

Nuovo approccio terapeutico nell'angina stabile: inibizione selettiva e specifica dei canali I_f

Federico Lombardi

Cardiologia, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Ospedale San Paolo, Università degli Studi, Milano

Key words:

Beta-blockers;
Calcium antagonists;
Heart rate; Ischemic
cardiomyopathy;
Ischemic threshold;
Stable angina.

Several experimental and clinical observations support the pathophysiological concept that heart rate reduction represents one of the most important targets of anti-ischemic therapy. Ivabradine, a novel and specific blocker of I_f current, has been proven effective in reducing resting heart rate and effort-induced tachycardia in patients with preserved or reduced cardiac function. In several controlled clinical trials, the anti-ischemic and antianginal effects of ivabradine have been demonstrated superior to placebo and of similar extent to those induced by two reference drugs in stable angina management, namely atenolol and calcium channel blockers.

There is great expectation that new trials in patients with coronary artery disease or heart failure might contribute to elucidate the potential clinical efficacy of ivabradine that nowadays stands as one of the most promising drug in the management of patients with chronic angina.

(G Ital Cardiol 2006; 7 (Suppl 1-7): 29S-36S)

© 2006 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Federico Lombardi

Cardiologia
Dipartimento
di Medicina, Chirurgia
e Odontoiatria
Ospedale San Paolo
Università degli Studi
Via A. di Rudini, 8
20142 Milano
E-mail:
Federico.Lombardi@
unimi.it

Può apparire sorprendente che un parametro di facile rilevazione come la frequenza cardiaca, che rappresenta uno dei principali determinanti del consumo di ossigeno (Figura 1), si sia rivelato come uno dei più importanti fattori prognostici sia nella popolazione generale sia in pazienti affetti da varie patologie cardiovascolari¹⁻⁷. Una possibile interpretazione è che la frequenza cardiaca istantanea costituisce il più semplice indicatore non invasivo del controllo autonomo del nodo del seno e può essere, quindi, utilizzato per valutare l'efficacia di interventi farmacologici atti a contrastare gli effetti di un'attivazione adrenergica⁸⁻¹⁰.

La disponibilità clinica di una classe di farmaci in grado di interferire con la corrente responsabile della velocità di depolarizzazione diastolica e, quindi, della frequenza di scarica del pacemaker sinusale^{11,12}, apre delle nuove prospettive terapeutiche nel campo della cardiopatia ischemica che verranno brevemente discusse.

La frequenza cardiaca come target terapeutico

La frequenza cardiaca è uno dei principali determinanti del consumo di ossigeno e, soprattutto nell'anziano, della gettata sistolica¹³. Attraverso il controllo e la modulazione autonoma del nodo del seno, la frequenza cardiaca varia in maniera tale da

adeguare la gettata sistolica alle esigenze metaboliche dell'organismo. Tuttavia, l'incremento di flusso associato ad una tachicardia determina un aumento del consumo di ossigeno e una diminuzione del flusso coronarico subendocardico per la riduzione di durata della diastole. Il rapporto tra frequenza cardiaca e flusso miocardico massimale è descritto in maniera schematica nella Figura 2; in presenza di coronarie normali, il flusso coronarico subepicardico aumenta consensualmente all'aumentare del fabbisogno di ossigeno indotto dall'incremento di frequenza cardiaca. Il flusso miocardico subendocardico, invece, tende a diminuire anche in assenza di stenosi significative con l'aumentare della frequenza cardiaca, con la possibilità di determinare a frequenze molto elevate (> 200 b/min) un disequilibrio tra domanda e offerta. Quando invece sono presenti stenosi coronariche, il flusso subendocardico massimale si riduce precocemente raggiungendo un disequilibrio tra domanda e offerta e quindi un'ipoperfusione subendocardica anche per valori di frequenza cardiaca non particolarmente elevati.

Queste osservazioni spiegano perché una riduzione della frequenza cardiaca a riposo e del suo incremento in risposta allo sforzo rappresentino due dei principali meccanismi di azione antischemica dei betabloccanti¹³⁻¹⁵. A tale riguardo, va ricordato che l'entità di riduzione di frequenza cardiaca indotta dai betabloccanti è correlata alla riduzione

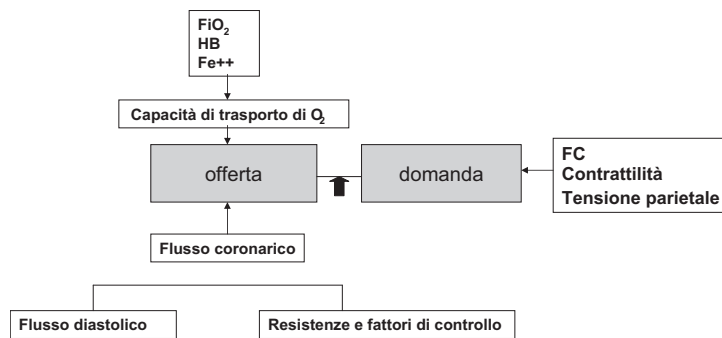


Figura 1. Rappresentazione schematica dei principali fattori che influenzano l'equilibrio tra apporto e consumo di ossigeno. Tra i fattori di controllo vanno inclusi la funzione endoteliale, l'autoregolazione del flusso coronarico, i fattori neuroumorali, il controllo metabolico e la forza di compressione miocentrica ed extravascolare. FC = frequenza cardiaca; Fe⁺⁺ = quantità di ferro disponibile; FiO₂ = frazione di ossigeno inspirato; HB = emoglobina. Da Kern¹³, modificata.

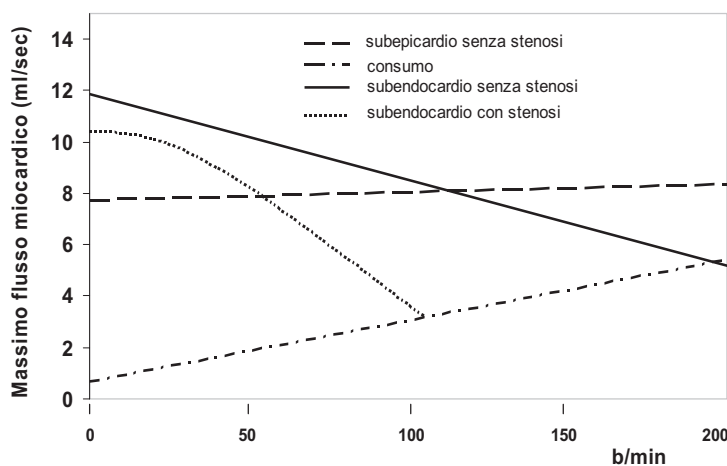


Figura 2. Rappresentazione schematica della relazione tra variazioni di frequenza cardiaca e flusso coronarico. È importante ricordare che il consumo di ossigeno per la stessa quantità di tessuto miocardico è sostanzialmente uguale tra epicardio ed endocardio. Tuttavia il flusso coronarico massimale a livello subendocardico diminuisce con l'aumentare della frequenza cardiaca e non è in grado di compensare completamente l'aumentato fabbisogno. Tale fenomeno diventa più evidente e precoce (per minor incremento di frequenza cardiaca) in soggetti con stenosi coronariche. Da Kern¹³, modificata.

di mortalità nel postinfarto e in altre condizioni cliniche in cui l'aumento di frequenza cardiaca riflette l'aumentata attività del sistema nervoso simpatico^{2,7}. È stato inoltre osservato che un persistente incremento della frequenza cardiaca possa svolgere un ruolo negativo sulla progressione dell'aterosclerosi coronarica e che l'instabilità e la progressione delle placche aterosclerotiche coronariche possano beneficiare dalla riduzione della deformazione meccanica-strutturale legate alla contrazione e rilasciamento cardiaco^{16,17}. Questi dati, unitamente al fatto che una frequenza cardiaca più elevata possa riflettere uno spostamento del fisiologico equilibrio simpato-vagale verso una predominanza simpatica e un ridotto tono vagale, vengono chiamati in causa per spiegare la correlazione tra mortalità ed elevata frequenza cardiaca osservata in numerose condizioni patologiche come la cardiopatia ischemica, il diabete, l'insufficienza cardiaca e l'ipertensione arteriosa¹⁻¹⁰. Proprio questi fattori possono spiegare il meccanismo o più propriamente i meccanismi attraverso i quali farmaci in grado di bloccare i recettori beta-adrenergici sono in grado

di esercitare il loro effetto positivo^{13,14,18}. I betabloccanti, infatti, attraverso la riduzione della formazione del AMP ciclico e quindi dell'attivazione della corrente I_p, determinano una riduzione della frequenza cardiaca che è alla base della loro azione antischemica e antianginosa. L'effetto inotropo negativo, se da un lato può contribuire alla riduzione del consumo di ossigeno, dall'altro, soprattutto in pazienti con ridotta funzione ventricolare sinistra, ne limita la possibilità di uso e il raggiungimento di un'adeguata riduzione della frequenza cardiaca. Per quanto riguarda invece un'altra categoria di farmaci in grado di interferire con la frequenza cardiaca, e cioè i calcioantagonisti, va ricordato che il loro effetto inotropo negativo ne limita l'uso in pazienti con cardiopatia ischemica e disfunzione ventricolare sinistra e in presenza di disturbi di conduzione atrioventricolare^{14,19-23}.

Per tutti i motivi sopra indicati, si evince l'interesse creato dalla disponibilità di farmaci in grado di ridurre selettivamente la frequenza cardiaca e quindi di esercitare un effetto antischemico in assenza di significative alterazioni della contrattilità miocardica.

Effetto dell'ivabradina sulla frequenza cardiaca nell'uomo

Le prime osservazioni sull'efficacia clinica dell'ivabradina nell'uomo sono state ottenute in un gruppo di 14 pazienti con indicazione allo studio elettrofisiologico e all'ablazione transcateretere per aritmie sopraventricolari²⁴. La somministrazione endovenosa di ivabradina (0.2 mg/kg corrispondente ad un dosaggio orale di 10 mg 2 volte/die) determinava una riduzione di circa 14 b/min della frequenza cardiaca e un modesto aumento dell'intervallo QT che rimaneva invece immutato se espresso come QTc. Analogamente, non era possibile osservare alcuna modificazione dell'intervallo PR e QRS, e della velocità di conduzione e della refrattarietà atriale, della conduzione atrioventricolare, della conduzione hisiana e ventricolare²⁴.

In uno studio randomizzato e controllato contro placebo²⁵, condotto in 44 pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, la somministrazione endovenosa di ivabradina alla dose di 0.2-0.3 mg/kg determinava una riduzione della frequenza cardiaca del 17% senza peraltro modificare, all'esame ecocardiografico, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, la velocità di accorciamento e la gettata sistolica. Questi dati confermavano, quindi, anche in campo clinico, la selettività di blocco dell'ivabradina sui canali I_f sia in pazienti con normale frazione di eiezione sia in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra^{25,26}.

Efficacia antianginosa dell'ivabradina

Il primo studio che ha affrontato in maniera sistematica l'efficacia antianginosa dell'ivabradina, è stato pubblicato da Borer et al.²⁷ nel 2003. Si tratta di uno studio multicentrico, doppio cieco e controllato con placebo, in cui sono stati valutati gli effetti antischemici dell'ivabradina a tre dosaggi (2.5, 5 e 10 mg bid) su 360 pazienti con angina stabile da sforzo e documentazione angiografica di coronaropatia. Tutti i pazienti, in terapia unicamente con nitrati, presentavano una positività al test da sforzo al cicloergometro sia al momento del reclutamento sia al momento della randomizzazione.

Il test da sforzo veniva ripetuto dopo 2 settimane (completamento della fase doppio cieco) e, in un sottogruppo di pazienti, dopo circa 2-3 mesi al termine della fase aperta dello studio.

I criteri di efficacia primaria erano costituiti da una modificazione del tempo di esercizio fino al raggiungimento di 1 mm di sottoslivellamento del tratto ST e dalla comparsa di angina tale da richiedere l'interruzione del test. L'analisi di efficacia è stata eseguita sia per trattamento sia per paziente arruolato. Come illustrato nella Figura 3, la somministrazione di ivabradina determinava una significativa riduzione della frequenza cardiaca a riposo in tutti i tre gruppi di trattamento.

Analogamente, anche la frequenza cardiaca al picco dell'esercizio diminuiva significativamente rispetto al controllo. Il tempo di esercizio fino al raggiungimento di 1 mm di sottoslivellamento del tratto ST incrementava significativamente rispetto al placebo nei gruppi ivabradina 5 e 10 mg bid. Il tempo di esercizio fino alla comparsa di angina e alla necessità di interruzione del test aumentava in tutti i gruppi di trattamento (Figura 4), tuttavia l'incremento raggiungeva una significatività statistica solo nel gruppo ivabradina 10 mg bid.

La riduzione della sintomatologia anginosa e delle modificazioni elettrocardiografiche erano associate, a parità di tempo di lavoro, ad una significativa riduzione del doppio prodotto. Era inoltre evidente un effetto dose-risposta. I vantaggi indotti dal farmaco nella fase di studio di confronto con placebo erano mantenuti anche nella fase aperta dello studio e diventavano evidenti anche nel sottogruppo di pazienti prima trattati con placebo. In questo stesso studio, si è potuto osservare una riduzione anche se non statisticamente significativa, in relazione al breve periodo di osservazione, sia del numero di attacchi anginosi sia dell'uso di nitrati a rapido assorbimento. Per quanto riguarda, invece, gli eventi avversi, era possibile osservare che la loro incidenza era bassa e sostanzialmente sovrapponibile a quella del gruppo placebo. Solo i sintomi visivi (ad esempio, fotopsia, effetti stroboscopici) erano più frequenti (14.8%) nel gruppo ivabradina 10 mg bid e regredivano immediatamente dopo la sospensione del farmaco.

Confronto ivabradina verso atenololo

I betabloccanti riducono la frequenza cardiaca e il consumo di ossigeno e rappresentano, nella maggior parte dei casi e in assenza di controindicazioni, il primo trattamento dell'angina in fase di stabilità^{18,21-23}. In alcuni pazienti, il loro utilizzo può essere limitato dalla presenza di una disfunzione ventricolare sinistra. Nella reale pratica clinica questo fatto può determinare un sottodosaggio e quindi un'incompleta efficacia antischemica. Non vengono quindi utilizzati dosaggi adeguati a determinare un'effettiva riduzione della frequenza cardiaca e un conseguente effetto antischemico.

Lo studio INITIATIVE²⁸ aveva come obiettivo quello di dimostrare la non inferiorità dell'ivabradina rispetto all'atenolo e cioè un farmaco di riferimento nel trattamento della cardiopatia ischemica. Lo studio ha arruolato 939 pazienti (età media 61 anni, 80% di sesso maschile), con diagnosi di angina da sforzo in fase di stabilità e documentata malattia coronarica. Un precedente infarto del miocardio, intervento di bypass aortocoronarico o angioplastica erano presenti, rispettivamente nel 59, 21 e 19% dei pazienti. Dopo una fase di *wash-out*, i pazienti venivano randomizzati in tre grup-

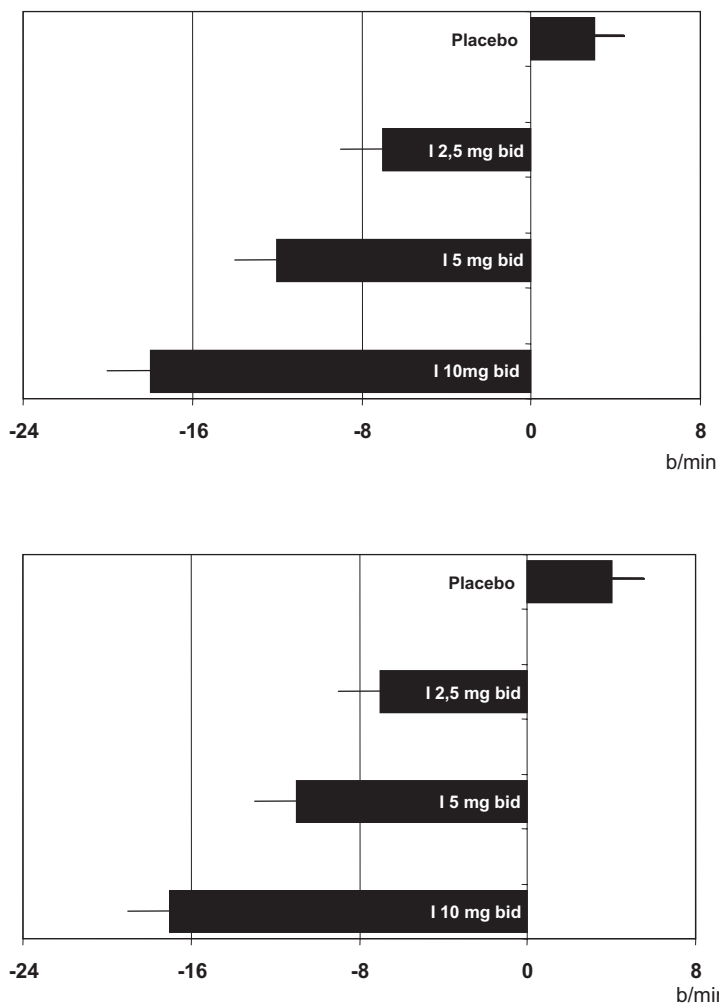


Figura 3. Confronto delle modificazioni della frequenza cardiaca a riposo (A) e al massimo dell'esercizio (B) indotte dall'ivabradina (I) rispetto al placebo. L'ivabradina al dosaggio di 5, 7.5 e 10 mg bid determinava una significativa riduzione della frequenza cardiaca a riposo e al picco dell'esercizio. È inoltre evidente un effetto dose-risposta. Da Borer et al.²⁷, modificata.

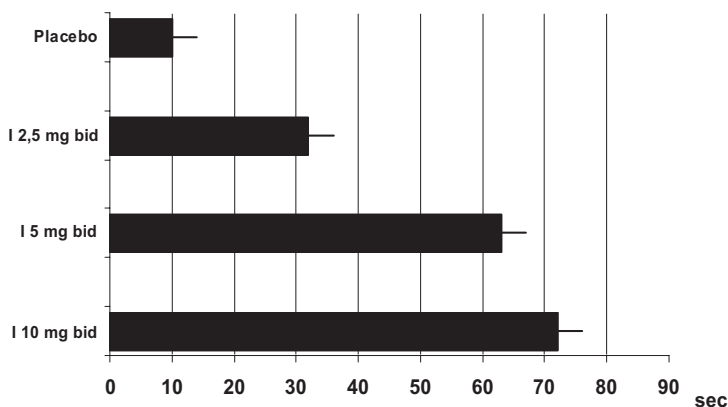


Figura 4. Confronto tra ivabradina (I) e placebo sul tempo necessario per raggiungere 1 mm di sottoslivellamento del tratto ST durante test ergometrico al ciclo ergometro. L'ivabradina al dosaggio di 5, 7.5 e 10 mg bid determina un significativo allungamento del tempo necessario per la comparso dei segni elettrocardiografici di ischemia miocardica. È inoltre evidente un effetto dose-risposta. Da Borer et al.²⁷, modificata.

pi, il primo gruppo riceveva atenololo ad un dosaggio di 50 mg/die, il secondo e il terzo gruppo iniziavano ivabradina a 5 mg bid. Dopo 4 settimane di trattamento, in tutti i pazienti veniva aumentato il dosaggio dei farmaci

che diveniva 100 mg/die nel gruppo atenololo e, 7.5 e 10 mg bid nei due gruppi in trattamento con ivabradina.

In ogni paziente venivano eseguite tre prove da sforzo, alla randomizzazione, dopo 1 mese e alla fine dei 3

mesi di trattamento a pieno dosaggio. Tra i parametri presi in considerazione vi erano il tempo di esercizio fino al raggiungimento di 1 mm di sottoslivellamento del tratto ST, il tempo di comparsa di sintomatologia e l'incremento del tempo di esercizio rispetto al placebo. Nel confronto di tutti i parametri, il test di non inferiorità è risultato altamente positivo (Figure 5 e 6) ad indicare che l'efficacia dell'ivabradina non era inferiore a quella del farmaco di riferimento, cioè l'atenololo. Questo studio ha non solo confermato l'efficacia clinica dell'ivabradina in pazienti con angina da sforzo in fase di stabilità, ma ha anche dimostrato che l'effetto antianginoso e antischemico non era inferiore a quello di una terapia betabloccante a pieno dosaggio.

La riduzione di frequenza cardiaca a riposo e l'incremento di frequenza cardiaca indotta dall'esercizio erano sostanzialmente simili a quelli osservati nei pazienti in terapia con atenololo, confermando quindi l'efficacia terapeutica dell'inibizione dei canali I_r. È importante notare che, anche se lo studio aveva escluso i pazienti con intolleranza ai betabloccanti, l'ivabradina si è dimostrata ben tollerata. Infatti, l'incidenza di marcata bradicardia sinusale è risultata inferiore a quella indotta dall'atenololo. Per quanto riguarda, invece, la mortalità totale, l'incidenza nei tre gruppi era simile e conforme a quanto atteso in questo tipo di pazienti con angina cronica stabile.

Confronto ivabradina verso amlodipina

I calcioantagonisti rappresentano una delle principali scelte terapeutiche nei pazienti con angina cronica in fase di stabilità^{19,20,22,23}. In alcuni sottogruppi di pazienti in cui è presente una componente vasomotoria, questo gruppo di farmaci rappresenta una valida alternativa o integrazione della terapia betabloccante. I risultati di uno studio preliminare che aveva come obiettivo il confronto dell'efficacia antischemica e antianginosa dell'ivabradina rispetto all'amlodipina sono stati presentati al Congresso della Società Europea di Cardiologia nel 2004²⁹. Si tratta di uno studio di non inferiorità, doppio cieco a gruppi paralleli della durata di 3 mesi che ha coinvolto 1195 pazienti con angina cronica in fase di stabilità e coronaropatia documentata angiograficamente. L'età media dei pazienti era di circa 60 anni, la classe di angina secondo la classificazione canadese era prevalentemente di grado II. Circa la metà dei pazienti aveva una storia di infarto del miocardio, mentre un bypass aortocoronarico e un'angioplastica coronarica erano stati eseguiti, rispettivamente, nel 15 e 12% dei pazienti. In tutti i pazienti veniva eseguito un test ergometrico massimale al cicloergometro al momento della randomizzazione e alla fine del primo, secondo e terzo mese di tratta-

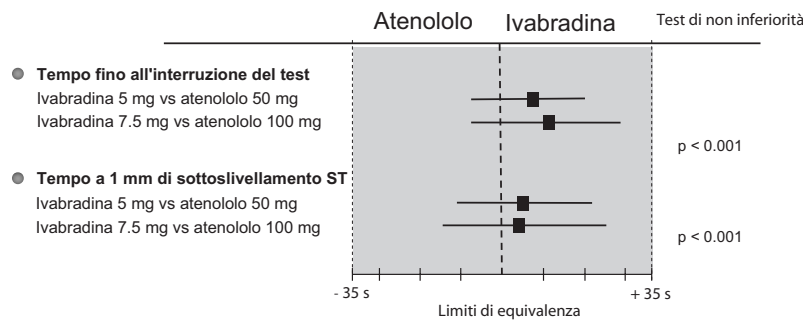


Figura 5. Confronto dell'efficacia antischemica e antianginosa dell'ivabradina rispetto all'atenololo. Test di non inferiorità. I limiti di equivalenza sono fissati in 35 s. Si noti che per quanto riguarda il tempo di esercizio fino alla comparsa di sintomi che richiedevano l'interruzione del test, l'ivabradina al dosaggio di 5 e 7.5 mg bid era significativamente non inferiore all'atenololo al dosaggio di, rispettivamente, 50 e 100 mg/die. Analogamente, il confronto tra ivabradina 5 e 7.5 mg bid e atenololo 50, 100 mg/die mostrava una significativa non inferiorità per quanto riguarda il tempo di esercizio fino al raggiungimento dei criteri elettrocardiografici di ischemia miocardica. Da Tardif et al.²⁸, modificata.

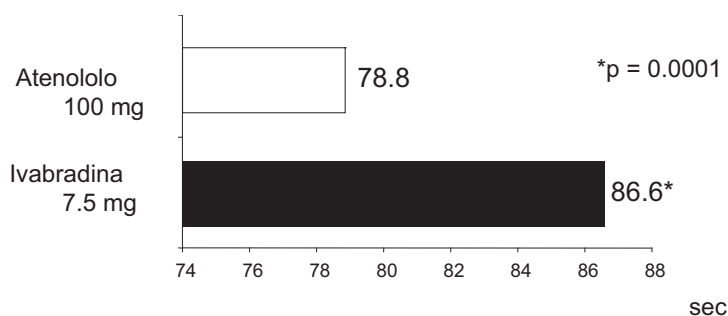


Figura 6. Confronto delle modificazioni del tempo di esercizio indotte dall'ivabradina e dall'atenololo. Test di non inferiorità. L'ivabradina al dosaggio di 7.5 mg bid determina un aumento del tempo di esercizio non inferiore a quello indotto dall'atenololo al dosaggio di 100 mg/die. Da Tardif et al.²⁸, modificata.

mento. I tre gruppi di studio erano costituiti da ivabradina 7.5 mg bid, ivabradina 10 mg bid e amlodipina 10 mg/die. Tra i parametri presi in considerazione vi erano il tempo di esercizio fino al raggiungimento di 1 mm di sottoslivellamento del tratto ST, il tempo di comparsa di sintomatologia dolorosa toracica e l'incremento del tempo di esercizio rispetto al placebo (Figura 7). Nel confronto di tutti i parametri, il test di non inferiorità è risultato altamente positivo (Figura 8) fin dopo il primo mese di trattamento e si manteneva positivo durante tutti i 3 mesi dello studio ad indicare che l'efficacia dell'ivabradina non era inferiore a quella dell'amlodipina, farmaco di riferimento, sia sul breve sia sul medio periodo. Va segnalato che il doppio prodotto (frequenza cardiaca per pressione arteriosa sistolica) sia a riposo sia all'apice dello sforzo era significativamente più basso nei pazienti in terapia con ivabradina rispetto a quelli in terapia con il calcioantagonista.

Sempre nel 2004³⁰ sono stati presentati in forma di abstract i risultati di uno studio multicentrico doppio cieco della durata di 1 anno in un gruppo di 386 pazienti con diagnosi di angina cronica in fase di stabilità e documentata coronaropatia, randomizzato ad una terapia con ivabradina 5 o 7.5 mg bid in aggiunta ad una terapia ottimale che comprendeva nitrati, calcioantagonisti, acido acetilsalicilico e statine. L'efficacia antian-

ginosa era valutata con l'analisi del numero di attacchi di angina riportati dal paziente prima e dopo l'inizio della terapia. Particolare attenzione è stata inoltre rivolta alla tollerabilità del farmaco. I risultati hanno dimostrato che vi era una significativa riduzione del numero di attacchi anginosi, rispetto al periodo di controllo durante la fase di trattamento attivo. L'ivabradina sia nel gruppo 5 mg bid sia nel gruppo 7.5 mg bid determinava una significativa riduzione (-1.9 ± 0.48 e -1.2 ± 0.41) del numero di attacchi anginosi per settimana. Il farmaco era inoltre ben tollerato.

Infatti, l'effetto avverso più comune era rappresentato da sintomi visivi transitori che hanno determinato la sospensione del farmaco solamente in 4 dei 386 pazienti trattati. La somministrazione di ivabradina era associata, inoltre, ad una significativa riduzione della frequenza cardiaca con un incremento consensuale dell'intervallo QT mentre l'intervallo QTc restava invariato.

Conclusioni

I risultati fino ad ora ottenuti, pubblicati sia in forma di lavori estesi sia in forma preliminare, indicano che l'ivabradina riduce significativamente la frequenza cardiaca a riposo e durante esercizio. Tale effetto è media-

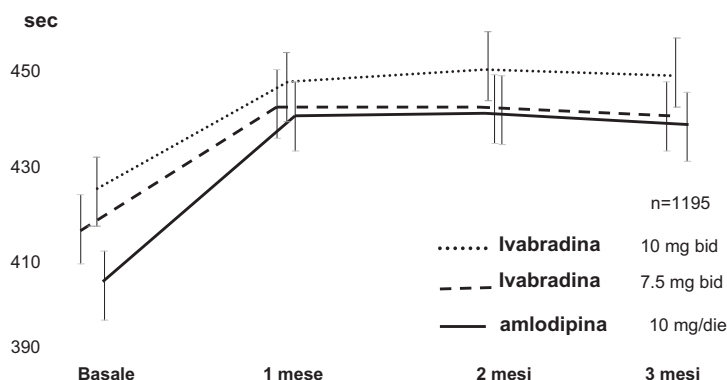


Figura 7. Confronto delle modificazioni del tempo di esercizio indotte dall'ivabradina e dall'amlodipina. L'ivabradina al dosaggio di 7.5 e 10 mg bid determinava un aumento del tempo di esercizio non inferiore a quello indotto dall'amlodipina al dosaggio di 10 mg/die. Tale effetto era evidente fin dal primo mese di trattamento e persisteva durante tutto il periodo di osservazione. Da Ruzyllo et al.²⁹, modificata.

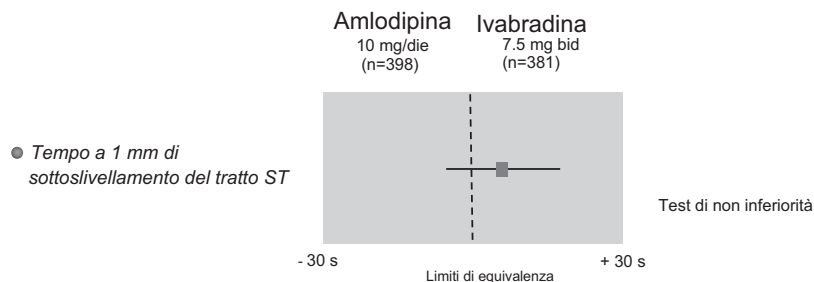


Figura 8. Confronto dell'efficacia antischemica dell'ivabradina rispetto all'amlodipina. Test di non inferiorità. I limiti di equivalenza sono fissati in 30 s. Si noti che per quanto riguarda il tempo di esercizio fino alla comparsa dei criteri elettrocardiografici di ischemia, l'ivabradina al dosaggio di 7.5 mg bid era significativamente non inferiore all'amlodipina al dosaggio di 10 mg/die. Da Ruzyllo et al.²⁹, modificata.

to dal blocco selettivo dei canali I_f . In campo clinico, questo effetto si traduce, nei pazienti con angina cronica in fase di stabilità, in una riduzione del numero di attacchi ischemici e in un significativo ritardo della comparsa dei segni elettrocardiografici di ischemia da sforzo sovrapponibile a quello indotto da betabloccanti o calcioantagonisti.

Riassunto

Numerose osservazioni cliniche e sperimentali confermano, da un punto di vista fisiopatologico, l'importanza della riduzione della frequenza cardiaca come target della terapia della cardiopatia ischemica. L'ivabradina, un bloccante selettivo della corrente I_f , è in grado di ridurre la frequenza cardiaca a riposo e di attenuare la tachicardia indotta dallo sforzo anche in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra.

L'effetto antischemico e antianginoso dell'ivabradina si conferma nel confronto con il placebo, e appare di entità sovrapponibile a quello indotto da due farmaci di riferimento nella strategia terapeutica della malattia coronarica, i betabloccanti e i calcioantagonisti.

È ipotizzabile che nuovi studi, sia in pazienti con cardiopatia ischemica sia con insufficienza cardiaca, permetteranno di definire con maggiore precisione i meccanismi di azione e il potenziale clinico dell'ivabradina che, al momento, può essere considerato un farmaco di sicura efficacia nel trattamento della cardiopatia ischemica in fase di stabilità.

Parole chiave: Angina stabile; Betabloccanti; Calcioantagonisti; Cardiopatia ischemica; Frequenza cardiaca; Soglia ischemica.

Bibliografia

- Dyer A, Persky V, Stamler J, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary artery disease and mortality. Finding in the three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 736-49.
- Kjekshus J. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986; 57: 43F-49F.
- Gillum RF. The epidemiology of resting heart rate in a national sample of men and women: association with hypertension, coronary heart disease, blood pressure and other cardiovascular risk factors. *Am Heart J* 1988; 116: 163-74.
- Thaulow E, Erikssen J. How important is heart rate? *J Hypertens Suppl* 1991; 9: S27-S30.
- Purcell H. Is heart rate a prognostic factor for cardiovascular disease? *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 2001; 6: 32-6.
- Ferrari R, Rapezzi C, Lombardi F. The revival of heart rate. *Eur Heart J* 1999; 20: 853-4.
- Singh BN. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of a reduced heart rate. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 2001; 6: 313-31.
- Camm AJ, Malik M, Bigger JT, et al. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
- Lombardi F. Heart rate variability: a contribution to better understanding the clinical role of heart rate. *Eur Heart J* 1999; 1: H44-H51.
- Lombardi F. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6: 245-9.
- DiFrancesco D. The cardiac hyperpolarizing-activated current I_f . Origins and developments. *Prog Biophys Mol Biol* 1985; 46: 163-83.
- DiFrancesco D. Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Annu Rev Physiol* 1993; 55: 451-67.
- Kern MJ. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Braunwald's heart disease*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2005: 1103-27.
- Morrow DA, Gersh BJ, Braunwald E. Chronic coronary artery disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Braunwald's heart disease*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2005: 281-1354.
- Colin P, Ghaleb B, Monnet X, et al. Different effects of heart rate reduction and beta blockade on left ventricular relaxation during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H672-H679.
- Beere P, Glagov S, Zarins C. Retarding effects of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984; 226: 180-2.
- Perski A, Hamsten A, Lindvall K, et al. Heart-rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young post-infarction patients. *Am Heart J* 1988; 116: 1369-73.
- Hoffman BB. Cathecolamines, sympathomimetic drugs and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Goodman A, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York, NY: McGraw-Hill, 2001: 215-68.
- Braunwald E. Mechanisms of action of calcium channel blocking agents. *N Engl J Med* 1982; 307: 1618-27.
- Ezekowitz MD, Hossack K, Metha JL, et al. Amlodipine in chronic stable angina: results of a multicenter double-blind crossover trial. *Am Heart J* 1995; 129: 527-35.
- Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997; 18: 394-413.
- Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. *Circulation* 1999; 99: 2829-48.
- Williams SV, Fihn SD, Gibbons RJ, for the American college of Cardiology, American Heart Association, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: diagnosis and risk stratification. *Ann Intern Med* 2001; 135: 530-47.
- Camm AJ, Lau CP. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine (S 16257) in adult patients with normal baseline electrophysiology. *Drugs R D* 2003; 4: 83-9.
- Manz M, Reuter M, Lauck G, et al. A single intravenous dose of ivabradine, a novel I_f inhibitor, lowers heart rate but does not depress left ventricular function in patients with left ventricular dysfunction. *Cardiology* 2003; 100: 149-55.
- Monnet X, Ghaleb B, Colin P, de Curzon OP, Giudicelli JF, Berdeaux A. Effects of heart rate reduction with ivabradine on exercise-induced myocardial ischemia and stunning. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 1133-9.
- Borer JS, Fox K, Jillon P, Lerebours G, for the Ivabradine Investigator Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I_f inhibitor, in stable angina. *Circulation* 2003; 107: 817-23.
- Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K, for the INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I_f inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529-36.

29. Ruzyllo W, Ford IF, Tendera MT, Fox K, on behalf of the Study Investigators. Anti-anginal and anti-ischaemic effects of the If current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapies in patients with chronic stable angina. (abstr) *Eur Heart J* 2004; 24: 876A.
30. Lopez-Bescos L, Filipova S, Martos R, on behalf of the Study Investigators. Long-term safety and antianginal efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina. A one-year randomised, double blind, multicentre trial. (abstr) *Eur Heart J* 2004; 25: 878A.