

I_f-инхибицията с Corlentor[®]: нова възможност за лечение на стабилната стенокардия

Проф. Тихомир Даскалов
Национална кардиологична болница

Резултатите от голям брой широкомащабни епидемиологични проучвания показват наличието на връзка между ускорената сърдечна честота в покой и общата и сърдечно-съдовата смъртност. Тази връзка се оказва независима от останалите класически рискови фактори като пол, възраст, кръвно налягане, диабет и се отнася както за здравите индивиди, така и за хората с повишено кръвно налягане, възрастните пациенти, прекаралите миокарден инфаркт и болните от коронарна болест на сърцето. При възрастните пациенти, например, предсказващата сила на сърдечната честота е далеч по-голяма от класическите рискови фактори за атеросклероза и сърдечно-съдова смъртност.

Ускорената сърдечна честота не е само показател за повишен риск, но активно допринасящ фактор за влошаване на прогнозата. Тя може да подтикне развитието на атеросклеротичен процес или неговото изостряне, възникването на кардиомиопатия или аритмия.

РОЛЯ НА УСКОРЕНАТА СЪРДЕЧНА ЧЕСТОТА ПРИ ИСКХЕМИЧНАТА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО

Сърдечната честота, заедно с контрактилитета на миокарда и систолния стеноен стрес на лявата камера, е основният детерминант на миокардната кислородна консумация. По-високата сърдечна честота от друга страна може също да влоши коронарната перфузия чрез скъсяване на диастолата. Ускоряването на сърдечната честота при работна проба или пейсиране често се използва в диагностичната клинична практика за индуциране на миокардна исхемия. В ежедневието живот то провокира повечето исхемични пристъпи.

Повишената сърдечна честота може да играе директна роля и в патогенезата на коронарната атеросклероза. При сравнение на две групи маймуни, подложени на атерогенна диета, тежестта на коронарните лезии е била значително по-малка в групата с по-ниска сърдечна честота, осигурена чрез аблация на синусовия възел. Коронарната атеросклероза е еволюирала по-ускорено при млади хора, преживели миокарден инфаркт, които са имали по-висока сърдечна честота. Намерена е зависимост между тежестта на атеросклеротичните лезии на

каротидните артерии и сърдечната честота при възрастни хипертоници. Ускорената атерогенеза, произтичаща от повишената сърдечна честота, може да се дължи на механични и метаболитни фактори. Повишаването на сърдечната честота води до увеличаване на стреса на съдовата стена и възникване на увреда на ендотела с увеличаване на неговата пропускливост за липиди. От друга страна, повишената сърдечна честота може да е израз на дисрегулация на автономната нервна система с преобладаване на симпатиковия тонус, подобно на тахикардията при диабет, което допълнително може да причини повишаване на кръвното налягане и метаболитни разстройства.

Повишената сърдечна честота повишава риска от възникване на остър коронарен синдром. Установена е връзка между повишената над 80 уд/мин сърдечна дейност и честотата на руптура на коронарните плаки. При проучване на голяма група болни със стабилна стенокардия се установява, че сърдечната честота, заедно с възрастта и мъжкия пол, е независим предиктор на нови коронарни инциденти. Това вероятно се дължи на ексцесивния механичен стрес върху атеросклеротичните плаки, който увеличава вероятността от руптура. Сърдечната честота представлява също прогностичен фактор при острия коронарен синдром, свързан с краткотрайната и дълготрайната прогноза¹.

Някои проучвания показват, че по-високата сърдечна честота при коронарно болните увеличава вероятността от възникване на внезапна сърдечна смърт. Болните с тахикардия са изложени на по-голяма опасност от развитие на животозастрашаващи камерни аритмии просто поради индуциране на по-тежка камерна исхемия, но други механизми също могат да играят роля. Забавената проводимост, която се среща при наличие на увреден миокард, увеличава своето относително значение при скъсяване на сърдечния цикъл, което може да улесни възникването на реентри механизми, така както повишеният симпатиков тонус, ако е причина за тахикардията, може да доведе до понижаване на прага за възникване на камерно мъждене¹.

СТАБИЛНА СТЕНОКАРДИЯ. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕН ПРОБЛЕМ

Исхемичната болест на сърцето е водеща причина за болестността и смъртността на населението. Стабилната стенокардия, форма на исхемичната болест, се среща по-често при мъжете. Нейната честота се увеличава с възрастта – от 2-5% при мъжете на 45-54 г. до 11-20% при тези на 65-74 г. (съответно 0,5-1% до 10-14% при жените) и се изравнява между двата пола при възраст над 75 г. Средно боледуват около 30 000 - 40 000 души на милион население. При значителна част от болните стенокардията ограничава обичайната ежедневна активност и влошава значително качеството на живота им. Леталитетът сред болните със стабилна стенокардия се изчислява на 2-3% годишно – умерено увеличен в сравнение със здравите хора на съответната възраст, но прогнозата е твърде нееднородна и зависи от редица фактори като коронарна анатомия, левокамерна функция, придружаващи заболявания. Идентифицирането на високорисковите болни е от особена важност, за да се приложи адекватно лечение, подобряващо прогнозата им. При болните с нисък риск главната цел на лечението е да се подтиснат симптомите и подобри качеството на живот^{1,2}.

Въвеждането на хирургическа и перкутанна катетърна реваскуларизация промени драматично лечението на болните с исхемична болест на сърцето. Реваскуларизацията ефикасно повлиява симптомите, а при болните със стеноза на главния клон на лявата коронарна артерия, многоклонова болест и ниска фракция на изтласкване на лявата камера подобрява и прогнозата. Въпреки тези успехи, медикаментозната терапия продължава да бъде първостепенна стратегия за лечение на повечето болни със стабилна стенокардия. Съвременната медикаментозна терапия има две главни цели: подобряване на качеството на живот чрез намаляване на тежестта и честотата на симптомите и вторична профилактика на развитието на коронарната болест. Доказана роля за подобряване на прогнозата при коронарно болните изграят ефикасният контрол на рисковите фактори и приемането на аспирин, статини, ACE-инхибитори и при прекаралите миокарден инфаркт - β -блокери. Другата цел се постига с приложение на антистенокардни лекарства, необходими за потискане на симптомите при болните с нисък риск, неподлежащите на реваскуларизация, както и за лечение на остатъчната или рекурентна исхемия при реваскуларизираните болни (табл.7, Guidelines on Stable Angina, стр. 28)².

β -блокерите, калциевите антагонисти и нитратите са основните лекарствени класове за продължително стенокардно лечение. Макар че те могат да подобрят снабдяването на миокарда с кислород, тези лекарства действат главно чрез намаляване на кислородните нужди. Сред гетерминантите на кислородните нужди сърдечната честота може да се повлияе относително

лесно, поради което нейното понижаване често е основна цел на лекарственото въздействие. При наличие на миокардна исхемия понижаването на сърдечната честота може да възстанови равновесието между нуждата и доставката на кислород, както и да подобри миокардната перфузия чрез удължаване на диастолата. β -блокерите и някои калциеви антагонисти действат поне частично по този механизъм. Действително, при кучета и при болни от стенокардия са намерени доказателства, че голяма част от антиисхемичния ефект на β -блокерите се дължи на забавяне на сърдечна дейност, тъй като той се елиминира, ако се блокира влиянието им върху сърдечната честота чрез пейсиране на предсърдието^{5, 4}. Понижаването на сърдечната честота с β -блокери е широко възприета и важна стратегия за предпазване от възникване на стенокарден пристъп.

Значението на сърдечната честота като показател на сърдечно-съдовия риск има обаче много по-широко значение, тъй като предполага вероятността понижаването на сърдечната честота не само да предпазва от възникване на исхемия, но също така да довежда и до подобряване на прогнозата. Основание за това ни дават резултатите от големи клинични терапевтични проучвания, извършени с β -блокери, които показват подобряване на преживяемостта след миокарден инфаркт и намаляване на смъртността при болни със сърдечна недостатъчност, съответно на понижаването на сърдечната честота^{5, 6}.

Употребата на β -блокери е ограничена в известен смисъл от страничните действия на този клас, които включват уморяемост, депресия, сексуална дисфункция, студени крайници, световъртеж, гастроинтестинални смущения, бронхоспазм, проводни нарушения. β -Блокадата може също да увеличи коронарната резистентност и да ограничи увеличението на коронарния кръвоток при усилие, както и да понижи контрактилитета на лявата камера, поради което се избягва при остра левокамерна слабост и накрая - да окаже неблагоприятно въздействие върху възлехидратния и липидния метаболизъм. Някои калциеви антагонисти като verapamil и diltiazem също могат да забавят сърдечната честота, но този ефект трудно може да се предвиди.

Следователно, съществува очевидна нужда от наличието на лекарство от друг клас, с което да се постигне терапевтично понижаване на сърдечната честота при онези болни от коронарна болест, при които приложението на β -блокери е противопоказно.

РЕГУЛИРАНЕ НА СЪРДЕЧНАТА ЧЕСТОТА - ИНХИБИЦИЯ НА ЙОННИЯ I_f -ТОК С IVABRADINE (Corlentor)

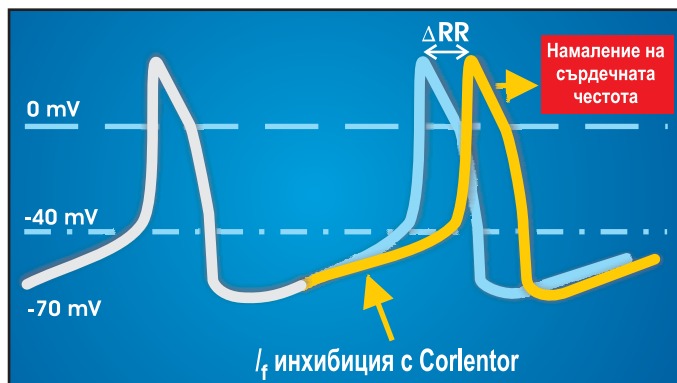
В състояние на покой миокардните клетки са хиперполяризирани. Тогава пейсмейкърните клетки в синусовия възел генерират бавно диастолна деполяризация, която повишава мембрания вол-

таж до прагово ниво (-40 mV), което отключва започването на следващия акционен потенциал. Последният се разпространява по миокарда и предизвиква неговата контракция – сърдечен удар. Спонтанната диастолна деполяризация се осъществява от четири йонни тока, един от които е I_f -токът, който представлява протичане на смесен Na/K-йонен ток през f-каналите на клетъчната мембрана към вътрешността на клетката. Освен в сърцето, f-каналите са открити в ретината и мозъка. Йонният I_f -ток се активира от хиперполяризацията на мембраната и определя наклона на диастолната деполяризация към достигане на прагово ниво. Corlentor се свързва специфично с f-каналите и селективно инхибира йонния I_f -ток. В резултат на това се понижава наклона на диастолната деполяризация, което предизвиква удължаване на интервалите между последователните акционни потенциали, т. е. забавяне на сърдечната честота (Научно досие 2006, фиг. 16, стр. 14). Инхибицията зависи от дозата на лекарството и от величината на протичащия ток, следователно Corlentor е по-активен при висока сърдечна честота⁷.

Възможността да се контролира сърдечната честота чрез инхибицията на йонния I_f -ток е изключително интересна, тъй като се касае за изоларно повлияване на честотата без друго въздействие върху сърцето. За разлика от β -блокери например, Corlentor няма отрицателен инотропен ефект, нито забавя провеждането през атрио-вентрикуларния възел. Чистият брадикарден ефект на Corlentor има ясен потенциал за намаляване на миокардната исхемия.

Главни фармакологични резултати от забавянето на сърдечната честота с Corlentor

Ефектът на Corlentor върху коронарната перфузия е бил изследван в покой и при усилие при кучета⁸ и прасета⁹ и сравнен с ефекта на β -блокери propranolol. Corlentor забавя сърдечната честота в покой и при усилие в зависимост от дозата и запазва вазодилатацията на коронарните артерии при усилие без да оказва негативен инотропен ефект. За разлика от това, за същото понижаване на сърдечната честота, propranolol предизвиква



Фиг. 1. Corlentor удължава значително фазата на диастолна деполяризация, което води до избирателно понижаване на сърдечната честота¹⁹

коронарна вазоконстрикция и негативен инотропен ефект. Corlentor не повлиява увеличаването на сърдечния дебит и ударния обем при усилие, както и на контрактилния показател LV dP/dT, докато propranolol ги ограничава. Коронарният и системният ефект на Corlentor се дължи изключително на забавянето на сърдечната честота, тъй като се е потискал от пейсиране на предсърдието.

Протекцията на исхемичния миокард чрез понижаване на сърдечната честота с Corlentor и atenolol е била тествана в животински модел на предизвикана от усилие исхемия и зашеметяване на миокарда¹⁰. И двете вещества понижават сърдечната честота в еднаква степен. При усилие Corlentor подобрява задебеляването на стената на лявата камера, а последващото зашеметяване на миокарда е по-слабо изразено в сравнение с приложението на физиологичен разтвор. β -Блокерът също подобрява левокамерното стенно задебеляване, но няма ефект по време на фазата на възстановяване. Ефектът на Corlentor изчезва след пейсиране на предсърдието, което означава, че се дължи изключително на понижаването на сърдечната честота и може да се свърже с подобряване на миокардния контрактилитет.

Антиисхемичните качества на Corlentor вследствие на забавяне на сърдечната честота осигуряват също по-добро възстановяване на сърцето по време на исхемия и реперфузия, запазвайки тъканните нива на АТФ в изолирани перфузирани заешки сърца⁷.

Corlentor подобрява левокамерната функция при застойна сърдечна недостатъчност и регулира ремоделирането след миокарден инфаркт при плъхове¹¹, увеличавайки ударния обем и запазвайки сърдечния дебит. Подобрието се свързва както с непосредственото забавяне на сърдечната честота, така и с намаляването на левокамерния колаген и увеличаването на капилярната мрежа в резултат на продължителното понижаване на честотата.

Corlentor запазва напълно основните електрофизиологични параметри на миокарда, включително QT_c-интервал¹².

Резултати от клиничните проучвания на антистенокардният ефект на Corlentor и неговата поносимост

Антистенокардният ефект на Corlentor е сравнен с плацебо при 360 болни от стабилна стенокардия¹³. След период на очистване от антистенокардни лекарства се извършва велоергометричен тест и болните се рандомизират да получават по двойно-сляп начин плацебо или една от трите дози Corlentor (два пъти по 2,5 mg, 5 mg или 10 mg) в продължение на две седмици и отново се извършва велоергометричен тест. При 173 от тези болни проучването продължава доброволно още 2-3 м. (втора фаза), като всички болни получават открито два пъти по 10 mg дневно, послед-

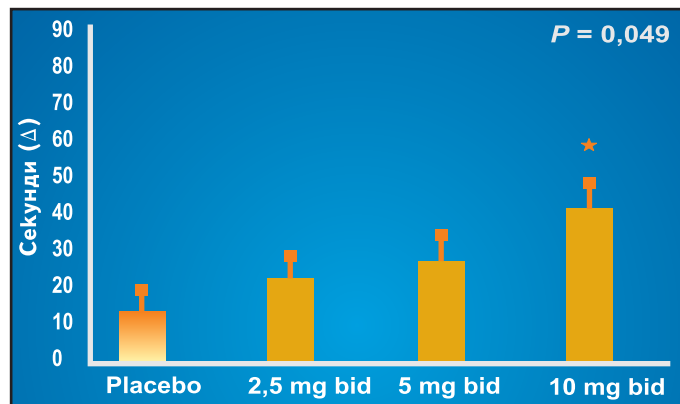
вано от нов тест, след което се рандомизират да приемат по двойно-сляп начин за една седмица два пъти по 10 mg Corlentor или плацебо.

Анализът на резултатите от 257 болни, завършили първата фаза на проучването, както и на всичките 360 рандомизирани в началото болни, показва, че времето до получаване на лимитираща стенокардия при велоергометричния тест се удължава в сравнение с плацебо при всички дози на Corlentor и разликата достига статистическа достоверност при максималната доза два пъти по 10 mg (фиг. 2) (H29 ESC стр. 20).

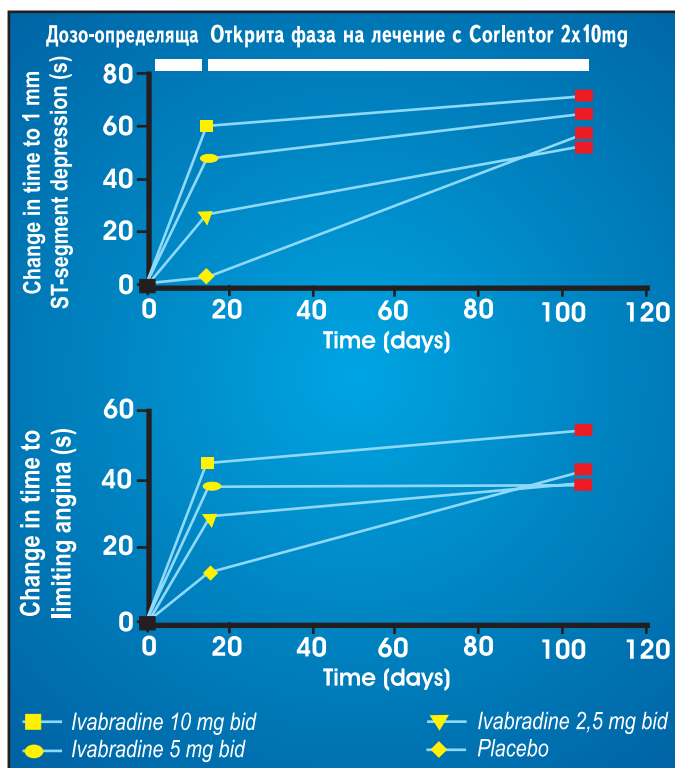
Това се придружава със значимо дозозависимо удължаване на времето до получаване на ST-депресия до 1 mm. През втората открита фаза на проучването повишаването на дозата се придружава с повишаване на толеранса към усилие, чиято степен е подобна на достигнатата от тази част от болните, които още в първата фаза са получавали максимална доза (фиг. 3, H26).

В последната фаза времето до получаване на лимитираща стенокардия при велоергометричния тест се понижава значимо при приемащите плацебо, като не се променя при приемащите Corlentor. Честотата на стенокардните пристъпи и нитроглицериновите нужди намаляват сред лекуваните. Страничните действия не се различават между групата на лекуваните и получаващите плацебо, с изключение на смущенията във визуса. В 2-15% от болните, получаващи 2,5-10 mg Corlentor, се появяват фосфени, стробоскопичен ефект или нетипично замъглено виждане, които са дозозависими. Очните смущения изчезват спонтанно след спиране на лекарството, което съответства на липсата на неререверзибилни промени в ретината. Те водят до отказ от прием на лекарството в по-малко от 1% от случаите¹⁴.

Антистенокардното и антиишемичното действие на Corlentor е сравнено с това на β -блокера atenolol в 4-месечно двойно-сляпо проучване (INITIATIVE), в което се рандомизират 939 болни със стабилна стенокардия. Болните получават 2 пъти по 5 mg Corlentor или 50 mg atenolol дневно в продължение на 4 седмици, след което дозата се увеличава



Фиг. 2. Промени във времето до поява на лимитираща ангина: Corlentor в края на дозовия интервал – втора седмица от началото на лечението

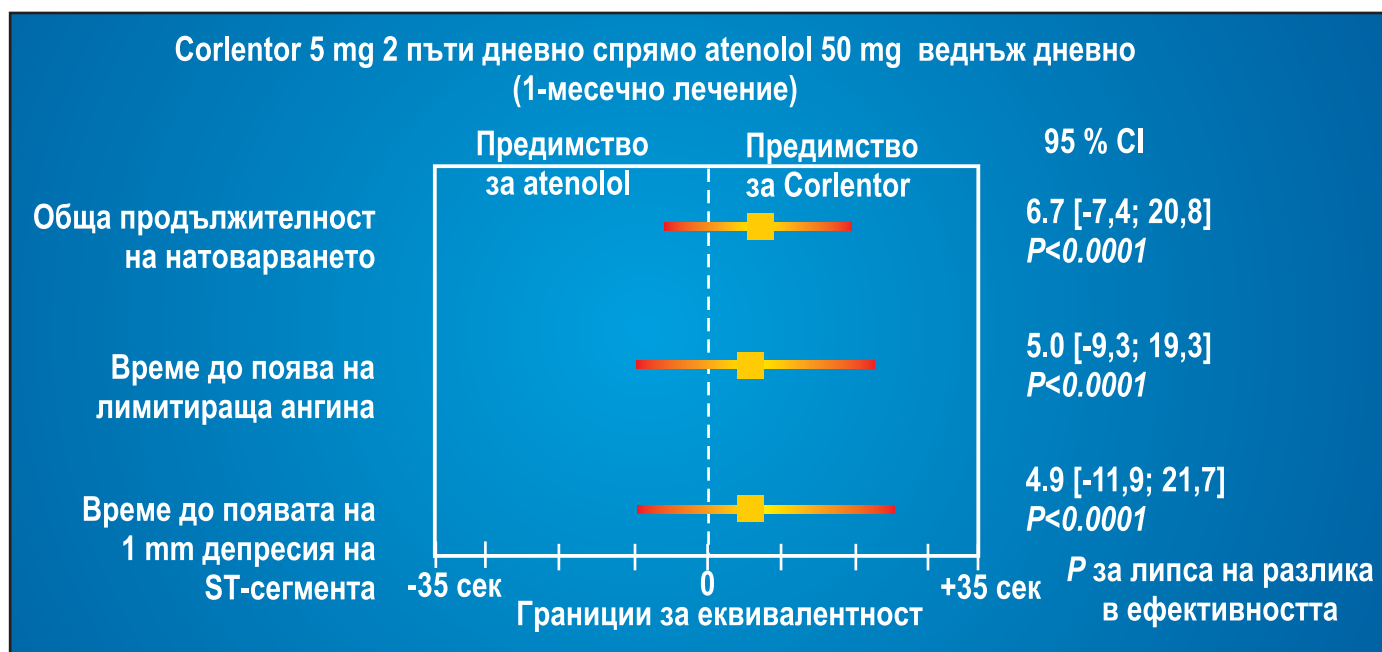


Фиг. 3.

на два пъти по 4,5 или 10 mg Corlentor или 100 mg atenolol дневно. Не се установяват статистически достоверни разлики в ефективността на двата лечебни режима във всяка от фазите на проучването, което показва, че Corlentor е поне толкова ефикасен, колкото atenolol в границите на приложените дози¹⁵ (фиг. 4, стр.28 Научно досие).

В друго рандомизирано проучване, продължаващо 3 месеца, действието на Corlentor два пъти по 7,5 mg и два пъти по 10 mg е сравнено с 10 mg amlodipine дневно при 1 195 болни от стабилна стенокардия с доказана коронарна болест. Установява се, че ефектът на дозата 2x7,5 mg Corlentor по отношение на всички измерени показатели при велоергометричния тест не се различава от този за 10 mg amlodipine дневно, а статистическият резултат ($p < 0,0001$) показва, че Corlentor не е по-малко ефикасен от amlodipine при профилактика на стенокардни пристъпи¹⁶.

Ефикасността и безопасността на комбинирана терапия с Corlentor е изследвана в продължение на 1 година при 386 болни със стабилна стенокардия на фона на лечение с дългодействащи нитрати или дихидропиридинови калциеви антагонисти. Corlentor е бил приложен в две дози – 2x5mg и 2x7,5 mg дневно. Първата доза на лекарството понижава сърдечната честота със средно 10 уд/мин, а втората – с 12 уд/мин. Понижената честота се е поддържала през цялото време на лечението. Броят на стенокардните пристъпи се е намалил значително след прилагането на Corlentor. Най-честите странични явления са били смущенията във визуса, но те са предизвикали прекъсване на лечението само в 1% от болните. Не са били открити ЕКГ-промени, включително QT_c-интервалът е останал незасегнат¹⁷.



Фиг. 4. Ранна антиишемична ефективност на Corlontor спрямо atenolol

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите от фармакологичните и клиничните проучвания показват, че инхибицията на йонния I_f -ток, осъществена специфично с новото лекарство Corlontor, е ефективна, приемливо безопасна и поносима стратегия за профилактика на стенокардията и подлежащата ѝ исхемия. Значителна част от болните със стенокардия могат да се повлияят благоприятно от изборителното понижаване на сърдечната честота с Corlontor, включително и онези, при които приложението на останалите антистенокардни средства е ограничено от неприемливи странични явления. Например, макар β -блокери да се считат за първа линия лекарства по избор за профилактика на стенокардията, те може да влошат протичането на хроничната артериална недостатъчност на крайниците, често придружаваща коронарната болест, на хроничната обструктивна белодробна болест, ангина на Принцметал, нарушенията на атрио-вентрикуларното провеждане и да затруднят лечението на някои метаболитни нарушения (захарен диабет, дислипидемия). Добре установената зависимост между приложението на β -блокери и поява на импотенция при мъжете, както и депресия при свата

- Изолирано понижаване на сърдечната честота
- Доказани антиишемични и антистенокардни качества
- Липса на негативно-инотропен ефект
- Запазване на скоростта на левокамерната релаксация (липса на влошаване на диастолната функция)
- Липса на коронарна вазоконстрикция
- Запазено предсърдно-камерно и камерно провеждане
- Запазване на кръвното налягане
- Липса на бронхоспазм, придружаващ β -блокери¹⁸

Табл. 1. Предимства на Corlontor при болните със стенокардия

пола, също ограничава тяхната приложимост. При някои болни приложението на някои калциеви антагонисти може да предизвика дисфункция на атрио-вентрикуларния възел и даже проява на застойна сърдечна недостатъчност, както и развитие на периферни отоци, гингивална хиперплазия и констипация (специален проблем при възрастните). Даже дългодействащите нитрати може да не се понасят добре, ако се придружават с главоболие, световъртеж, а интермитентната им употреба може да предизвика проява на „ребаунд“ стенокардия и вазоконстрикция. Споменатите странични действия на другите антистенокардни средства не са наблюдавани при приложението на Corlontor. Внезапното спиране на Corlontor не води до потенциално летален „ребаунд“ ефект, описан при краткочдействащите β -блокери, а продължителната му употреба не се придружава с развитие на толеранс, потенциален проблем при дългодействащите нитрати¹⁸. Предимствата на Corlontor при болните със стенокардия са систематизирани в табл. 1.

Благодарение на доказаните си антистенокардни качества, Corlontor е включен в алгоритъма за медикаментозно лечение на стабилната стенокардия, препоръчан от най-новото ръководство за поведение, като алтернативно лекарство при болните, които не толерират β -блокери² (фиг. 5).

Освен лечението на стабилната стенокардия, инхибицията на йонния I_f -ток с Corlontor се очаква да намери полезно приложение и при редица други ситуации. Например, ефектът на изборителното понижаване на сърдечната честота върху преживяемостта не е известен и на него е посветено голямо рандомизирано контролирано проучване, провеждащо се понастоящем с Corlontor, което включва болни с коронарна болест и умерена до тежка левокамерна дисфункция. Corlontor се очаква да окаже благоприятно въздействие върху миокард-



Фиг. 5. Алгоритъм за медикаментозно лечение на стабилна ангина. Високорисковите пациенти, кандидати за реваскуларизация единствено на прогностична основа, следва да бъдат идентифицирани и активно реферирани.

* Относителни противопоказания спрямо бета-блокада, в това число астма, симптоматична периферна съдова болест и сърдечен блок I степен. Избягвайте краткодействащите дихидропиридинови медикаменти, когато не са в комбинация с бета-блокатор. Прогностичните данни касаят доказателства за понижаване на СС смъртност или СС смъртност/МИ. Данните за симптоматика включват понижаване на необходимостта от реваскуларизация и хоспитализация при гръдна болест.

ната функция, намалявайки „излишната“ тахикардия при приложението на добутамин и при употребата на интрааортна балонна помпа. Възможно е да има благоприятен ефект и при повлияването на диастолната недостатъчност, трудно поддаваща се на съществуващото днес лечение.

Книгопис

1. Tendera M. If-inhibition: from pure heart rate reduction to treatment of Stable angina. *Eur. Heart J.* 2005,7 (Suppl.H) H3-H6
2. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006,doi: 10.1093/eurheartj/ehl002
3. Simonsen S.Ihlen H,Kjekshus JK. Hemodynamic and metabolic effects of timolol (Bolcarden) on ischaemic myocardium. *Acta. Med. Scand.* 1983: 213; 393-398
4. Guth B.D., et al. Mechanism of beneficial effect of beta-adrenergic blockade on exercise-induced myocardial ischaemia in conscious dogs. *Circ. feb* 1987; 60:738-746
5. Kjekshus JK. Importance of heart-rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol.* 1986;57:43 F-49F
6. Kjekshus JK, Gullestal L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure. *Eur.Heart J.* 1999; 1 (Suppl.H): H64-H69
7. Ferrari R. et al. Specific and selective If-inhibition: expected clinical benefits from pure heart rate reduction in coronary patients. *Eur. Heart J* 2005, 7 (Suppl. H): H16-H21
8. Simon L. et al. Coronary and hemodynamic effects of S.16257 a new bradycardiac agent in resting and exercising conscious dogs. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 1995; 275:659-666
9. Vilaine J.P. et al. Antiischaemic effects of ivabradine – a selective heart rate reducing agent in exercise –induced myocardial ischaemia in pigs. *J.Cardiovasc.Pharmacol.* 2003; 42:688-696
10. Monnet X et al. Heart rate reduction during exercise-induced myocardial ischaemia and stinng. *Eur. Heart J.*2004; 25:579-586
11. Mulder P. et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective If current inhibitor ivabradine improves left-ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circ.* 2004;109: 1674-1670
12. Camm A, Lan C.P. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine (S 16257) in adult patients with normal electrophysiological drugs. *R&D*, 2003; 4: 83-89
13. Borer J.S., Fox K, Jaillon P. et al. for the European Ivabradine Investigators. Antianginal and Antiischaemic effects of ivabradine, an If inhibitor un stable angina: a randomised double-blinded multicentered placebo-controlled trial. *Circ.* 2003;107:817-823
14. Di Francesco D., Camm J.Heart rate lowering by specific and selective If current inhibition with ivabradine- a new therapeutical prospective in cardiovascular disease. *Drugs* 2004; 64: 1757-1765
15. Tardif J.C., Ford J., Tendera M., Bourassa M. and Fox K. for the INITIATIVE investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005
16. Ruzyllo W., Ford IF,Tendera M.T et al. on behalf of the study investigators. Antianginal and Antiischaemic effects of the If current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapies in patients with chronic stable angina. Randomised controlled, double-blind trial. *Eur.Heart J.* 2004; 25(Suppl.):138
17. 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 multicentered trial.*Eur. Heart J.* 2004 (Suppl.):138
18. Tardif J.C. Ivabradine in clinical practice: benefits of If inhibition. *Eur. Heart J.* 2005; 7 (Suppl.H) H20-H32
19. Fox K.Future perspectives of If inhibition in various cardiac conditions. *Eur. Heart J.* 2005; 7 (Suppl. H): H33-H36