- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:26:01

Inibizione dei canali I_f: prospettive future

Roberto Ferrari, Cristina Morelli, Rossella Russo, Claudio Ceconi

Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi di Ferrara, Ferrara, IRCCS Fondazione S. Maugeri, Gussago (BS)

Key words:
Angina; Heart rate; Ivabradine; Life expectancy; Myocardial infarction; Myocardial protection.

Heart rate is increasingly being considered as a prognostic factor in cardiovascular disease, and the need to measure and control heart rate in all coronary patients is clear. When comparisons of heart rate and life expectancy are adjusted for body weight in mammals, it appears that life span is pre-determined by the basic energetics of living cells. This inverse relationship between heart rate and life expectancy reflects an epiphenomenon, in which heart rate is a marker for, or a determinant of, metabolic rate and energetic needs. The heart rate is controlled by the I_f current, which plays a central role as a pacemaker in the sinoatrial node. Ivabradine, the first representative of a new class of exclusive heart rate-reducing agents, selectively inhibits the I_f current in the sinoatrial node. The direct electrophysiological consequence of this inhibition is a reduction in the slope of the diastolic depolarization curve and a decrease in heart rate. Pharmacological inhibition of the I_f current with ivabradine has been shown to preserve coronary vasodilation upon exercise, i.e. myocardial perfusion, with no negative inotropic effects and maintenance of cardiac contractility. Ivabradine also protects the myocardium during ischaemia, improves left ventricular function in congestive heart failure, and reduces remodeling subsequent to myocardial infarction. Pure heart rate reduction by specific and selective I_f inhibition decreases oxygen demand and improves myocardial energetics, and so we can expect distinct clinical benefits from long-term heart rate reduction in patients with chronic ischemic disease.

(G Ital Cardiol 2006; 7 (Suppl 1-7): 37S-41S)

© 2006 CEPI Srl

Per la corrispondenza:
Prof. Roberto Ferrari
Cattedra di Cardiologia
Università degli Studi
Corso della Giovecca, 203
44100 Ferrara
E-mail: fri@unife.it

Introduzione

La frequenza cardiaca è il principale determinante della portata e del consumo di ossigeno miocardico. Di conseguenza la modulazione della frequenza cardiaca gioca un ruolo fisiopatologico importante nelle malattie cardiovascolari, al punto che un'elevata frequenza cardiaca potrebbe, in futuro, anche essere considerata un fattore di rischio cardiovascolare[1,2].

Dati epidemiologici rivelano che la sopravvivenza è inversamente correlata alla frequenza cardiaca nella popolazione generale, nei malati cardiopatici, e in alcune patologie non cardiache quali le malattie polmonari e oncologiche[3,4].

Non solo, ma circa 20 anni fa, e precisamente nel 1997, Levine[5] ha rivisitato la relazione tra frequenza cardiaca e durata della vita nel regno animale. Più piccoli sono gli animali, maggiore è la frequenza cardiaca e minore la durata della vita. Esiste, infatti, una relazione lineare tra frequenza cardiaca e aspettativa di vita, che vale per tutti i mammiferi, ma non per l'uomo. Questo stretto rapporto è spiegato dalla biofisica; la quantità di calore perso dal corpo, che è funzione della massa, aumenta se diminuisce la taglia dell'animale. La dispersione di calore è uno specchio del consumo energetico ed è correlata alla frequenza cardiaca. In altre parole, la frequenza cardiaca rappresenta un indicatore del consumo energetico del corpo. La frequenza cardiaca, infatti, controlla, mediante lo *shear stress*, il rilascio endoteliale di ossido nitrico e di conseguenza il grado di dilatazione periferica da cui, in ultima analisi, dipende il consumo energetico globale e la dispersione di calore. Inoltre, e questo vale per i mammiferi, curiosamente il numero totale di battiti cardiaci nell'arco della vita media è costante, malgrado una differenza di 40 volte rispetto alla sopravvivenza media.

Perché è importante ridurre la frequenza nelle malattie cardiovascolari

Ridurre la frequenza cardiaca nelle malattie cardiovascolari può essere utile per una serie di motivi[6,7]:

- vi è una stretta correlazione tra frequenza cardiaca e prognosi: maggiore la prima, peggiore la seconda. Questo è vero per la cardiopatia ischemica, lo scompenso, l'ipertensione e anche per la popolazione sana;

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:26:01

- la curva frequenza/tensione e/o pressione/volume nello scompenso non è lineare. Solo alle basse frequenze un incremento di volume si traduce in un aumento di pressione, alle alte frequenze è vero il contrario;
- mantenere un'elevata frequenza cardiaca ha un notevole costo energetico. In un giorno il cuore si contrae mediamente 97 000 volte e per consentire ciò i mitocondri producono circa 30 kg di ATP che viene immediatamente utilizzato per la contrazione. Ridurre la frequenza cardiaca di 10 b/min per 1 giorno vuol dire far risparmiare al cuore 5 kg di ATP;
- il flusso coronarico è prevalentemente diastolico;
- un'elevata frequenza cardiaca riduce la durata della fase diastolica e, di conseguenza, il flusso coronarico;
- un'elevata frequenza cardiaca determina disfunzione endoteliale che, a sua volta, è implicata nella formazione e progressione dell'aterosclerosi;
- il colletto delle placche aterosclerotiche è meccanicamente sollecitato in rapporto alla frequenza cardiaca. Di conseguenza frequenze elevate facilitano la rottura delle placche aterosclerotiche.

Non stupisce, quindi, che i trial sul trattamento della cardiopatia ischemica e dello scompenso cardiaco con vari farmaci abbiano evidenziato una stretta correlazione tra riduzione del cronotropismo e riduzione della mortalità e, viceversa, aumento della frequenza cardiaca e aumento della mortalità.

Inibizione dei canali I_f

Applicazioni cliniche accertate

Numerosi studi preclinici hanno accertato l'efficacia antischemica dell'inibizione della corrente I_f e dell'ivabradina come agente antianginoso[8,9,10]. A dosi terapeutiche l'ivabradina al contrario dei betabloccanti non ha effetti inotropi negativi, anche in pazienti con ridotta frazione di eiezione (< 40%). Inoltre l'ivabradina non ha attività sui vasi periferici, né sul sistema di conduzione cardiaca, non ha effetto rebound alla sospensione, non induce tolleranza farmacologica in seguito ad uso prolungato. Trial clinici, che hanno coinvolto più di 4000 pazienti, hanno valutato gli effetti antischemici e antianginosi, rispetto al placebo o a somministrazione di amlodipina (calcioantagonista diidropiridinico) o di atenololo (betabloccante)[9,10,11].

L'efficacia dimostrata in questi studi, la cui descrizione non è oggetto del presente articolo, ha permesso di ottenere la registrazione europea per il trattamento dell'angina pectoris in pazienti non tolleranti o non rispondenti ai betabloccanti e il conseguente inserimento dell'ivabradina nei prontuari di alcune nazioni quali l'Irlanda, la Danimarca, l'Inghilterra e la Germania.

Applicazioni cliniche future

L'inibizione dei canali I_f ha applicazioni cliniche potenziali non solo nell'angina, ma in numerose altre patologie cardiovascolari quali quelle sotto riportate.

Disfunzione ventricolare sinistra postinfartuale

La frequenza cardiaca a riposo è attualmente inclusa nella determinazione degli indici di rischio nei pazienti con infarto miocardico acuto (IMA)[12-14]. Fa parte degli indici prognostici indipendenti del GISSI-Prevenzione Risk Assessment Model15 ed è una delle dieci variabili considerate nel TIMI Risk Score[16], è una componente delle tre variabili del rischio (frequenza cardiaca, età e pressione arteriosa) proposto da Morrow et al.[17] e convalidato in un ampio numero di pazienti con elevazione del tratto ST non selezionati dopo IMA[18].

Sorprendentemente, la frequenza cardiaca non è stata considerata tra gli indici di rischio cardiovascolare e coronarico nello studio Framingham e nell'European SCORE project[19]. Più recentemente però è stata inserita nell'indice di rischio della Cooper Clinic per la mortalità globale, dove, in 21 766 uomini arruolati, un modello di rischio a gradini ha indicato l'elevata frequenza cardiaca come un fattore di rischio indipendente di mortalità per ogni causa, anche se la funzionalità respiratoria era stata inserita nel modello. Nel punteggio globale alla frequenza cardiaca è stato assegnato lo stesso peso dell'ipertensione e bassa funzionalità cardiorespiratoria. Al contrario lo studio non ha indicato i livelli lipidici ematici come fattori indipendenti di mortalità.

Esiste poi ampia evidenza clinica degli effetti benefici dei betabloccanti dopo IMA, correlati alla riduzione della frequenza cardiaca.

Kjekshus[20] ha rivisto i trial clinici randomizzati nei quali i betabloccanti sono stati utilizzati entro le prime 6 h dall'inizio dei sintomi. In 6 studi, su 1427 pazienti, in cui era disponibile la stima dell'area infartuale e della frequenza cardiaca, la riduzione media dell'area ischemica era direttamente correlata alla riduzione della frequenza cardiaca. Inoltre, 11 studi randomizzati sul post-IMA a lungo termine, coinvolgenti più di 16 000 pazienti trattati con betabloccanti, evidenziano un'associazione significativa tra la riduzione della frequenza (che variava di 5-18 b/min) e la mortalità (che variava da -50% a -29.4%). Il Norwegian Timolol Multicenter Study[21], pubblicato dopo la revisione di Kjekshus, ha dimostrato che il trattamento con timololo è associato al 41.6% di mortalità globale. Nell'analisi di regressione la frequenza cardiaca è ritenuta una variabile predittiva e il maggior effetto del timololo sulla mortalità è da attribuirsi all'effetto sulla frequenza.

Nonostante gli effetti positivi, l'uso dei betabloccanti nelle prime fasi dell'infarto è spesso controindicato per l'inotropismo negativo, l'associata ipotensione e gli effetti broncocostrittori. Di conseguenza, non si attua nei pazienti con congestione polmonare, ipotensione, edema polmonare e shock cardiogenico. Anche alla dimissione, una volta superato l'IMA, l'uso dei betabloccanti è limitato dagli effetti collaterali quali fatica, broncospasmo, disfunzione sessuale, depressione, blocco atrioventricolare. Di fatto, come dimostrato da una recente indagine della Società Europea di Cardio-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:26:01

logia[22] nel mondo reale solo il 45% dei pazienti è in trattamento con betabloccanti. Ne consegue che l'ivabradina, essendo priva degli effetti collaterali dei betabloccanti, potrebbe essere un'interessante alternativa o anche coadiuvante betablocco, riducendo ulteriormente la frequenza cardiaca.

La validità di questa ipotesi viene al momento testata mediante un megatrial coinvolgente oltre 10 000 pazienti con disfunzione ventricolare ischemica (frazione di eiezione < 40%) e frequenza cardiaca (< 60 b/min): lo studio BEAUTIfUL, Morbidity-mortality evaluation of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction. Lo studio è in corso, oltre 9000 pazienti sono già stati arruolati e i risultati saranno disponibili nel 2008. Oltre l'80% dei pazienti è in terapia con betabloccanti. Ovviamente, l'ipotesi del BEAUTIfUL è sostenuta da una serie di dati preclinici in animali da esperimento che dimostrano un importante effetto antistunning, antirimodellamento e antischemico dell'ivabradina[23,24].

Scompenso cardiaco

Gli studi con i betabloccanti, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e gli inibitori delle fosfodiesterasi dimostrano una stretta collaborazione tra riduzione della frequenza cardiaca e miglioramento della prognosi. Viceversa, l'incremento della frequenza cardiaca indotto dagli inotropi positivi si associa ad un incremento della mortalità[25].

Due studi su pazienti con scompenso cardiaco grave trattati con enalapril e amiodarone dimostrano come la frequenza cardiaca di base sia un importante determinante dell'effetto terapeutico[26,27]. Nel CIBIS-II[28], l'analisi multivariata indica che la frequenza cardiaca di base e il grado di riduzione della stessa da parte del bisoprololo correla significativamente con la sopravvivenza e l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Altrettanto non si può dire dell'analisi dell'US Carvedilol Heart Failure Programme[29] anche se i dati non sono sempre unanimi, anzi spesso contrastanti.

Quindi, la letteratura fornisce evidenze conclusive riguardo il ruolo benefico della riduzione della frequenza cardiaca nel trattamento dello scompenso.

Dati sperimentali dimostrano un importante effetto antirimodellamento dell'ivabradina[30]. Altrettanto si è evidenziato in uno studio preclinico a 3 mesi in 56 pazienti con scompenso cardiaco[31]. Numerosi dati confermano la sicurezza dell'ivabradina nella popolazione anziana, che costituisce la maggior parte dei pazienti con scompenso cardiaco. Altrettanto non si può dire per i betabloccanti, controindicati in pazienti con pneumopatia ostruttiva, ipotensione, scompenso grave, ecc. Per questi e altri motivi sta partendo uno studio multicentrico SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment with the I_f Inhibitor Ivabradine Trial) che randomizzerà in 35 paesi 5500 pazienti con scompenso cardiaco (frazione di eiezione > 35%) e frequenza cardiaca < 70 b/min ivabradina vs placebo ovviamente "on top" di terapia ottimale.

Ma al di là degli effetti di ivabradina sulla frequenza cardiaca e quindi sulle cellule del nodo del seno è anche ipotizzabile un importante effetto biologico sui miociti ventricolari. Infatti, come appare dalla Figura 1[32], sia in modelli animali con scompenso, sia nell'uomo,

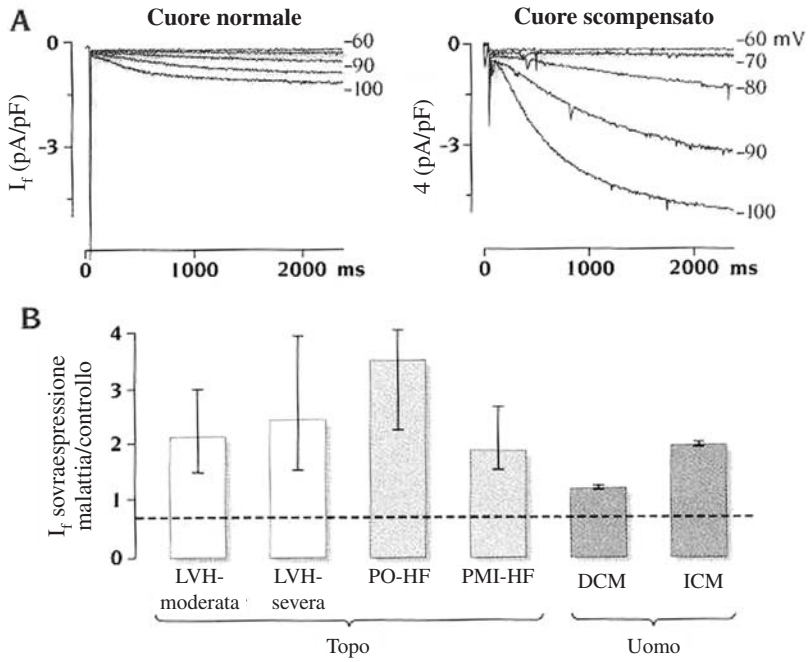

Figura 1. *Espressione della corrente I_f* (A) *e dei canali I_f* (B) *in varie forme di cardiomiopatie umane e nell'animale da esperimento. DCM = cardiomiopatia dilatativa; HF = scompenso cardiaco; ICM = cardiomiopatia ischemica; LVH = ipertrofia ventricolare sinistra; PMI = scompenso postinfarto; PO = ipertrofia ostruttiva. Da Tavazzi e Mugelli[32], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:26:01

nei miociti si ha una notevole *upregulation* o sovraespressione della corrente I_f e quindi dei rispettivi canali[33,34].

Non è ancora chiaro il ruolo di questa corrente. Da un lato potrebbe costituire il trigger molecolare per l'apoptosi e/o l'ipertrofia, dall'altro può innescare aritmie, specialmente in presenza di un eccesso di attivazione simpatica, tipico dello scompenso cardiaco.

È rilevante notare come la corrente I_f sia presente nei miociti embrionali per poi scomparire nei miociti adulti. L'*upregulation* riscontrata nello scompenso, quindi, rappresenta un processo di inibizione della repressione della sintesi dei canali I_f e rientrerebbe nel fenomeno più generale di SHIFT verso il fenotipo embrionale tipico dello scompenso[35] e alla base del fenomeno del rimodellamento.

Lo studio SHIFT con i suoi sottostudi, farà luce sul diario clinico, anche su questa interessante ipotesi.

Preparazione dei pazienti per tomografia assiale multistrato coronarica

È noto che, nonostante i notevoli sviluppi tecnologici dell'angiografia coronarica mediante tomografia assiale computerizzata multistrato, i candidati ideali da sottoporre a tale indagine sono pazienti con frequenza cardiaca < 70 b/min. Questo al fine di ottenere una migliore qualità di immagine, priva di artefatti dovuti al movimento delle coronarie durante il normale ciclo cardiaco. Per ovviare a questo limite, i pazienti vengono spesso pretrattati con betabloccante orale o endovenoso prima dell'esame. Alla luce dell'effetto inibitorio di tale farmaco sulla funzione ventricolare sinistra e la sua eventuale controindicazione in casi selezionati, l'impiego dell'ivrabradina potrebbe contribuire ad un aumento potenziale dei candidati all'indagine non invasiva coronarica mediante tomografia assiale computerizzata.

Riassunto

La frequenza cardiaca è un importante fattore prognostico nella malattia cardiovascolare e molti dati sostengono l'importanza del suo controllo per migliorare la prognosi a lungo termine. È stato dimostrato che esiste una relazione inversa tra frequenza cardiaca e aspettativa di vita. Questa relazione inversa potrebbe essere un epifenomeno in cui la frequenza cardiaca è un marker o un determinante del consumo metabolico e del bisogno energetico. La frequenza cardiaca è controllata dalla corrente I_f, che gioca un ruolo centrale come pacemaker nel nodo seno-atriale. L'ivabradina è il primo esempio di farmaco in grado di agire controllando solo la frequenza cardiaca inibendo in modo selettivo la corrente I_f nel nodo seno-atriale. L'azione dell'ivabradina ha dimostrato in molti studi di preservare la vasodilatazione durante esercizio fisico, in assenza di un'azione inotropa negativa e di riduzione della contrattilità miocardica. Inoltre, è in grado di proteggere il miocardio durante l'ischemia, migliorare la funzione ventricolare sinistra nello scompenso cardiaco congestizio e ridurre il rimodellamento cardiaco dopo infarto miocardico.

Parole chiave: Angina; Aspettativa di vita; Frequenza cardiaca; Infarto miocardico; Ivabradina; Protezione miocardica.

Bibliografia

1. Palatini P, Bentos 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: 603-10.
2. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif IC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J 2005; 26: 967-74.
3. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. Am Heart J 1993; 125: 1148-54.
4. Palatini P, Casiglia E, Ialius S, Pessina AC. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. Arch Intern Med 1999; 159: 585-92.
5. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1104-6.
6. Ferrari R. Editorial: Heart rate. Eur Heart J Suppl 2003; 5: G1-G2.
7. Ferrari R, Censi S, Mastrorilli F, Boraso A. Prognostic benefit of heart rate reduction in cardiovascular disease. Eur Heart J Suppl 2003; 5: G10-G14.
8. Borer JS. Therapeutic effects of If blockade: evidence and perspective. Pharmacol Res 2006; 53: 440-5.
9. Borer JS. Drug insight I_f inhibitors as specific heart rate reducing agents. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2004; 1: 103-9.
10. Borer JS, Fox, K, Jaillon P, Lerebours G, for the European Ivabradine Investigators. Anti-anginal and anti-ischemic effects of ivabradine, an I_f inhibitor, in stabe angina: a randomised, double-blinded, multi-centered, placebo-controlled trial. Circulation 2003; 107: 817-23.
11. 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.
12. Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1990; 65: 547-53.
13. 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 Re-infarction Israeli Nifedipine Trial. J Clin Epidemiol 1995; 48: 1197-205.
14. 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 the GISSI-2 study. Eur Heart J 1998; 19 (Suppl F): F19-F26.
15. Macchia A, Levantesi G, Borrelli G, et al. A clinically practicable diagnostic score for metabolic syndrome improves its predictivity of diabetes mellitus: the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI)-Prevenzione scoring. Am Heart J 2006; 151: 754.e7-754.e17.
16. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 2000; 284: 835-42.
17. Morrow DA, Antman EM, Giugliano RP, et al. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTIME II substudy. Lancet 2001; 358: 1571-5.
18. Morrow DA, Antman EM, Parsons L, et al. Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3. JAMA 2001; 286: 1356-9.
19. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:26:01

ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 24: 987-1003.
20. Kjekshus J. Importance of heart rate in determining b blocker efficacy in acute and long-term myocardial infarction intervention trials. Am J Cardiol 1986; 57: 43F-49F.
21. Bellin EY. Six-year follow-up of the Norwegian multicenter study on timolol after myocardial infarction. N Engl J Med 1986; 314: 1052.
22. Daly C, Clemens F, Lopez-Sendon JL, et al, for the Euro Heart Survey Investigators. The impact of guideline compliant medical therapy on clinical outcome in patients with stable angina: findings from the Euro Heart Survey of stable angina. Eur Heart J 2006; 27: 1298-304.
23. Monnet X, Colin P, Ghaleh B, Hittinger L, Giudicelli JF, Berdeaux A. Heart rate reduction during exercise-induced myocardial ischaemia and stunning. Eur Heart J 2004; 25: 579-86.
24. Stilli D, Sgoifo A, Macchi E, et al. Myocardial remodelling and arrhythmogenesis in moderate cardiac hypertrophy in rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 280: H142-H150.
25. Kjekshus J, Gullestad L. Heart rate as therapeutic target in heart failure. Eur Heart J 1999; 1 (Suppl H): H64-H69.
26. Swedberg K, Eneroth P, Kjedshus J, et al. Hormones regulating cardiovascular funtion in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. Circulation 1990; 82: 1730-6.
27. Nul DR, Doval HC, Grancelli HO, et al, for the GESICA-GEMA Investigators. Heart rate is a marker of amiodarone mortality reduction in severe heart failure. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1199-205.
28. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) Study Group. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
29. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med 1996; 334: 1349-55.
30. Mulder P, Barvier S, Chagraoui A, et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective I_f current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. Circulation 2004; 109: 1674-9.
31. Jonduau G, Korewicki J, Vasilianskas D. Effects of ivabradine in patients with left ventricular systolic dysfunction and coronary artery disease. (abstr) Eur Heart J 2004; 25 (Suppl): A2637.
32. Tavazzi L, Mugelli A. Can If inhibition help in congestive heart failure? Dialogues in Cardiovascular Medicine 2006; 11: 30-5.
33. Cerbai E, Pino R, Porciatti F, et al. Characterization of the hyperpolarization-activated current I_f, in ventricular myocytes from human failing hearts. Circulation 1997; 95: 568-71.
34. Hoppe UC, Jansen E, Sudkamp M Beuckelmann DJ. Hyperpolarization-activated inward current in ventricular myocytes from normal and failing human hearts. Circulation 1998; 97: 55-65.
35. Cerbai E, Pino R, Sartiani L, Mugelli A. Influence of postnatal-development on I_f occurrence and properties in neonatal rat ventricular myocytes. Cardiovasc Res 1999; 42: 416-23.