardiaque. Illustration du stress pariétal lors d'un cycle contraction (systole)-relaxation (diastole) selon la FCR chez un patient avec insuffisance cardiaque. Une augmentation de la FCR est associée à une diminution de la fonction contractile (phénomène de Henry Pickering Bowditch) et à une diminution de la durée diastolique (lire texte pour détails).



la relaxation, du remplissage (fonction diastolique), de la contractilité (fonction systolique) myocardique et de la perfusion myocardique.

Effets oxydatifs, athérogenèse et apoptose

Une augmentation de la FCR a des conséquences cellulaires et intracellulaires délétères. Elle est, par exemple, associée à une augmentation du stress oxydatif qui stimule alors, via l'activation des cascades métaboliques, l'apoptose et l'athérogenèse. Yamamoto et al. ont décrit qu'une augmentation de la fréquence de stimulation auriculaire de 10 à 20% stimulait l'activité des NADPH oxydases, augmentait la production d'anion superoxyde et conduisait à l'activation des MAP kinases («mitogene activated protein kinases») [24]. Manuck et al. ont trouvé qu'une élévation de la fréquence cardiaque induite par un stress psychique induisait une augmentation de 80% de l'athérosclérose coronaire et aortique après 22 mois [25]. Chez l'homme, les études angiographiques ont montré qu'une augmentation de la fréquence cardiaque de repos était associée à une augmentation du risque de rupture de plaques [26]. À l'opposé, un traitement chronotrope négatif diminue le stress oxydatif vasculaire et améliore la fonction endothéliale. Custodis et al. ont démontré que chez des souris susceptibles d'athéromatose (Apo E knockout), une diminution de 13% de la FCR par administration d'ivabradine diminuait de manière importante le stress oxydatif au niveau de la paroi vasculaire, améliorait la fonction endothéliale et diminuait significativement la progression de l'athérosclérose (40–70%) [27].

Finalement, des études proposent une augmentation de la FCR associée à un raccourcissement des télomères chromosomiques, un marqueur de vieillissement. Ceci corrobore des études plus anciennes, qui suggéraient que l'abaissement pharmacologique de la FCR pourrait prolonger la vie [28].

Réduction de la fréquence cardiaque de repos dans la pratique clinique

Population générale

Tout comme la mesure de la pression artérielle, des guidelines ont été élaborées pour la mesure de la fréquence cardiaque en pratique clinique [29].

Le patient doit être assis depuis au moins 5 minutes dans une pièce calme et à température confortable. La fréquence cardiaque doit être mesurée sur une période de 30 secondes par la palpation d'un pouls central. Au moins deux mesures doivent être entreprises dans une position assise. Si la mesure de la fréquence cardiaque est associée à une prise de la pression artérielle, une mesure de la fréquence cardiaque doit être faite après chaque mesure de pression.

Chez les patients ayant une FCR >70 bpm, une origine secondaire doit être exclue. Parmi les causes possibles, on trouvera parfois une hypoxémie pulmonaire, une anémie, un alcoolisme, un état inflammatoire ou infectieux, une hyperthyroïdie, un état anxiodépressif, des médicaments déjà prescrits (hydralazine, hormone thyroïdienne, catécholamines, aminophylline, etc.) ou la prise de toxiques (caféine, nicotine, amphétamine ou cocaïne).

Les données sur l'efficacité de la baisse pharmacologique de la FCR sur la mortalité dans la population générale (prévention primaire) ne sont pas disponibles (et ne le seront probablement jamais). L'exercice physique, par contre, améliore le pronostic dans la population générale. L'effet favorable de l'exercice physique est particulièrement important chez les personnes à haut risque, par exemple les diabétiques, les patients avec dysfonction cardiaque ou ceux avec un syndrome métabolique.

À ce propos, il est intéressant de noter que la pratique d'une activité physique régulière du type «escalier plutôt qu'ascenseur» a récemment démontré un effet favorable sur la FCR dans une population saine (*Geneva Stairs Study*) après 3 mois d'utilisation d'escaliers [30].

De ce fait, la société Européenne de cardiologie [31] recommande un changement des habitudes de vie comme prévention primaire d'une FCR augmentée:

- pratiquer régulièrement une activité physique,
- éviter les situations de stress psychologique,
- diminuer l'exposition à des substances stimulantes.

Figure 3

Le traitement par Ivabradine diminue le risque d'infarctus du myocarde chez des patients avec angine de poitrine et dysfonction ventriculaire gauche. L'étude Beautiful [39, 40] a inclus des patients avec maladie coronarienne avérée, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40% et une fréquence cardiaque au repos supérieure à 60 bpm. Ce graphique montre l'analyse du sous-groupe de patients présentant une angine de poitrine.

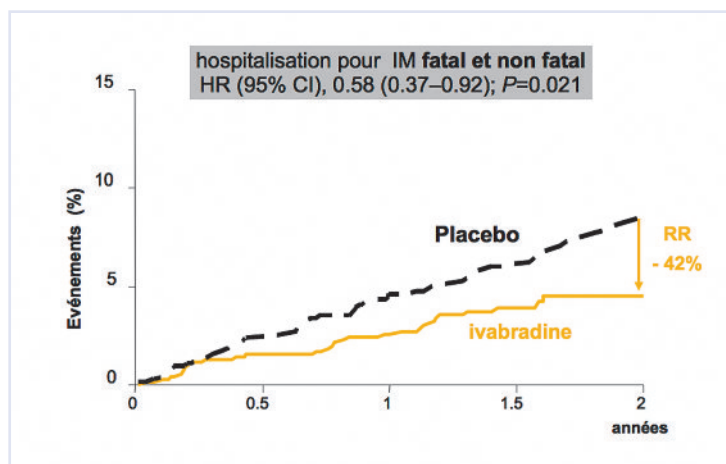
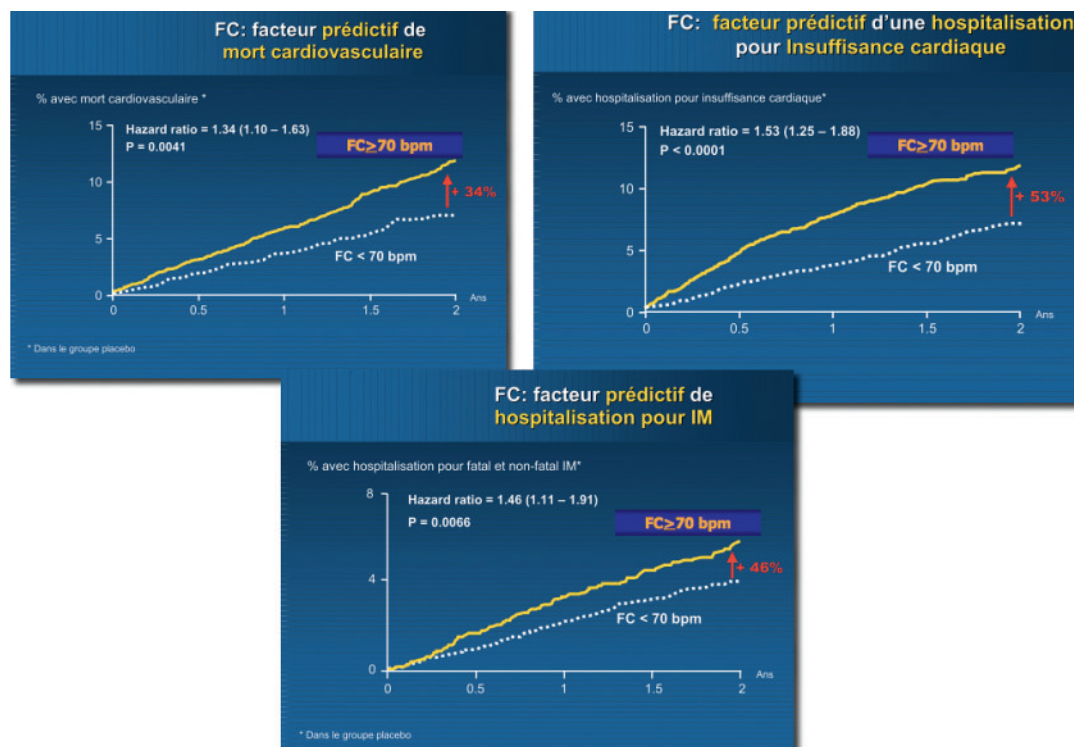


Figure 4

Valeur prédictive de la fréquence cardiaque de repos chez des patients avec maladie coronarienne et dysfonction ventriculaire gauche. Événement cardiovasculaire dans le groupe placebo de l'étude Beautiful [39, 40].



Patients avec angine de poitrine

Le but de la baisse de la FCR dans la population de patients ayant une angine de poitrine stable sans insuffisance cardiaque est avant tout une diminution des symptômes anginaux et une amélioration de la qualité de vie.

La pierre angulaire du traitement de l'angine de poitrine est selon les guidelines américaines un traitement médicamenteux optimal associant les nitrés aux médicaments bradycardisants (bêtabloquants, ivabradine) avec comme but une FCR de 55 à 60 bpm [32]. L'impact de ces traitements sur le pronostic vital a été démontré uniquement chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde [33–38].

Une analyse rétrospective de l'étude BEAUTIFUL [39] (morBidity-mortality EvAIUaTION of the IF inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction) a démontré chez les patients angineux avec dysfonction ventriculaire gauche, qu'une baisse de la FCR (de 71 à 64 bpm) obtenue avec un nouveau médicament bradycardisant, l'ivabradine: inhibiteur sélectif du courant pacemaker If, permettait de diminuer le critère primaire composé de la mortalité cardiovasculaire, de l'hospitalisation pour infarctus du myocarde ou insuffisance cardiaque de 24%, ainsi que l'hospitalisation pour infarctus du myocarde de 42% (fig. 3).

Patients avec insuffisance cardiaque congestive

En plus de la diminution des symptômes, la baisse de la FCR (<70 bpm) a un impact pronostique démontré chez les patients avec insuffisance cardiaque congestive.

Patients coronariens à risque

L'étude BEAUTIFUL [40] a démontré de façon prospective chez les patients coronariens avec dysfonction ventriculaire gauche, qu'une fréquence cardiaque de repos supérieure à 70 bpm se traduisait, après une durée médiane de suivi de 19 mois, par un risque cardiovasculaire significativement augmenté: (fig. 4)

- Mortalité cardiovasculaire de 34% ($p = 0,004$)
- Recours à la revascularisation coronaire de 38% ($p = 0,04$)
- Risque d'infarctus du myocarde fatal ou non de 46% ($p = 0,007$)
- Hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 53% ($p = 0,0001$)

Dans le sous-groupe prédéfini des patients ayant une FCR >70 bpm, l'ivabradine a permis de baisser la FCR en-dessous de 70 bpm (passant de 79 à 66 bpm), ce qui s'est traduit par une diminution significative des événements coronariens de 22%, du recours à la revascularisation de 30% et du risque d'infarctus de 36%.

Les patients avec FCR >70 bpm représentaient 49% de l'ensemble des 10 917 patients randomisés dans l'étude BEAUTIFUL, bien que 87% d'entre eux étaient déjà traités par un bêtabloquant.

Ces chiffres corroborent les données épidémiologiques de l'European Heart Survey [41], faite chez plus de 3000 patients coronariens symptomatiques, et qui montre que la FCR moyenne est supérieure à 70 bpm chez près de 50% des patients, bien que beaucoup aient reçu un bêtabloquant. Un tel ratio est également confirmé en Suisse selon une étude récente à paraître (REALITY), étude épidémiologique transversale effectuée chez 33 cardiologues suisses praticiens. Cette étude a montré que 44% des patients suivis (dont 75% sous bêtabloquant) avaient une FCR >70 bpm.

Patients hypertendus

Une FCR élevée a été clairement associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire dans cette population. Néanmoins – et comme illustré par la méta-analyse récente de Bangalore et collègues [19] – l'utilisation préférentielle de bêtabloquant (principalement aténolol) comme agent antihypertenseur peut être associée à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires et de la mortalité chez les patients hypertendus («The Beta-Blocker–Hypertension Paradox»). Ces résultats sont spécifiques aux bêtabloqueurs et peuvent notamment être mis en relation avec une augmentation de la pression aortique centrale par rapport aux traitements vasodilatateurs et/ou diurétiques. Chez les patients hypertendus, nous proposons ces agents comme première ligne thérapeutique et en parallèle aux changements des habitudes de vie, et déconseillons les agents bêtabloqueurs en première intention.

Conclusion

Il est bien connu que la FCR joue un rôle majeur dans l'équilibre entre apport et besoin en oxygène du myocarde, et de ce fait peut contribuer à l'ischémie coronaire et ses conséquences.

Les guidelines internationales recommandent ainsi une valeur cible de la fréquence cardiaque de repos de 55 à 60 bpm chez les coronariens symptomatiques en vue de diminuer leurs symptômes angineux et d'améliorer leur qualité de vie.

D'après les données actuellement disponibles, la FCR est passée du statut de marqueur à celui de facteur de risque cardiovasculaire indépendant, que ce soit chez les patients coronariens, les patients diabétiques, les patients hypertendus et finalement dans la population générale.

Une baisse de la FCR, que ce soit par une meilleure hygiène de vie, une activité physique, une diminution des situations de stress ou par l'absorption de substances stimulantes et si nécessaire par un traitement pharmacologique (bêtabloquant, ivabradine ou antagonistes calciques bradycardisants) en-dessous du seuil de 70 bpm, est bénéfique en terme de pronostic cardiovasculaire chez les patients coronariens à risque.

Cela souligne la nécessité de prendre en charge la fréquence cardiaque et de la considérer comme un facteur de risque à part entière, tout comme la pression artérielle, le taux de cholestérol ou la glycémie.

Références

- 1 Andrews TC, et al. Sunsets of Ambulatory Myocardial Ischemia Based on heart Rate Activity: Circadian Distribution and Response to Anti-Ischemic Medication. *Circulation*. 1993;88:92–100.
- 2 Meyer K, Simmet A, Junker C. Acute myocardial infarction and associated deaths in Switzerland – an approach to estimating incidence. *Kardiovaskuläre Medizin*. 2007;10:279–84.
- 3 Cook S, Togni M, Schaub MC, et al. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J*. 2006;27(20):2387–93.
- 4 Cook S, Hess OM. Resting heart rate and cardiovascular events: time for a new crusade? *Eur Heart J*. 2010;31(5):517–9.
- 5 Cook S, Hess OM. Fréquence cardiaque élevée comme facteur de risque cardiovasculaire: que dit l'évidence? *Cardiovasc Med*. 2007;7(6): 202–8.
- 6 Disegni E, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, et al. The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. Secondary Prevention Streptococcal Israeli Nifedipine Trial. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(10):1197–205.
- 7 Copie X, Hnatkova K, Staunton A, et al. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(2):270–6.
- 8 Hathaway WR, Peterson ED, Wagner GS, et al. Prognostic significance of the initial electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries. *JAMA*. 1998;279(5):387–91.
- 9 Zuanetti G, Mantini L, Hernandez-Bernal F, et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from GISSI-2 study. *Eur Heart J Suppl*. 1998;19(Suppl F):F19–F26.
- 10 Mauss O, Klingenhoben 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(2):106–12.

- 11 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(10):967–74.
- 12 Linnemann B, Janka HU. Prolonged QTc interval and elevated heart rate identify the type 2 diabetic patient at high risk for cardiovascular death. The Bremen Diabetes Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003;111(4):215–22.
- 13 Cardoso CR, Salles GF, Deccache W. Prognostic value of QT interval parameters in type 2 diabetes mellitus: results of a long-term follow-up prospective study. *J Diabetes Complications*. 2003;17(4):169–78.
- 14 Stettler C, Allemann S, Egger M, et al. Efficacy of drug eluting stents in patients with and without diabetes mellitus: indirect comparison of controlled trials. *Heart*. 2006;92(5):650–7.
- 15 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.
- 16 Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, et al. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension*. 1999;33(1):44–52.
- 17 Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, et al. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension*. 2001;37(5):1256–61.
- 18 Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High Heart Rate: A Risk Factor for Cardiovascular Death in Elderly Men. *Arch Intern Med*. 1999;159(6):585–92.
- 19 Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of Beta-Blocker-Induced Heart Rate Lowering and Cardioprotection in Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1482–9.
- 20 Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113:1213–25.
- 21 Hsia J, Larson JC, Ockene JK, et al. Resting heart rate as a low tech predictor of coronary events in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2009;338(feb03_2):b219.
- 22 Benetos A, Thomas F, Bean K, et al. Resting heart rate in older people: a predictor of survival to age 85. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(2):284–5.
- 23 Schillinger W, Lehnart SE, Prestle J, et al. Influence of SR Ca(2+)-AT-Pase and Na(+)-Ca(2+)-exchanger on the force-frequency relation. *Basic Res Cardiol*. 1998;93(Suppl 1):38–45.
- 24 Yamamoto E, Lai ZF, Yamashita T, et al. Enhancement of cardiac oxidative stress by tachycardia and its critical role in cardiac hypertrophy and fibrosis. *J Hypertens*. 2006;24(10):2057–69.
- 25 Manuck SB, Kaplan JR, Clarkson TB. Behaviorally induced heart rate reactivity and atherosclerosis in cynomolgus monkeys. *Psychosom Med*. 1983;45(2):95–108.
- 26 Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation*. 2001;104(13):1477–82.
- 27 Custodis F, Baumhake M, Schlimmer N, et al. Heart Rate Reduction by Ivabradine Reduces Oxidative Stress, Improves Endothelial Function, and Prevents Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Circulation*. 2008;117(18):2377–87.
- 28 Coburn AF, Grey RM, Rivera SM. Observations on the relation of heart rate, life span, weight and mineralization in the digoxin-treated A-J mouse. *Johns Hopkins Med J*. 1971;128(4):169–93.
- 29 Palatini P, Benetos A, Grassi G, et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens*. 2006;24(4):603–10.
- 30 Meyer P, Kayser B, Kossovsky M, et al. Stairs instead of elevators at work: Cardioprotective effects of prognostic intervention. *Eur J Cardiovasc Prev. & Rehab*. 2010: in press.
- 31 Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(Suppl 2):S1–113.
- 32 Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina – Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107(1):149–58.
- 33 The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9–13.
- 34 Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001–7.
- 35 Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, 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(10):1295–302.
- 36 Packer M, Bristow MR, Cohn JN, 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(21):1349–55.
- 37 Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1651–8.
- 38 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(10):1428–33.
- 39 Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J*. 2009;30:2337–45.
- 40 Fox K, Ford I, Steg G, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9641):807–16.
- 41 Daly CA, Clemens F, Sendon JL, et al. The initial management of stable angina in Europe, from the Euro Heart Survey: a description of pharmacological management and revascularization strategies initiated within the first month of presentation to a cardiologist in the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J*. 2005;26:1011–22.