

Estudio SHIFT

(Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial)

Un CAMBIO en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Sergio V. Perrone*

Resumen

A pesar de los progresos obtenidos en la terapéutica de la insuficiencia cardíaca, ésta continúa asociada a una elevada morbimortalidad. Diversos estudios vinculan la frecuencia cardíaca elevada al remodelamiento cardíaco y a una mayor morbimortalidad con mayor incidencia de eventos cardiovasculares. Pero, ¿constituye la frecuencia cardíaca un factor de riesgo independiente en pacientes con insuficiencia cardíaca?; reducir la frecuencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca ¿puede proveer un efecto beneficioso adicional sumado a la terapéutica recomendada con bloqueantes de los receptores beta?

El estudio SHIFT (*Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial*) permitió evaluar los efectos de ivabradina versus placebo en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca por disfunción ventricular izquierda con una frecuencia cardíaca basal > 70 latidos/minuto, en clase funcional II a IV de la *New York Heart Association*.

Este estudio demostró que el agregado de ivabradina en pacientes con baja fracción de eyección, frecuencia cardíaca ≥ 70 latidos/minuto y ritmo sinusal se asocia a una reducción significativa de la morbimortalidad.

El estudio *SHIFT* contribuyó a un CAMBIO en nuestra manera de ver la insuficiencia cardíaca al demostrarnos que tenemos algo más que la intervención sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona y sobre el eje adrenérgico que resulta altamente beneficioso para nuestros pacientes y para nuestro sistema de salud.

Insuf Card 2010;(Vol 5)3:132-136

Palabras clave: Estudio SHIFT - Ivabradina - Insuficiencia cardíaca - Disfunción ventricular izquierda - Frecuencia cardíaca

Summary

SHIFT trial (Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial) A SHIFT in the treatment of heart failure

Despite the progress made in the treatment of heart failure, it remains associated with high morbidity and mortality. Several studies link elevated heart rate to cardiac remodeling and increased morbidity and mortality with a higher incidence of cardiovascular events. But is the heart rate an independent risk factor in patients with heart failure? Does

* Insuficiencia Cardíaca, Hipertensión Pulmonar y Trasplante Cardíaco. Instituto FLENI. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.
Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento (IADT). Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.
Trasplante Pulmonar y Cardiopulmonar Sanatorio de la Trinidad Mitre. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.
Insuficiencia Cardíaca, Hipertensión Pulmonar y Trasplante Intratorácico. Hospital Italiano de Mendoza. Mendoza. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Sergio V. Perrone
Montañeses 2325. CP: 1428. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.
E-mail: svperrone@intermedia.com.ar
Tel.: (54-11) 5777-3200
Fax: (54-11) 5777-3209

Recibido: 02/09/2010
Aceptado: 14/09/2010

the reduction in heart rate in patients with heart failure may provide additional benefit added to the recommended therapeutic with beta receptor blockers?

The study SHIFT (Systolic Heart failure Treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial) allowed us to evaluate the effects of ivabradine versus placebo in patients with heart failure due to left ventricular dysfunction with a baseline heart rate > 70 beats/minute in functional class II to IV of the New York Heart Association.

This study showed that the addition of ivabradine in patients with low ejection fraction, heart rate ≥ 70 beats per minute and sinus rhythm is associated with a significant reduction in mortality.

SHIFT study contributed to a shift in the way we see the heart failure to show us that we have more than the intervention on the renin-angiotensin-aldosterone and the adrenergic system that is highly beneficial for our patients and our health system.

Keywords: Study SHIFT - Ivabradine - Heart failure - Left ventricular dysfunction - Heart rate

Resumo

Estudo SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial) Um CÂMBIO no tratamento da insuficiência cardíaca

Apesar dos progressos feitos no tratamento da insuficiência cardíaca, mantém-se associada à alta morbidade e mortalidade. Vários estudos ligam a frequência cardíaca elevada para o remodelamento cardíaco e aumento da morbidade e mortalidade com maior incidência de eventos cardiovasculares. Mas ¿é a frequência cardíaca um fator de risco independente em pacientes com insuficiência cardíaca? ¿Será que a redução da frequência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca pode proporcionar benefícios adicionado à terapêutica recomendada com bloqueadores do receptor beta?

O estudo SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial) permitiu avaliar os efeitos da ivabradina versus placebo em pacientes com insuficiência cardíaca devido à disfunção ventricular esquerda com uma frequência cardíaca basal > 70 batimentos/minuto em classe funcional II - IV da New York Heart Association. Este estudo mostrou que a adição de ivabradina em pacientes com baixa fração de ejeção, a frequência cardíaca ≥ 70 batimentos por minuto e ritmo sinusal é associada com uma redução significativa na mortalidade.

SHIFT estudo contribuiu para um CÂMBIO na maneira como vemos o funcionamento do coração para nos mostrar que temos mais do que a intervenção sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema adrenérgico que é altamente benéfico para os nossos pacientes e nosso sistema de saúde.

Palavras chave: Estudo SHIFT - Ivabradina - Insuficiência cardíaca - Disfunção ventricular esquerda - Frequência cardíaca

Introducción

A pesar de los progresos que hemos obtenido en la terapéutica de la insuficiencia cardíaca, esta patología continúa asociada a una elevada morbimortalidad. Se estima que cerca del 4 al 5% de la población padece insuficiencia cardíaca (sintomática o asintomática) y está claro que la incidencia de la misma aumenta muchísimo por encima de los 70 años de edad, llegando a una incidencia del 10 al 20% en pacientes entre 70 y 80 años de edad¹⁻⁷.

La insuficiencia cardíaca, con su alta tasa de readmisiones obliga a la creación de nuevas estrategias terapéuticas para mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes, evitando un creciente incremento en los gastos de salud⁸.

Muchos progresos se han realizado en los últimos 20 años en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. El advenimiento de los inhibidores de la enzima de conversión⁹, los antagonistas de la aldosterona^{10,11} y los bloqueantes de los receptores beta miocárdicos¹²⁻²⁰, mejoraron significati-

vamente el pronóstico de esta patología; pero aún queda mucho camino por recorrer.

A pesar de estos adelantos, la insuficiencia cardíaca representa cerca del 10 al 20% de las hospitalizaciones, y en general se considera que la mortalidad se encuentra en el orden del 50% a los 4 a 5 años del diagnóstico inicial, incrementando significativamente los costos de los sistemas de salud²¹⁻²³.

Diversos estudios vinculan la frecuencia cardíaca elevada al remodelamiento cardíaco y a una mayor morbimortalidad con mayor incidencia de eventos cardiovasculares²⁴⁻³¹.

Desde los trabajos realizados con amiodarona³², hasta los realizados con betabloqueantes¹²⁻²⁰, se observó una vinculación de la frecuencia cardíaca elevada con una mayor morbimortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca y se ha demostrado que al menos una parte del efecto beneficioso de estas drogas puede vincularse a la reducción de la frecuencia cardíaca. Asimismo, los efectos colaterales de estas medicaciones (amiodarona

y betabloqueantes) como fibrosis pulmonar, disfunción tiroidea, efecto inotrópico negativo, hipotensión arterial, disfunción eréctil, incremento de la disnea, son muchas veces la causa que impide llegar a la administración de las dosis recomendadas de estas medicaciones³³⁻⁴⁰.

También, debemos considerar que, a pesar de la administración de estas drogas, muchas veces, por una u otra causa, la frecuencia cardíaca suele estar por encima de los 70 latidos por minuto.

Pero, ¿constituye la frecuencia cardíaca un factor de riesgo independiente en pacientes con insuficiencia cardíaca?; reducir la frecuencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca ¿puede proveer un efecto beneficioso adicional sumado a la terapéutica recomendada con bloqueantes de los receptores beta?⁴¹.

Estudio SHIFT

Para evaluar el efecto de la frecuencia cardíaca en la morbimortalidad de pacientes portadores de insuficiencia cardíaca, se han revelado recientemente los resultados del estudio SHIFT (*Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial*) que permitió evaluar el efecto de ivabradina en estos pacientes cuando recibían la terapéutica convencionalmente aceptada⁴².

Más de 700 investigadores de todo el mundo distribuidos en 37 países seleccionaron 7106 pacientes (Figura 1) de los cuales: 6558 fueron enrolados y randomizados en el estudio, 3268 en el grupo ivabradina y 3290 en el grupo placebo. Veintisiete pacientes fueron excluidos en el grupo ivabradina y 26 en el grupo placebo, por lo cual 3241 pacientes del grupo ivabradina y 3264 del grupo placebo fueron analizados en este estudio (total: 6505 pacientes). Los pacientes fueron seguidos durante un período promedio de 22,9 meses.

Este estudio, randomizado, doble ciego, placebo controlado permitió evaluar los efectos de ivabradina versus placebo en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca por disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección ventricular izquierda ≤ 35%) con una frecuencia cardíaca

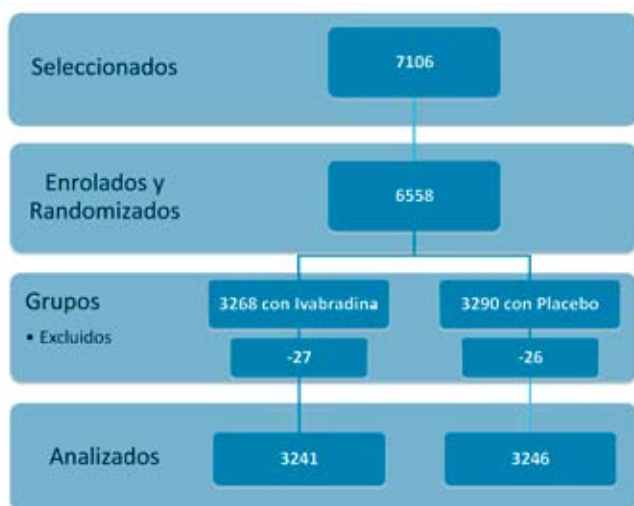


Figura 1. Estudio SHIFT: pacientes randomizados.

Tabla 1. Datos de los pacientes

	Grupo ivabradina n 3241	Grupo placebo n 3264
Edad (años)	60,7±11,2	60,1±11,5
Sexo (%)		
Masculino	76	77
Femenino	24	23
Duración de la IC (años)	3,5±4,2	3,5±4,2
Etiología (%)		
Isquémica	68	67
No isquémica	32	33
NYHA (%)		
CF II	49	49
CF III	50	50
CF IV	2	2
FEVI (%)	29	29
FC (l/min)	79,7±9,5	80,1±9,8
TAS (mm Hg)	122,0±16,1	121,4±15,9
TAD (mm Hg)	75,7±9,6	75,6±9,4
Antecedentes (%)		
HTA	67	66
IAM	56	56
Diabetes	30	31
ACV	7	9
FA	8	8
Tratamiento (%)		
Betabloqueantes	89	90
IECA	79	78
BRA	14	14
Diuréticos*	84	83
Antialdosterónicos	61	59
Digital	22	22
TRC	1	1
CDI	3	4

IC: insuficiencia cardíaca. NYHA: New York Heart Association. CF: clase funcional. FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda. FC: frecuencia cardíaca. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. HTA: hipertensión arterial. IAM: infarto agudo de miocardio. ACV: antecedentes de accidente cerebrovascular. FA: fibrilación auricular. IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina. BRA: bloqueantes de los receptores de angiotensina. TRC: resincronización cardíaca. CDI: cardiodesfibrilador implantable.
* Diuréticos exceptuando antialdosterónicos.

basal > 70 latidos/minuto, en clase funcional II a IV de la *New York Heart Association* (NYHA) (Tabla 1).

Los pacientes debían tener antecedentes de hospitalización por insuficiencia cardíaca descompensada en el año previo a su inclusión en el estudio, pero encontrarse estables en las últimas 4 semanas. El estudio no incluyó pacientes portadores de cardiopatías congénitas ni aquellos con patología valvular pasible de corrección. Los pacientes debían estar en ritmo sinusal al momento de su inclusión y medicados con la terapia óptima para la insuficiencia cardíaca en las últimas 4 semanas (Tablas 1 y 2).

El estudio demostró que el agregado de ivabradina a la terapia habitual de la insuficiencia cardíaca (incluyendo

Tabla 2. Terapia con betabloqueantes en el estudio SHIFT

	Grupo ivabradina n 3241		Grupo placebo n 3264	
	%	mg	%	mg
Carvedilol	46%	25,0±17,8	44%	25,0±17,7
Bisoprolol	25%	6,2±3,3	26%	6,2±3,4
Metoprolol succinato	14%	90,2±59,9	14%	89,5±60,0
Metoprolol tartrato	10%	66,8±47,4	11%	71,2±47,4
Nebivolol	3%	5,9±2,8	3%	5,9±3,0
Otro betabloqueante	2%		2%	
Pacientes con dosis óptima	26%		26%	
Pacientes con ≥ 50% de dosis óptima	56%		56%	

Tabla 3. Cocientes de riesgo del estudio SHIFT (ivabradina vs placebo)

Resultados	Ivabradina n 3241 (%)	Placebo n 3264 (%)	HR (95% CI)	p
Muerte CV u hospitalización por IC	24	29	0,82 (0,75-0,90)	<0,0001
Muerte por IC	3	5	0,74 (0,58-0,94)	0,014
Hospitalización por IC	16	21	0,74 (0,66-0,83)	<0,0001
Muerte CV, hospitalización por IC o admisión por IAM no fatal	25	30	0,82 (0,74-0,89)	<0,0001

CV: cardiovascular. IC: insuficiencia cardíaca. IAM: infarto agudo de miocardio.

dosis máxima tolerada de betabloqueantes -ver Tabla 2) redujo significativamente, en un 18% (Figura 2), el punto final combinado de mortalidad cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR=0,82; 95% CI: 0,75 - 0,9); p<0,0001); en un 9% (Figura 3) la mortalidad cardiovascular (HR=0,91; 95% CI: 0,80 - 1,03;

p=0,128) y en un 26% (Figura 4), la hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR=0,74; 95% CI: 0,66 - 0,83; p<0,0001) (Tabla 3).

El estudio fue presentado recientemente por los Dres. Michel Komajda y Karl Sedberg en el Congreso Europeo de Cardiología realizado en la ciudad de Estocolmo, Suecia entre los días 28 de Agosto y 1º de Septiembre y publicado en la revista *The Lancet online* el 29 de Agosto del corriente año.

Conclusiones

Las ventajas que ofrece la administración de ivabradina, se basan en la reducción de la frecuencia cardíaca, tanto en reposo como en esfuerzo, sin comprometer la hemodinamia (hipotensión arterial) ni la fuerza contráctil.

El presente estudio nos demuestra que la frecuencia cardíaca elevada es un factor de riesgo para pacientes portadores de insuficiencia cardíaca y que ivabradina se suma al efecto beneficioso obtenido con el advenimiento de los inhibidores de la enzima de conversión (1987), los antagonistas de la aldosterona (1999) y los betabloqueantes (2002) sin efectos indeseables de importancia y con muy buena tolerabilidad de la droga.

Un porcentaje elevado de pacientes portadores de insuficiencia cardíaca, en la práctica diaria, no llegan a recibir betabloqueantes por enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipotensión arterial, asma, descompensación cardíaca, mareos, bradicardia, fatiga, fenómeno de Raynaud o enfermedad arterial periférica, o aquellos que por diferentes razones (hipotensión, disnea, fatiga, mareos, bradicardia, etc.), no llegan a recibir las dosis recomendadas de betabloqueantes, pueden beneficiarse en forma significativa con el agregado de ivabradina a su terapéutica habitual.

El estudio SHIFT demostró que el agregado de ivabradina en aquellos pacientes con baja fracción de eyección, frecuencia cardíaca ≥ 70 latidos/minuto y ritmo sinusal se asocia a una reducción significativa de la morbimortalidad, constituyendo uno de los avances más importantes desde el advenimiento de los betabloqueantes en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

El estudio *SHIFT* contribuyó a un *CAMBIO* en nuestra manera de ver la insuficiencia cardíaca, al demostrarnos que tenemos algo más que la intervención sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona y sobre el eje adrenérgico

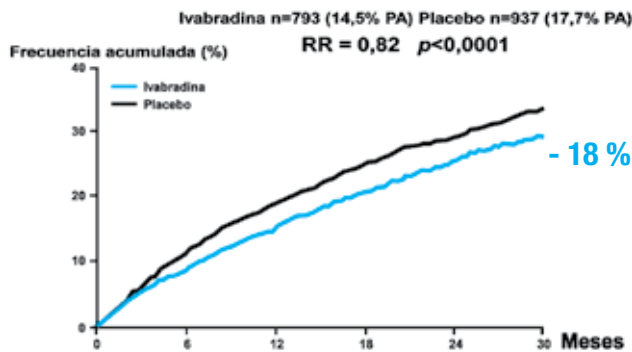


Figura 2. Punto final combinado de mortalidad cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

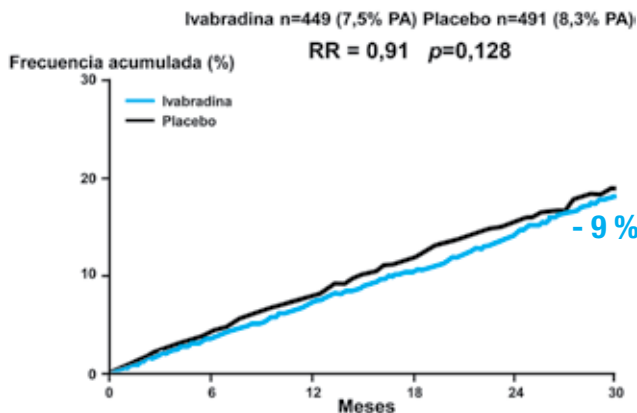


Figura 3. Estudio SHIFT: mortalidad cardiovascular.

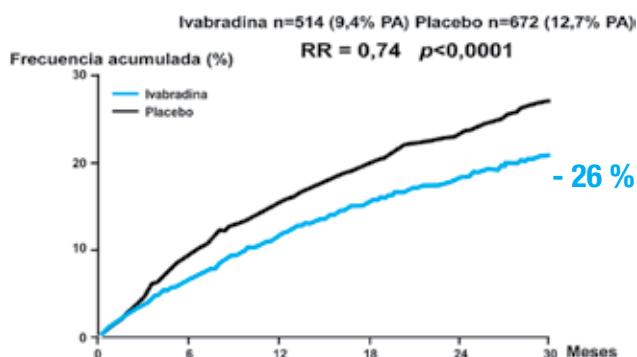


Figura 4. Estudio SHIFT: hospitalización por insuficiencia cardíaca.

que resulta altamente beneficioso para nuestros pacientes y para nuestro sistema de salud.

Referencias bibliográficas

1. Teng TH, Finn J, Hobbs M, Hung J. Heart failure: incidence, case fatality, and hospitalization rates in Western Australia between 1990 and 2005. *Circ Heart Fail* 2010;3:236-243.
2. Kalogeropoulos A, Psaty BM, Vasani RS, et al. Validation of the Health ABC Heart Failure Model for Incident Heart Failure Risk Prediction: The Cardiovascular Health Study. *Circ Heart Fail* 2010;3:495-502.
3. Cubillos-Garzon LA, Casas JP, Morillo CA, Bautista LE. Congestive heart failure in Latin America: the next epidemic. *Am Heart J* 2004;147:412-417.
4. Tseng CH. The age- and sex-specific incidence and medical expenses of heart failure hospitalization in 2005 in Taiwan: a study using data from the National Health Insurance. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:611-613.
5. Pazin-Filho A, Peitz P, Pianta T, et al. Heart failure disease management program experience in 4,545 heart failure admissions to a community hospital. *Am Heart J* 2009;158:459-466.
6. Neumann T, Biermann J, Erbel R, et al. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:269-275.
7. Ungureanu G, Alexa ID, Stoica O. Heart insufficiency in elderly. New dimensions of the problem. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2008;112:293-298.
8. Zuily S, Jourdain P, Decup D, et al. Impact of heart failure management unit on heart failure-related readmission rate and mortality. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103:90-96.
9. Swedberg K, Kjeksus J, Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J* 1999;20:136-139.
10. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
11. Pitt B, Williams G, Remme W, et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001;15:79-87.
12. Drummond GA, Squire IB. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II. *Lancet* 1999;353:1361.
13. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
14. Bristow MR. What type of beta-blocker should be used to treat chronic heart failure? *Circulation* 2000;102:484-486.
15. Bristow MR. beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000;101:558-569.
16. Bristow MR, Adams KF, Jr., Bauman JL, et al. The COMET trial. *Congest Heart Fail* 2005;11:39-47.
17. Bristow MR, Feldman AM, Adams KF, Jr., Goldstein S. Selective versus nonselective beta-blockade for heart failure therapy: are there lessons to be learned from the COMET trial? *J Card Fail* 2003;9:444-453.
18. Eichhorn EJ, Bristow MR. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:20-23.
19. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 2001;103:1428-1433.
20. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150:784-794.
21. Mejhert M, Persson H, Edner M, Kahan T. Epidemiology of heart failure in Sweden--a national survey. *Eur J Heart Fail* 2001;3:97-103.
22. Caldarola P, Cuonzo M, Troso F, Mazzone A, Doronzo F. Heart failure epidemiology in Apulia, Italy, from 2001-2006. *G Ital Cardiol (Rome)* 2009;10:135-139.
23. Dickstein K. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: application of natriuretic peptides. Reply. *Eur Heart J* 2008 Dec 24. Epub ahead of print.
24. Arias L. Ivabradina ¿Existe un efecto favorable en pacientes con insuficiencia cardíaca reduciendo la frecuencia cardíaca mediante un mecanismo diferente al bloqueo de los receptores beta? *Insuf Card* 2008;3:205-208.
25. Sze E, Moss AJ, McNitt S, et al. Risk Factors for Recurrent Heart Failure Events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010 Apr 29. Epub ahead of print.
26. Feldman D, Elton TS, Menachemi DM, Wexler RK. Heart rate control with adrenergic blockade: clinical outcomes in cardiovascular medicine. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:387-397.
27. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, Juolevi A, Dudina A, Graham IM. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J* 2010;159:612-619.e3.
28. Tardif JC. Heart rate as a treatable cardiovascular risk factor. *Br Med Bull* 2009;90:71-84.
29. Palatini P. Elevated heart rate: a "new" cardiovascular risk factor? *Prog Cardiovasc Dis* 2009;52:1-5.
30. Orso F, Baldasseroni S, Maggioni AP. Heart rate in coronary syndromes and heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;52:38-45.
31. Piskorz D, Citta L, Citta N, et al. Descenso espontáneo de la frecuencia cardíaca y regresión de la hipertrofia ventricular izquierda. *Insuf Card* 2009;4:44-49.
32. Nul DR, Doval HC, Grancelli HO, et al. Heart rate is a marker of amiodarone mortality reduction in severe heart failure. The GESICA-GEMA Investigators. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina-Grupo de Estudios Multicéntricos en Argentina. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1199-1205.
33. McKenna WJ, Harris L, Mulrow JP, Rowland E, Holt DW. Amiodarone dose titration: a method to minimize side effects during long term therapy. *Br J Clin Pract Suppl* 1986;44:121-131.
34. Latini R, Tognoni G, Maggioni AP, Cavalli A, Volpi A. Amiodarone and desethylamiodarone: plasma concentrations, therapeutic effects and side effects. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:209-210.
35. Harris L, McKenna WJ, Rowland E, Holt DW, Storey GC, Krikler DM. Side effects of long-term amiodarone therapy. *Circulation* 1983;67:45-51.
36. Raeder EA, Podrid PJ, Lown B. Side effects and complications of amiodarone therapy. *Am Heart J* 1985;109:975-983.
37. Heger JJ, Prystowsky EN, Zipes DP. Relationships between amiodarone dosage, drug concentrations, and adverse side effects. *Am Heart J* 1983;106:931-935.
38. Harris L, McKenna WJ, Rowland E, Krikler DM. Side effects and possible contraindications of amiodarone use. *Am Heart J* 1983;106:916-923.
39. Besterman EM. How disturbing are side effects of beta blockers. *Eur Heart J* 1983;4(Suppl D):143-145.
40. Formgren H. Broncho- and cardioselective beta-receptor active drugs in the treatment of asthmatic patients. Clinical studies of effects and side effects of terbutaline, practolol and metoprolol. *Scand J Respir Dis Suppl* 1977;97:1-37.
41. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). *Eur J Heart Fail* 2010;12:75-81.
42. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376(9744):875-885.