



ЯКОВЛЕВА
Лариса Николаевна
доктор медицинских наук,
профессор кафедры
кардиологии и функциональной
диагностики Харьковской
медицинской академии
последипломного образования

Симпатический овердрайв и внезапная кардиальная смерть. Возможности бета-блокаторов с акцентом на бисопролол

Резюме

В Рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению желудочковых нарушений ритма и профилактике внезапной кардиальной смерти (2015) выделено более 20 факторов риска внезапной смерти, среди них 3 обусловлены симпатическим овердрайвом (симпатической гиперактивацией): увеличение частоты сердечных сокращений в покое, снижение вариабельности сердечного ритма (стандартное отклонение интервалов RR менее 40–50 мс в сут.), удлинение и увеличение дисперсии интервала QT более 85–100 мс.

Бета-блокаторы – единственные препараты, которые воздействуют на все звенья патогенеза внезапной кардиальной смерти. Поэтому они выступают как препараты первой линии (IA) как в вышеупомянутых Рекомендациях, так и в Рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016) в качестве первоочередного компонента комбинированной терапии симптоматической хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Как свидетельствуют результаты клинических исследований хронической сердечной недостаточности, бета-блокаторы эффективно снижают риск внезапной кардиальной смерти. Лидером среди них является бисопролол: в исследовании CIBIS II он уменьшил риск внезапной смерти на 44 %, а в исследовании CIBIS-III – на 46 %.

Ключевые слова: симпатический овердрайв, частота сердечных сокращений, внезапная кардиальная смерть, бета-блокаторы, бисопролол

В структуре всей сердечно-сосудистой смертности внезапная кардиальная смерть (ВКС) составляет 25 %, то есть 4,3 млн в год на 17 млн сердечно-сосудистых смертей в мире. Внезапная смерть – это более широкое понятие, потому что внезапно можно умереть не только от сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ). В Украине на данный момент нет собственных статистических данных, поэтому проведен анализ зарубежных регистров. В Европе насчитывается от 1100 до 9000, в США – от 800 до 6200 ВКС в год. Причем ее риск выше у мужчин и увеличивается с возрастом [1].

Впервые случай внезапной смерти был официально описан в 490 году до н. э. у Фидипида – здорового мужчины, атлета, который пробежал 42 км 195 м от Марафона до Афин [2]. Очевидно, у него были для этого какие-то предпосылки, то есть был некий субстрат. Фидипид был атлетом – значит, наверняка, у него была гипертрофия миокарда. Что еще могло послужить причиной внезапной смерти? Безусловно, тахисистолия, которая сама по себе является допол-

нительным фактором риска смерти, в том числе внезапной. Возможно, были и какие-то другие составляющие: спортсмен долго бежал и, скорее всего, был обезвожен – значит у него могли быть электролитные нарушения. Это мы можем предположить с позиции современных знаний о патогенезе ВКС.

На самом деле человечество поняло, почему человек может умереть внезапно, когда стали понятны **электрофизиологические условия развития ВКС** [1]. К ним относятся:

- **механическая дисфункция** (растяжение волокон со структурным и электрическим ремоделированием камер сердца, а также гипертрофия отдельных кардиомиоцитов, например, как при гипертрофической кардиомиопатии);
- **наличие электрически неомогенного миокарда – рубцовой ткани или другого поражения миокарда:**
 - воспаления;
 - ишемии (у пациентов с ишемической болезнью сердца

(ИБС) соседствуют рубцовая ткань и ишемизированный гибернированный миокард);

- ишемических синдромов.

Это будет приводить к:

- неравномерности и неполноте реполяризации в различных фрагментах миокарда;
- дисперсии рефрактерности;
- нарушению функции ионных каналов (врожденному или приобретенному (вследствие того же повреждения при ишемии));
- замедлению проводимости.

Патогенез ВКС можно изобразить в виде треугольника, предложенного Ph. Coumel (рис. 1). Он включает три главных звена [3]:

- **наличие уязвимого миокарда** (гипертрофированного, ишемизированного миокарда, ранее реанимированного сердца вследствие сердечной недостаточности (СН) с наличием фрагментов миокарда с различными физиологическими свойствами: разной возбудимостью, проводимостью и, соответственно, – ЭКГ);
- **действие триггеров** (для реализации механизма ВКС нужно наличие **симпатического овердрайва** (гиперактивации симпатической нервной системы (СНС)), и, как следствие, – **тахисистолии или желудочковой экстрасистолии**);
- **влияние модуляторов** – это снижение порога фибрилляции желудочков (ФЖ) вследствие **дисфункции вегетативной нервной системы**: повышения тонуса СНС и снижения тонуса парасимпатической нервной системы (ПНС) в структурах головного мозга (чем выше тонус симпатикуса, тем ниже порог ФЖ, тем меньшей силы экстрасистола или сама тахисистолия при наличии электрически нестабильного миокарда может реализовать риски).

Проспективное исследование 7079 мужчин в возрасте 42–53 лет, за которыми наблюдали в среднем на протяжении 23 лет, показало, что не только относительный риск сердечно-сосудистой смерти, но и **риск внезапной смерти увеличивается в 3,8 раза, как только частота сердечных сокращений (ЧСС) превышает 75 уд./мин** [4]. (рис. 2).

В Рекомендациях **Европейского общества кардиологов** (European Society of Cardiology; **далее – Рекомендации ESC по лечению желудочковых нарушений ритма (ЖНР) и профилактике ВКС (2015)** выделено более **20 факторов риска ВКС**. Среди них три обусловлены **симпатическим овердрайвом** (симпатической гиперактивацией) [1]:

- увеличение ЧСС в покое;
- снижение вариабельности сердечного ритма (BCP) – стандартное отклонение интервалов RR менее 40–50 мс в сут.;
- удлинение и увеличение дисперсии интервала QT более 85–100 мс (свидетельство электрической неомогенности миокарда, увеличения неоднородности реполяризации и склонности к ФЖ). Ярким выраженным примером гиперактивации симпатoadренальной системы являются последствия феохромоцитомного криза, когда после «удара катехоламинов» сразу развивается гипокалиемия и, как следствие, – удлинение интервала QT, а также, что немаловажно, увеличение дисперсии интервала QT.

К **предикторам ВКС**, связанным с клиническими проявлениями **ишемической болезни сердца (ИБС)**, относят [1]:

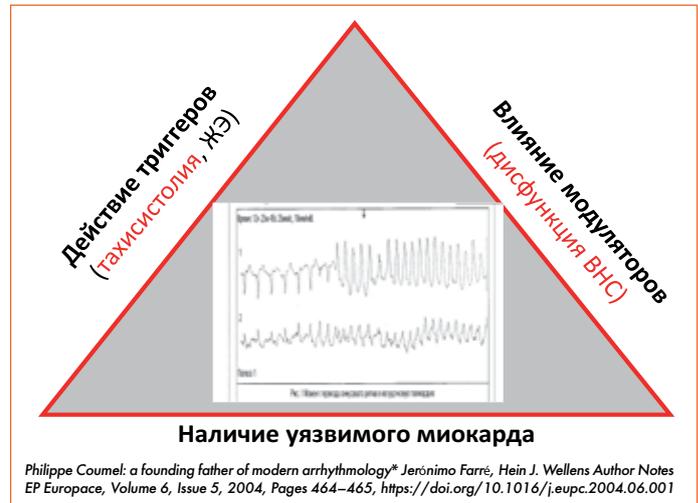


Рис. 1. «Треугольник» Ph. Coumel

- острый коронарный синдром (ОКС) и ИМ;
- площадь ишемии миокарда >10 % и такие связанные с ней состояния, как гибернированный, или «оглушенный», миокард;
- фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ниже 40 % и III–IV функциональный класс (ФК) хронической СН (ХСН) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association Functional Classification; NYHA);
- синкопальные состояния в анамнезе;
- желудочковые нарушения ритма (желудочковая тахикардия, ранние желудочковые экстрасистолии (ЖЭ), прогрессирование желудочковой экстрасистолии, ЖЭ II класса по B. Lowp – более 30 экстрасистол в течение часа) (табл. 1). Следует отметить, что ЖЭ II класса могут не быть жизнеугрожающими и, соответственно, не требуют назначения антиаритмической терапии у пациентов с отсутствием факторов сердечно-сосудистого риска: нормальной ФВ ЛЖ, отсутствием рубцовых изменений на ЭКГ, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и девиации сегмента ST. При наличии у больного нескольких факторов риска и жизнеугрожающей аритмии (в том числе, вышеупомянутой ЖЭ II класса по B. Lowp) риск смерти в течение года возрастает до 50 %.

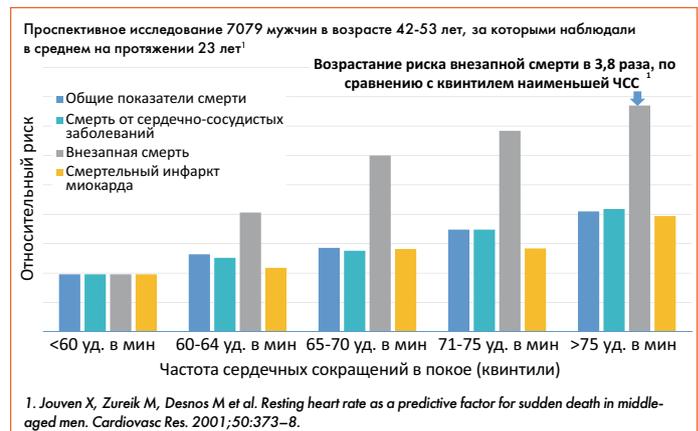


Рис. 2. Повышенная частота сердечных сокращений в покое увеличивает риск внезапной смерти у мужчин среднего возраста

В Рекомендациях ESC по лечению ЖНР и профилактике ВКС (2015) ББ определены, как препараты первого ряда (класс и уровень доказательности – IA) [1] (табл. 2).

Почему ББ? Потому что ББ – единственные препараты, которые воздействуют на все три звена патогенеза ВКС, предложенного Ph. Coumel, и тем самым способствуют профилактике ее возникновения. Они влияют на субстрат аритмии, оказывая [6–8]:

1) **антиишемическое действие:**

- снижение потребности миокарда в кислороде (снижение сократимости, ЧСС);
- удлинение диастолы и улучшение перфузии миокарда;
- снижение артериального давления (АД);

2) **улучшение хронотропной функции при ХСН:**

- контроль нейрогуморальных сдвигов;
- ограничение парадоксального снижения сердечного выброса при тахисистолии;
- увеличение коронарного перфузионного давления и улучшение перфузии миокарда;

3) **антиаритмическое действие**, которое реализуется через:

- замедление частоты синусового ритма;
- уменьшение спонтанной импульсации эктопических водителей ритма (**ограничение роли СНС в реализации триггерного механизма**, ингибирование риаинодиновых рецепторов и высвобождения Ca^{2+});
- замедление проведения и повышения рефрактерного периода AV-узла;
- предотвращение индуцируемой катехоламинами гипокалиемии (эффективны при синдроме удлиненного интервала QT (>45 с));
- **повышение порога ФЖ (только липофильные ББ (биспролол)**, проникая через гематоэнцефалический барьер, снижают тонус СНС, тем самым повышая тонус ПНС, и, таким образом, повышают порог ФЖ. Поэтому липофильные ББ

Таблица 1. Прогностическая значимость желудочковых нарушений ритма (J. T. Bigger, 1984 г.) [5]

Критерии	Не опасные	Потенциально опасные	Опасные
Риск ВКС	Очень низкий (<5 %)	Низкий или умеренный (5–15 %)	Высокий (15–50 %)
ФВ ЛЖ	Нормальная	30–50 %	Менее 30 %
Рубцовые изменения, ГЛЖ, девиация сегмента ST	Нет	Есть	Есть
Частота ЖЭ (класс по B. Lown)**	I–II	II–III	II–III
Парные ЖЭ или пробежки ЖТ	Нет	Есть	Есть
Устойчивая ЖТ	Нет	Нет	Есть

Примечания: 1. ВКС – внезапная кардиальная смерть; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ЖЭ – желудочковые экстрасистолы; ЖТ – желудочковая тахикардия.
2. *Частота ЖЭ (класс по B. Lown):

I – единичные ЖЭ (менее 30/час);
II – частые мономорфные ЖЭ (более 30/час);
III – полиморфные ЖЭ;
IVa – парные ЖЭ;
IVb – пробежки ЖТ;
U – ранние (R на T) ЖЭ.

Таблица 2. Бета-блокаторы – препараты первой линии в лечении желудочковых нарушений ритма и профилактике внезапной кардиальной смерти (Рекомендации ESC, 2015)

Показания	Класс	Уровень доказательств
Бета-адреноблокаторы	I	A
Амиодарон может применяться для устранения симптомов желудочковых аритмий у лиц, перенесших ИМ, но на смертность он не влияет	II b	B
Применение блокаторов натриевых каналов (класс IC) не рекомендовано для предотвращения ВКС у пациентов с ИБС, в том числе перенесших ИМ	III	B

(биспролол) – единственные препараты, которые **эффективны при лечении пируэтных желудочковых тахикардий**.

В мета-регрессивном анализе 17 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований ББ (n=14) или антагонистов кальция (n=3) у пациентов с ранее перенесенным ИМ было показано, что **снижение ЧСС на 10 уд./мин снижает относительный риск коронарной смерти на 30 %, риск внезапной смерти на 39 %**, а также риск смерти от всех причин на 20 %, в том числе в течение 1 года [9].

В таблице 3 представлены результаты клинических исследований различных ББ, которые упоминаются в **Рекомендациях ESC по диагностике и лечению острой и хронической СН (2016)** (далее – Рекомендации ESC по СН (2016)). Как видно из данных, приведенных в таблице 3, все ББ снижают относительный риск ВКС, и лидером среди них является биспролол: в исследовании **CIBIS II** он **уменьшил риск внезапной смерти на 44 %** [10].

Если говорить **об ингибиторах ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)**, то, несмотря на то, что они довольно хорошо себя зарекомендовали в снижении смертности от прогрессирования ХСН, данные мета-анализа рандомизированных исследований по влиянию на внезапную смерть довольно-таки скромные (**снижение риска ВКС всего на 9 %**) [11].

В соответствии с **Рекомендациями ESC по СН (2016)**, медикаментозную терапию пациентам с **симптоматической ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (II–IV класс по NYHA)** следует начинать с ББ, присоединяя к нему дополнительно ИАПФ, или наоборот – с ИАПФ, потом добавляя ББ (класс и уровень доказательности – IA) [12] (табл. 4). То есть необходимо титровать либо ИАПФ дополнительно к ББ, либо, наоборот, к ингибитору ИАПФ, титруя, добавить ББ. **Какую же стратегию лучше выбрать?**

Чтобы правильно выбрать стратегию терапии, очень важно понимать, что **на ранней стадии ХСН основная причина смерти больных – ВКС**. Это связано с тем, что самой частой причиной ХСН является перенесенный ИМ или ИБС. Иными словами, нестабильность миокарда как таковая (причина – **активация СНС в самом начале заболевания**) приводит к развитию аритмии, как следствие – к ВКС. Поэтому колоссальное количество больных не доживает до развернутой картины ХСН, то есть более тяжелой ее стадии – III, IV функционального класса по классификации NYHA. Как только пациенты пережили эти 2 года ранней стадии, риски смерти от ВКС и прогрессирования ХСН выравниваются. Риск внезапной смерти несколько снижается, однако все равно сохраняется высоким, а

Таблица 3. Бета-блокаторы эффективно снижают риск внезапной кардиальной смерти в клинических исследованиях хронической сердечной недостаточности*

Исследование	Препарат	Плацибо, %	Препарат с действующим веществом, %	САР ² , %	СОР ² , %
CIBIS II	Бисопролол	6,3	3,6	2,7	44
MERIT-HF	Метопролол	6,6	4,0	2,6	41
COPERNICUS	Карведилол	6,1	3,9	2,2	36
CAPRICORN	Карведилол	7,0	5,2	1,8	26
BEST	Буциндолол	15,0	13,4	1,6	12
SENIORS	Небиволол	6,6	4,1	2,5	38

Примечания: 1. САР – снижение абсолютного риска; СОР – снижение относительного риска;

2. * – Cardioprotection: the role of β -blocker therapy / В. М. Egan, J. Basile, R. J. Chilton [et al.] // J. Clin. Hypertens. – 2005. – No. 7. – P. 409–416.

вот вероятность умереть от прогрессирования ХСН возрастает. И действительно, пятилетняя выживаемость у этих больных не достигает даже 50 % (рис. 3).

В процессе развития ХСН СНС активируется раньше, чем ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), в то же время ББ более эффективно снижают концентрацию норадреналина, нежели ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Кроме того, ББ способны также снижать активность РААС. ИАПФ, в свою очередь, более эффективно снижают концентрацию ангиотензина II (А II) у больных ХСН (которые уже получают терапию ББ, последние положительно влияют на «ускользание» влияния ИАПФ на содержание АII).

Имеет ли значение очередность назначения ББ и ИАПФ? Ответ на этот вопрос позволило дать исследование CIBIS-III [13]. В исследовании приняли участие 1010 пациентов старше 65 лет с ХСН легкой и умеренной степеней тяжести (II или III ФК по NYHA) с ФВ

Таблица 4. Стратегия медикаментозной терапии пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (II–IV класс по NYHA) (Рекомендации ESC, 2016)*

Показания	Класс	Уровень доказательств
ИАПФ рекомендованы дополнительно к ББ симптоматическим пациентам с СН со сниженной ФВ ЛЖ с целью снижения риска госпитализации и смерти	I	A
ББ рекомендованы дополнительно к ИАПФ симптоматическим пациентам с СН со сниженной ФВ ЛЖ с целью снижения риска госпитализации и смерти	I	A
АМР рекомендованы пациентам с СН со сниженной ФВ ЛЖ, которые остаются с симптоматикой, несмотря на лечение ББ и ИАПФ, для снижения риска госпитализации и смерти	I	A

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ББ – бета-блокаторы; СН – сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

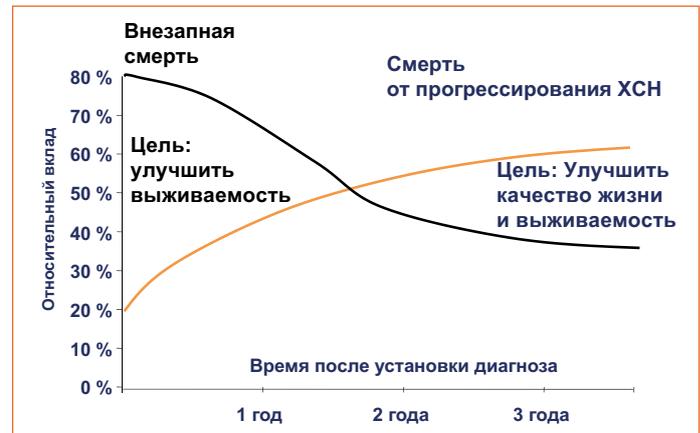


Рис. 3. Почему ранняя стадия хронической сердечной недостаточности критически важна?

ЛЖ менее 35 % и стабильным течением заболевания на протяжении более 7 дней (без клинически значимой задержки жидкости/коррекции диуретиками). Одна группа пациентов в течение первых 6 месяцев принимала бисопролол (Конкор), другая – эналаприл, затем все пациенты переводились на комбинированную терапию, которая проводилась в течение 18 месяцев (1 группа получала бисопролол первым + эналаприл, 2 группа – эналаприл первым + бисопролол).

Результаты исследования подтвердили гипотезу, что очередность назначения препаратов имеет значение. В группе пациентов, которые получали Конкор первым, уже через 6 месяцев отмечалось снижение относительного риска смерти на 28 % (рис. 4). Достоверность полученных результатов подтверждалась сохранением этой тенденции и спустя 18 месяцев при назначении комбинированной терапии (рис. 5). То есть пациенты, которые изначально получали Конкор первым, выживали лучше (отмечалось снижение риска смерти на 12 % даже в конце периода наблюдения). Более того, такая терапия положительно влияла на прогноз у пациентов разных возрастных групп, и даже у пациентов с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин и сахарным диабетом. И самое главное – **в группе пациентов, которые получали бисопролол первым, практически на 46% был снижен риск развития ВКС** (рис. 6).

Дополнительная информация. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.



Рис. 4. Выживаемость в конце монотерапии (CIBIS-III)

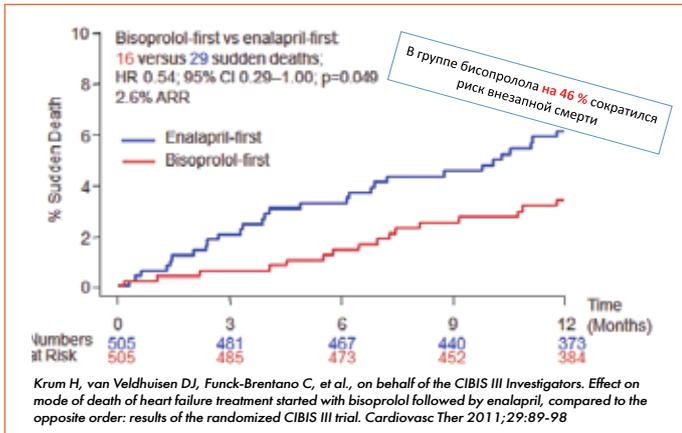


Рис. 6. Внезапная кардиальная смерть (CIBIS-III)

Список использованной литературы

1. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // Eur Heart J. – 2015. – No. 36 (41). – P. 2793–2867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316. Epub 2015 Aug 29.
2. Гаврилова Е. Внезапная смерть в спорте: причины, частота возникновения, профилактика // Наука в олимпийском спорте. – 2014. – № 4. – С. 36–41.
3. Jerónimo Farré Philippe Coumel: a founding father of modern arrhythmology / Jerónimo Farré, Hein J. Wellens // EP Europace. – 2004. – Vol. 6, Issue 5. – P. 464–465. DOI: 10.1016/j.eupc.2004.06.001.
4. Resting heart rate as a predictive factor for sudden death in middle-aged men / X. Jouven, M. Zureik, M. Desnos [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2001. – Vol. 50. – P. 373–378.
5. Bigger J. T. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death / J. T. Bigger // Am. J. Cardiol. – 1984. – Vol. 54. – P. 3D–8D.
6. Axsom K. Heart Rate in Coronary Artery Disease: Should We Lower It? / K. Axsom, S. Bangalore // Curr Treat Options Cardio Med. – 2013. – Vol. 15. – P. 118–128. DOI: 10.1007/s11936-012-0217-2

Резюме

Симпатичний овердрайв і раптова кардіальна смерть. Можливості бета-блокаторів з акцентом на бісопролол

Л. М. Яковлева

Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна

У Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів з лікування шлуночкових порушень ритму і профілактики раптової кардіальної смерті (2015) виділено понад 20 факторів ризику раптової смерті, серед них 3 зумовлені симпатичним овердрайвом (симпатичною гіперактивацією): збільшення частоти серцевих скорочень у спокої, зниження варіабельності серцевого ритму (стандартне відхилення інтервалів RR менше 40–50 мс на добу), подовження і збільшення дисперсії інтервалу QT більше 85–100 мс.

Бета-блокатори – єдині препарати, які впливають на всі ланки патогенезу раптової кардіальної смерті. Тому вони є препаратами першої лінії (IA) як у вищезгаданих Рекомендаціях, так і в Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування гострої і хронічної серцевої недостатності (2016) в якості першочергового компонента комбінованої терапії симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Як свідчать результати клінічних досліджень хронічної серцевої недостатності, бета-блокатори ефективно знижують ризик раптової кардіальної смерті. Лідером серед них є бісопролол: у дослідженні CIBIS II він зменшив ризик раптової смерті на 44 %, а в дослідженні CIBIS-III – на 46 %.

Ключові слова: симпатичний овердрайв, частота серцевих скорочень, раптова кардіальна смерть, бета-блокатори, бісопролол

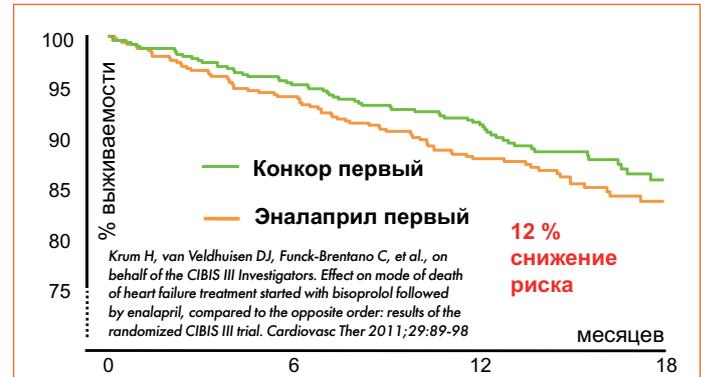


Рис. 5. Выживаемость в течение всего периода наблюдения (CIBIS-III)

7. Cruickshank J. M. The Modern Role of Beta-blockers in Cardiovascular Medicine / J. M. Cruickshank. – Shelton, CT : People's Medical Publishing House, USA, 2011. – URL: <https://trove.nla.gov.au/version/49035133>
8. ABC of heart failure. Pathophysiology / G. Jackson, C. R. Gibbs, M. K. Davies, G. Y. Lip // BMJ. – 2000. – Vol. 320 (7228). – P. 167–170. DOI: 10.1136/bmj.320.7228.167
9. 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 / M. Cucherat // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 3012–3019.
10. Cardioprotection: the role of β -blocker therapy / B. M. Egan, J. Basile, R. J. Chilton [et al.] // J. Clin. Hypertens. – 2005. – Vol. 7. – P. 409–416.
11. Garg R. for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure / R. Garg, S. Yusuf // JAMA. – 1995. – Vol. 273. – P. 1450–1456.
12. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37. – P. 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
13. Effect on mode of death of heart failure treatment started with bisoprolol followed by enalapril, compared to the opposite order: results of the randomized CIBIS III trial / H. Krum, D. J. van Veldhuisen, C. Funck-Brentano [et al.] on behalf of the CIBIS III Investigators // Cardiovasc. Ther. – 2011. – Vol. 29. – P. 89–98.

Summary

Sympathetic overdrive and sudden cardiac death. Beta-blocker's capabilities with a focus on bisoprolol

L. N. Yakovleva

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, Ukraine

The recommendations of the European Society of Cardiology for the treatment of ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death (2015) identified more than 20 risk factors for sudden death, 3 of them due to sympathetic overdrive (sympathetic hyperactivation): increased heart rate at rest, decreased heart rate variability (standard deviation of the RR intervals is less than 40–50 ms per day), the elongation and increase in the variance of the QT interval is more than 85–100 ms.

Beta-blockers are the only drugs that affect all parts of the pathogenesis of sudden cardiac death. Therefore, they act as first-line drugs (IA) both in the aforementioned Recommendations and in the Recommendations of the European Society of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure (2016) as a primary component of the combination therapy of symptomatic chronic heart failure with a reduced ejection fraction of the left ventricle.

According to the results of clinical trials of chronic heart failure, beta-blockers effectively reduce the risk of sudden cardiac death. Bisoprolol is the leader among them: in the CIBIS II study, it reduced the risk of sudden death by 44 %, and in the CIBIS-III study, by 46 %.

Key words: sympathetic overdrive, heart rate, sudden cardiac death, beta-blockers, bisoprolol

UA-NP-CONC-PUB-012020-003