

Eficacia antianginosa de la ivabradina. Mecanismos de acción diferenciales con otros fármacos antianginosos

Jordi Bruguera-Cortada y Cosme García-García

Servicio de Cardiología. Hospital del Mar. Barcelona. España.

La reducción de la frecuencia cardiaca es un instrumento básico en el tratamiento de la angina crónica estable, con efectos tanto en los síntomas como en el pronóstico. Los bloqueadores beta, y en menor medida los calcioantagonistas no dihidropiridínicos, ejercen parte de su eficacia antianginosa por este mecanismo. La ivabradina inhibe de forma selectiva la corriente I_f en las células del nodo sinusal y logra una marcada prolongación del tiempo de despolarización diastólica espontánea y, con ello, una significativa reducción de la frecuencia cardiaca, tanto en reposo como durante el ejercicio, sin otros efectos hemodinámicos, a diferencia de los antagonistas del calcio o los bloqueadores beta, y con potencia similar a la de éstos. Los estudios en voluntarios sanos y en angina de esfuerzo crónica estable limitante han demostrado la eficacia frente a placebo con diferentes dosis. En comparación con los bloqueadores beta o antagonistas del calcio, o combinada con ellos, también se ha objetivado una franca mejoría de los síntomas anginosos y una mayor tolerancia al esfuerzo.

Palabras clave: Angina estable. Frecuencia cardiaca. Nodo sinusal.

The Antianginal Effects of Ivabradine. Its Mechanism of Action Differentiates It from Other Antianginal Drugs

Reducing the heart rate is one of the basic aims of treatment for chronic stable angina; it has an influence on both symptoms and prognosis. Beta-blockers, and to a lesser extent non-dihydropyridine calcium channel blockers, derive part of their antianginal effect from this mechanism. Ivabradine, a selective inhibitor of the I_f current in sinus node cells, markedly prolongs the spontaneous diastolic depolarization time and, thereby, significantly reduces the heart rate, both at rest and during exercise. Moreover, the drug has no other hemodynamic effects, unlike beta-blockers and calcium channel blockers, which have a similar effect on the heart rate. Studies in healthy volunteers and patients with chronic, stable, lifestyle-limiting exercise-induced angina have demonstrated ivabradine's effectiveness at different doses compared with placebo. Moreover, compared with beta-blockers, calcium channel blockers and their combination, the drug has also been shown to result in a clear improvement in anginal symptoms and in increased exercise tolerance.

Key words: Stable angina. Heart rate. Sinus node.

INTRODUCCIÓN

La angina de pecho crónica estable es un síndrome caracterizado por el dolor torácico, que en su forma típica aparece con el esfuerzo y se debe a isquemia miocárdica. Se relaciona con un desequilibrio entre una demanda de oxígeno aumentada, inducida por la actividad física, y un aporte de oxígeno limitado por una estenosis coronaria fija.

Para prevenir esta alteración y conseguir un adecuado control sintomático, clásicamente se han utilizado fár-

macos que actúan fundamentalmente mediante la reducción de la demanda de oxígeno (disminuyendo la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la contractilidad miocárdica) y en menor proporción con un efecto vasodilatador coronario. Los nitratos, los bloqueadores beta y los antagonistas del calcio^{1,2} han sido los fármacos más utilizados, pero recientemente se han introducido otros con acción metabólica sobre los cardiomiocitos: ranolacina³ y trimetacina^{4,5}.

Las técnicas de revascularización, sobre todo la angioplastia, y los tratamientos de prevención secundaria tras eventos isquémicos agudos han conseguido una importante reducción de la mortalidad de los pacientes con enfermedad coronaria y una mayor supervivencia en fase estable, pero con clínica de angina crónica. Datos del EuroHeart Survey sobre revascularización coronaria en 31 países europeos confirman que hasta un 53% de los

Correspondencia: Dr. J. Bruguera.
Servicio de Cardiología. Hospital del Mar.
Pg. Marítim, 25-29. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: jbruguera@imas.imim.es

ABREVIATURAS

FC: frecuencia cardíaca.

pacientes sometidos a una coronariografía presentan angina crónica estable⁶.

Existe pues un gran número de pacientes que requieren de tratamiento crónico farmacológico. Por otra parte, son bien conocidas las necesidades no cubiertas con los actuales tratamientos: intolerancias frecuentes, persistencia de la angina a pesar de la revascularización⁷ o en algunos casos ésta es imposible, e insuficiente prevención de los síntomas, de los eventos agudos o de la muerte⁸.

El tratamiento de la angina crónica estable tiene 2 objetivos principales: mejorar el pronóstico (evitar la progresión de la arteriosclerosis coronaria y reducir la mortalidad del infarto de miocardio) y la calidad de vida al abolir o disminuir la frecuencia de los síntomas anginosos².

FISIOLOGÍA DE LA FRECUENCIA CARDIACA

En condiciones fisiológicas, el flujo sanguíneo coronario aumenta proporcionalmente al incremento de la frecuencia cardíaca (FC) debido a mecanismos autorreguladores, la vasodilatación coronaria en respuesta al aumento del consumo de oxígeno miocárdico⁹ y el aumento de la velocidad del flujo sanguíneo¹⁰. Con ello se compensa el efecto del acortamiento de la perfusión diastólica causado por el aumento de la frecuencia cardíaca, que mantiene con aquélla una relación hiperbólica⁹. Este hecho permite mantener la función contráctil y el engrosamiento sistólico de la pared miocárdica¹¹. No obstante, el flujo por latido se mantiene o se reduce levemente.

Una estenosis coronaria crítica compromete este mecanismo y bloquea la vasodilatación regional, al tiempo que fenómenos de robo coronario en relación con la presencia de circulación colateral empeoran el flujo subendocárdico. A los aumentos de la FC, la autorregulación del vaso normal responde con una reducción de la resistencia microvascular para equilibrar un incremento del flujo sanguíneo, y la presión coronaria periférica disminuye. En contraste, la máxima dilatación previa del lecho microvascular postestenótico ha incrementado la resistencia, lo que refleja la reducción de la diástole, y la presión coronaria periférica aumenta con los aumentos de la FC¹². En experimentos con perros anestesiados y con estenosis coronarias inducidas, el estrés incrementa el flujo subendocárdico hacia el miocardio normal y lo disminuye en el miocardio postestenótico¹³. La reducción de la frecuencia cardíaca es, pues, un factor muy relevante en el tratamiento de la isquemia miocárdica, ya que no sólo mejora el equilibrio entre aporte y demanda, sino que interviene en la regulación de la microcirculación.

Factores adicionales que tener en cuenta sobre el beneficio de la reducción de la FC serían: la relación com-

probada entre FC y mortalidad, tanto en población sana¹⁴ como en hipertensos¹⁵ o en enfermos coronarios¹⁶ y postinfarto¹⁷, y la bien documentada relación entre FC y progresión de la aterosclerosis coronaria¹⁸, con una mayor incidencia de eventos isquémicos agudos secundarios a rotura de placa aterosclerótica¹⁹.

IVABRADINA

En la farmacopea de la angina crónica estable destaca un nuevo fármaco, la ivabradina, que inhibe la corriente I_f en las células del nodo sinusal, hecho que conlleva un bloqueo selectivo de los canales HCN en posición abierta, alargando así el tiempo de despolarización espontánea del nodo sinusal²⁰ y origina un marcado efecto bradicardizante, sin otros efectos hemodinámicos o sistémicos (fig. 1).

MECANISMOS DIFERENCIALES CON LOS BLOQUEADORES BETA

En comparación con los bloqueadores beta²¹, estudios experimentales en ratas objetivan que la reducción de la FC con ivabradina preserva la fracción de acortamiento y engrosamiento de la pared miocárdica, mientras que una reducción equivalente de la FC con atenolol reduce ampliamente la fracción de acortamiento y engrosamiento de la pared (fig. 2).

En perros conscientes, betabloqueados con propranolol y sometidos a ejercicio en cinta (*treadmill*), se observa incremento de la FC y de la función contráctil general. Durante el ejercicio, al crear una estenosis de la arteria circunfleja se reduce la función contráctil en el miocardio irrigado, que sin embargo queda enmascarada por la función general parcialmente preservada, en comparación con el placebo, por la reducción de la FC. La infusión intracoronaria de idazoxán, un inhibidor se-

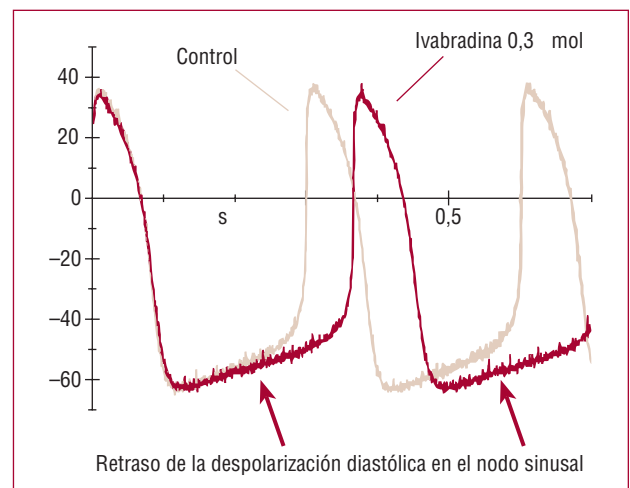


Fig. 1. Mecanismo de acción de ivabradina. Tomada de Di Francesco y Camm²⁰.

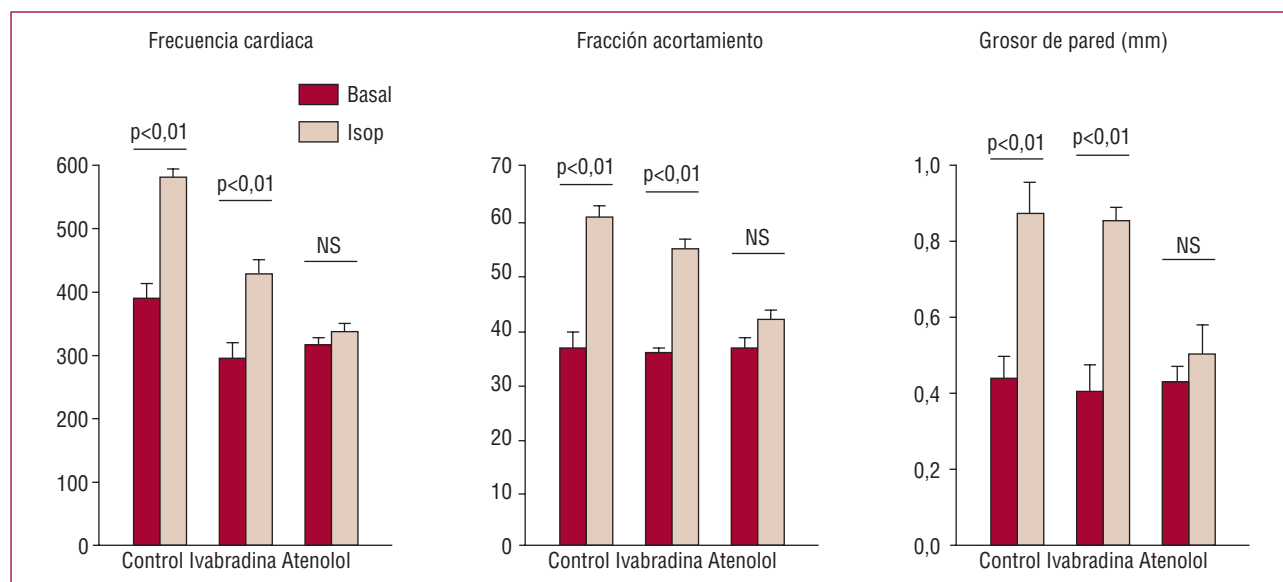


Fig. 2. Ivabradina mantiene la función cardiaca. Tomada de Du et al²¹.

lectivo de los receptores adrenérgicos α_2 , restaura parcialmente la función contráctil disminuida eliminando el tono vasoconstrictor coronario inducido por la estimulación alfaadrenérgica, tal como demuestra el incremento en el flujo sanguíneo subendocárdico²². Este efecto vasoconstrictor coronario α_2 -adrenérgico también se ha comprobado en la isquemia miocárdica inducida en humanos²³. Existen estudios en humanos sanos que comparan los efectos sobre la frecuencia cardiaca de ivabradina y propranolol, observándose en ambos grupos resultados similares²⁴ (fig. 3).

En otros estudios de experimentación con perros, se observa que el diámetro de las arterias epicárdicas aumenta con el ejercicio y la FC. La administración de propranolol reduce este diámetro durante el ejercicio, en con-

traste con el aumento que induce la ivabradina²⁵. Asimismo, la reducción de la FC inducida por propranolol limita incrementos en la función contráctil, representada por la $dp/dt_{\text{máx}}$, lo que no ocurre con la ivabradina²⁵ (fig. 4).

Asimismo, si bien la reducción de la FC es similar para ivabradina y atenolol en reposo y en ejercicio, la duración de la diástole es claramente mayor durante el ejercicio con la ivabradina²⁶, lo que mejora la relajación ventricular²⁷. Finalmente, la ivabradina atenúa el aturdimiento miocárdico (disfunción postisquémica) y se recupera la función contráctil más rápidamente con ivabradina que con la solución salina, mientras que el atenolol deprime y retrasa dicha recuperación. Con una estimulación eléctrica que mantiene la FC constante, los tiempos de recuperación entre la solución salina y la iva-

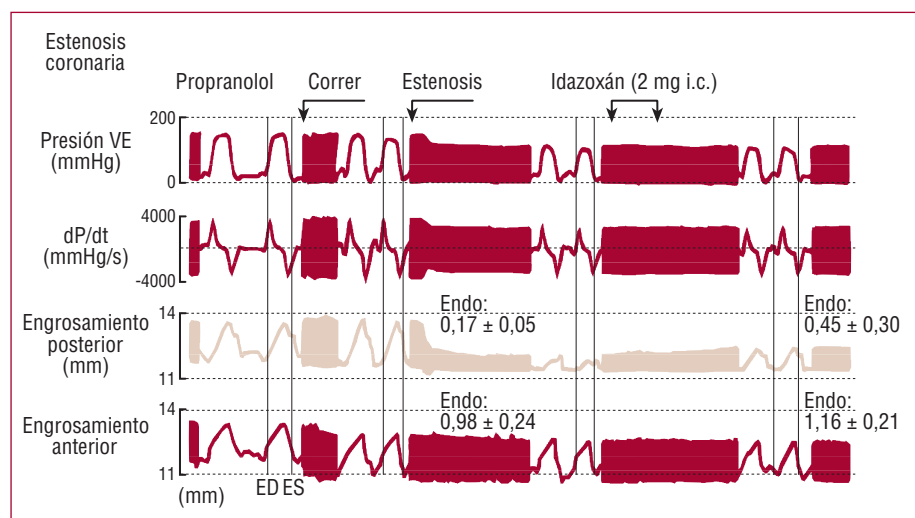
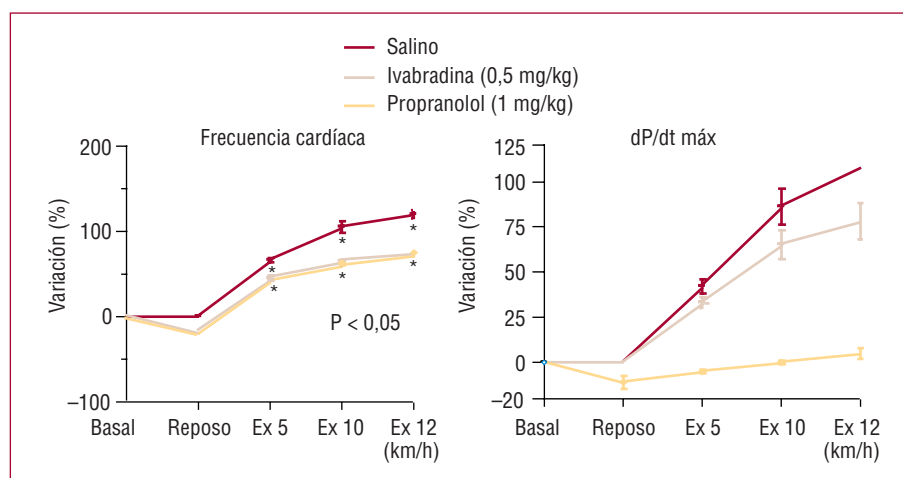


Fig. 3. Vasoconstricción coronaria alfaadrenérgica enmascarada por el bloqueo beta. Tomada de Joannides et al²⁴.

Fig. 4. Ivabradina no modifica la contractilidad cardíaca. Tomada de Simon et al²⁵.



bradina se equiparan, mientras que con atenolol la recuperación se enlentece aún más²⁸ (fig. 5).

La ivabradina, con su efecto exclusivo en la reducción de la FC, consigue reducir las demandas de oxígeno del miocardio, mejorar la perfusión coronaria, mantener la contractilidad miocárdica, proteger el miocardio isquémico y prevenir la rotura de la placa aterosclerótica.

EFICACIA CLÍNICA EN ANGINA ESTABLE

Se han publicado numerosos estudios que confirman la evidencia del efecto beneficioso de la ivabradina en el tratamiento de la angina crónica estable, y el volumen de pacientes tratados (5.000 pacientes; de ellos, 3.500 en las ramas de ivabradina) supera la validación realizada con otros antianginosos en uso actual.

EFICACIA EN MONOTERAPIA

La eficacia clínica de la ivabradina como fármaco antianginoso se objetivó frente a placebo por primera vez

en el estudio de Borer et al²⁹, en el que se incluyó a 360 pacientes con angina crónica estable. Se aleatorizó a estos pacientes a 4 ramas de tratamiento: ivabradina a dosis de 2,5, 5 o 10 mg bid o placebo durante 2 semanas. Posteriormente todos los pacientes recibieron ivabradina 10 mg bid durante 2-3 meses, para acabar con una nueva aleatorización durante 1 semana entre ivabradina 10 mg bid y placebo. En primer lugar, debe destacarse la significativa reducción en la FC, tanto basal como durante el esfuerzo máximo, en todos los grupos tratados con ivabradina en comparación con el grupo placebo. La disminución de la frecuencia se objetivó con todas las dosis de ivabradina, aunque resultó más marcada con dosis elevadas del fármaco.

El objetivo principal de eficacia fue evaluar el tiempo transcurrido hasta la aparición de depresión de 1 mm del segmento ST y el tiempo hasta la aparición de angina limitante en las ergometrías programadas, coincidiendo con el valle de actividad del fármaco. También se analizaron los parámetros de la prueba de esfuerzo en el momento de máxima concentración del fármaco y los epi-

Fig. 5. Ivabradina atenúa el aturdimiento miocárdico. Tomada de Monnet et al²⁸.

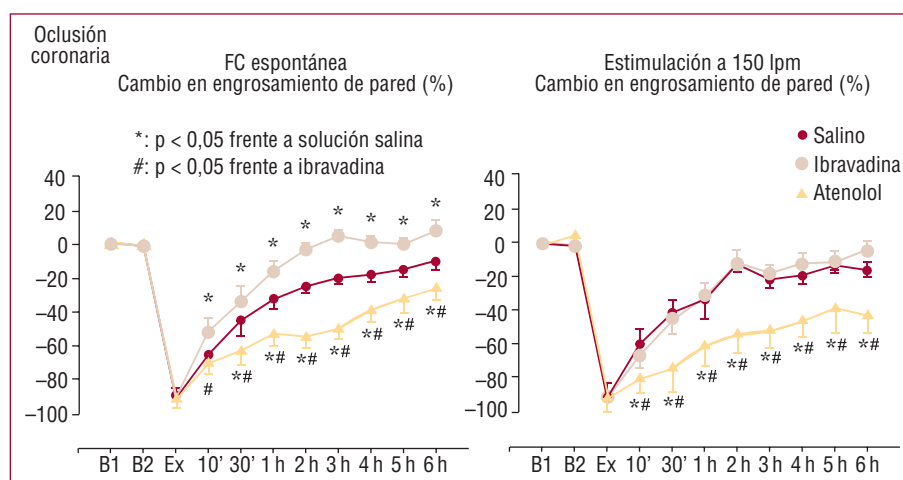
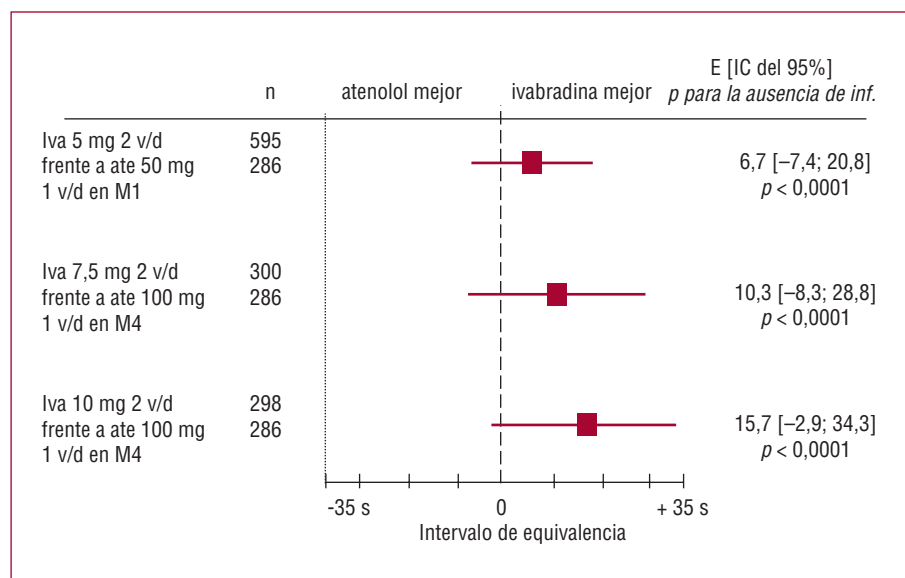


Fig. 6. Efectos sobre la duración total del ejercicio en la mínima actividad del fármaco. Tomada de Tardif et al³⁰.



sodios de angina que presentaron los pacientes durante el estudio.

Los pacientes tratados con ivabradina presentaron un incremento significativo del tiempo hasta la aparición de isquemia miocárdica en la ergometría (tiempo desde el inicio hasta el descenso de 1 mm del segmento ST), y este efecto resultó proporcional a la dosis. También se objetivó un incremento en el tiempo hasta la aparición de angina limitante con la concentración mínima del fármaco y una disminución del doble producto (presión arterial por FC) debido al efecto bradicardizante, así como un aumento total del trabajo cardíaco. Estos efectos positivos se mantuvieron durante el tiempo (3 meses) en que los pacientes recibieron de forma abierta ivabradina 10 mg/12 h. La última fase del estudio, aleatorización durante 1 semana a placebo o ivabradina 10 mg/12 h, permitió demostrar la ausencia de efecto rebote tras la retirada del tratamiento, pues los efectos positivos sólo se mantuvieron en los pacientes que siguieron con ivabradina y empeoraron significativamente en el grupo placebo.

En lo relativo a los síntomas anginosos, se observó una disminución significativa de las crisis semanales de angina en los pacientes tratados con ivabradina (media, 4,14 crisis semanales, frente a 0,95; p < 0,001), así como un menor consumo de nitratos de acción corta (2,28 y 0,5 unidades/semana) respecto a los que recibieron placebo.

Este beneficio clínico se asoció con una baja incidencia de efectos adversos, principalmente síntomas visuales como fotopsias (deslumbramiento) con los cambios bruscos de intensidad de luz, referidos en los pacientes que recibieron las dosis más elevadas (el 14,8%, con dosis de 10 mg/12 h), si bien estas alteraciones fueron transitorias, desaparecieron siempre con la retirada del fármaco y sólo motivaron el cese del tratamiento en un número inferior al 1%.

EFICACIA EN COMPARACIÓN CON BLOQUEADORES BETA

Una vez demostrada la eficacia de ivabradina frente a placebo en el tratamiento de la angina, se evaluó su efecto clínico en comparación con otros fármacos de probada eficacia en el tratamiento de la angina crónica, bloqueadores beta y antagonistas del calcio.

El estudio Initiative³⁰ (fig. 6), diseñado para demostrar ausencia de inferioridad, comparó la eficacia antianginosa de ivabradina con la de atenolol en una población de 939 pacientes afectados de angina estable. Este estudio aleatorizado de grupos paralelos, después de un período de 1 semana de aclaramiento con placebo, aleatorizaba a los pacientes a recibir ivabradina a dosis de 5 mg/12 h o atenolol 50 mg/día durante 1 mes. Finalizado ese período, las dosis se incrementaban a 7,5 o 10 mg de ivabradina o 100 mg de atenolol, tratamiento mantenido durante 3 meses más. En los 4 meses de duración del tratamiento, todos los pacientes realizaron una prueba de esfuerzo en cinta ergométrica antes de la aleatorización, otra tras el primer período de un mes y una última al finalizar el estudio. Estas pruebas se realizaron de forma doble: coincidiendo con la máxima actividad del fármaco y durante la mínima.

El objetivo principal del estudio fue valorar la eficacia del tratamiento analizando la duración total del ejercicio durante la prueba de esfuerzo, coincidiendo con la mínima actividad del fármaco. También el resto de los parámetros de la ergometría: los tiempos hasta el inicio de angina, hasta la aparición de angina limitante y hasta el inicio de isquemia miocárdica (descenso > 1 mm del segmento ST), así como el número de episodios de angina que presentaron durante los 4 meses de seguimiento.

Al finalizar el primer mes de tratamiento (ivabradina 5 mg/12 h o atenolol 50 mg/día), se observó una tenden-

cia favorable a la ivabradina en incrementar la duración total del ejercicio, así como un aumento del tiempo hasta la aparición de angina limitante y un retraso en la aparición de isquemia (descenso del ST). Tras los 4 meses, la duración total del ejercicio fue de 91,7 s en los pacientes que habían recibido ivabradina 10 mg, de 86,8 s en los que recibieron 7,5 mg y sólo 78,8 s en el grupo de atenolol 100 mg. En los demás parámetros de la prueba de esfuerzo, el tiempo hasta la aparición de angina limitante y hasta el inicio de la isquemia también se confirmaron estos resultados favorables a ivabradina.

En todos los grupos de tratamiento se observó una reducción en el número de episodios de angina, sin diferencias entre los que recibieron ivabradina (7,5 o 10 mg/12 h) o atenolol (100 mg/24 h). El consumo de nitratos de acción corta también disminuyó de forma similar en todos los grupos en relación con la fase basal.

Los pacientes que recibieron ivabradina no presentaron efectos adversos graves, y destacan únicamente algunas alteraciones visuales (fotopsias) después de 40 días de tratamiento, efectos que resultaron transitorios. Por otro lado, tampoco se objetivaron diferencias en relación con alteraciones del intervalo QT o en mortalidad entre los diferentes grupos de tratamiento.

Por tanto los resultados de este estudio, confirmaron que no hay diferencias entre ivabradina y atenolol en cuanto a eficacia en el tratamiento de la angina crónica estable.

EFICACIA EN COMPARACIÓN CON ANTAGONISTAS DEL CALCIO

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y en grupos paralelos, Ruzyllo et al³¹ comparan el tratamiento con ivabradina a dosis de 7,5 y 10 mg/12 h frente a amlodipino 10 mg/día, en 1.135 pacientes con angina crónica estable. La aleatorización se realizó tras un período de aclaramiento con placebo, y se mantuvieron los 3 brazos de tratamiento durante 3 meses. Los pacientes se sometieron a una prueba de esfuerzo en condiciones basales y posteriormente cada mes durante el período de tratamiento. Estas pruebas se realizaron por duplicado, coincidiendo con el valle y el pico de actividad del fármaco.

El objetivo principal del estudio fue evaluar el cambio en la duración total del ejercicio, entre la aleatorización y el final del estudio, en el momento valle de actividad del fármaco. Asimismo, se analizó el resto de los parámetros de la prueba de esfuerzo: el tiempo hasta la aparición de angina limitante, hasta el inicio de los síntomas, hasta la aparición de isquemia (depresión de segmento ST 1 mm), el doble producto (presión arterial por FC), el número de episodios de angina y los efectos adversos en todos los grupos de tratamiento. La FC y el doble producto disminuyeron de forma significativa y en mayor proporción en los pacientes tratados con ivabradina que en los que recibieron amlodipino.

La duración total del ejercicio se prolongó al tercer mes de tratamiento en todos los grupos respecto a la situación basal. Este incremento fue de $27,6 \pm 91,7$ s en el grupo de ivabradina 7,5 mg; $21,7 \pm 94,5$ s en el de ivabradina 10 mg, y $31,2 \pm 92$ s en los de amlodipino. También se observó un retraso en el tiempo de aparición de isquemia miocárdica y de angina limitante en todos los grupos en comparación con el resultado basal. Este resultado confirma la ausencia de inferioridad de ivabradina respecto al amlodipino en el tratamiento de la angina estable ($p < 0,001$).

EFICACIA EN COMBINACIÓN CON OTROS ANTIANGINOSOS

La ivabradina se ha utilizado en terapia combinada con otros antianginosos; destaca el estudio de López-Bescós et al³², con 386 pacientes con angina estable que recibían amlodipino o nitratos, a los que se añadió, a doble ciego, ivabradina o placebo. En un seguimiento de 12 meses se redujo la FC entre 10-12 lpm a dosis de 5 y 7,5 mg de ivabradina y se objetivó una significativa disminución de los episodios de angina respecto a la situación basal en los pacientes que recibían ivabradina.

Actualmente está en curso un ensayo clínico en pacientes con angina crónica estable en el que se combina ivabradina y atenolol. Asimismo está en desarrollo el estudio Beautiful, en pacientes con miocardiopatía de origen isquémico con disfunción sistólica (fracción de eyección menor del 40%), en el que se agrega ivabradina o placebo al tratamiento convencional que incluye bloqueadores beta.

CONCLUSIONES

La ivabradina, inhibidor selectivo de la corriente iónica de los canales I_f , prolonga el tiempo de despolarización espontánea diastólica de las células del nodo sinusal y consigue una reducción de la FC en reposo y en esfuerzo similar a la de los bloqueadores beta. En consecuencia, produce una franca mejoría de los síntomas de angina y de los parámetros de isquemia valorados en las pruebas de esfuerzo, en proporción similar a los antagonistas del calcio o los bloqueadores beta. También se ha demostrado beneficio adicional combinada con otros fármacos antianginosos. El nivel de eficacia y seguridad de ivabradina en cuanto a efectos adversos graves ha sido muy alto y similar al de placebo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 1997;18:394-413.

2. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas J, Fihn S, Gardin J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation*. 1999;99:2829-48.
3. Chaitman BR, Pepine CL, Parker CJ, Skopal J, Chumakova G, Kutch J, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: A randomised controlled trial. *JAMA*. 2004;291:309-16.
4. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokinos D, Dargie H, Mathes P, et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina: comparison with propranolol in patients with stable angina. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;37:279-88.
5. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, Koronkiewicz A, Mamcarz A, Iszulak W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicenter study (TRIMPOL II). *Eur Heart J*. 2001;22: 2267-74.
6. Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME, Moier W, Moris C, Piscione F, et al. Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the EuroHeart Survey on coronary revascularization. *Eur Heart J*. 2005;26:1169-79.
7. Holubkov R, Laskey W, Haviland A, Slater J, Bourasa M, Aslandou H, et al. NHLBI Dynamic registry. *Am Heart J*. 2002;144:826-33.
8. Henderson RA, Pacok S, Cluyten T, Knight R, Keith A, Fox A. Seven year outcome in the RITA-2 trial: coronary angiography versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1161-70.
9. Colin P, Ghela H, Monnet X, Hittinger L, Bercleaux A. Effect of craded heart rate reduction with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time in exercising dogs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;308:236-40.
10. Nabel EG, Selwing AP, Ganz P. Paradoxal narrowing of atherosclerotic coronary arteries induced by increases in heart rate. *Circulation*. 1990;81:850-9.
11. Ambrosio G, Betacchi S, Pace L, Losi MA, Perrone-Filardi P, Soricello A, et al. Prolonged impairment of regional contractile function after resolution of exercise-induced angina: evidence of myocardial stunning in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1996;94:2455-64.
12. Heusch G, Yoshimoto N. Effects of heart rate and perfusion pressure on segmental coronary resistances and collateral perfusion. *Pflügers Arch*. 1983;397:284-9.
13. Baumgart D, EhrinT, Heusch G. A proischemic action of nisoldipine: relationship to a decrease in perfusion pressure and comparison to dipyridamole. *Cardiovasc Res*. 1993;27:1254-9.
14. Benetos A, Rudnichi A, Rhomas F, Safor M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in French population: role of age, gender and blood pressure. *Hypertension*. 1999;33:44-52.
15. Gillman MW, Kannad W, Belenger A, D'Agostino R. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study. *Am Heart J*. 1993;125:1148-54.
16. Diaz A, Bourasa M, Guertin M, Tardif JC. Long term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2005;26:967-74.
17. Tavazzi L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure? *Eur Heart J Supplements*. 2003;5:G15-8.
18. Beere PA, Glagov S, Zaring CK. Retarding effect on lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science*. 1984;226:180-2.
19. Heidland UE, Strauer B. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation*. 2001;104:1477-82.
20. DiFrancesco D, Camm J. Heart rate lowering specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs*. 2004;64:1757-65.
21. Du XJ, Feng X, Gao X, Tanz X, Kirian H, Dart A, et al. I_f channel inhibitor ivabradine lowers heart rate in mice with enhanced sympathoadrenergic activities. *Br J Pharmacol*. 2004;142:107-12.
22. Seitelberger R, Guth G, Heusch G, Lee JD, Katayanet K, Ress J, et al. Intracoronary alpha 2-adrenergic receptor blockade attenuates ischemia in conscious dogs during exercise. *Circ Res*. 1988;62:436-42.
23. Heusch G, Baumgart D, Camici P, Chilian W, Gregorius L, Hess O, et al. α2-adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans. *Circulation*. 2000;101:689-94.
24. Ioannides R, Moore N, Iacob M, Compagnon P, Lerebours G, Menard JF, et al. Comparative effects of ivabradine, a selective heart rate-lowering agent, and propranolol on systemic and cardiac haemodynamics at rest and during exercise. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 61:127-37.
25. Simon L, Ghaleb B, Puybasset L, Giudicelli DF, Bardeaux A. Coronary and hemodynamic effects of S16257, a new bradycardic agent in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;275:659-66.
26. Colin P, Ghaleb B, Monnet X, Su J, Hittinger L. Contribution of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;284:H676-82.
27. Colin P, Ghaleb B, Hittinger L, Monnet X, Slamo H, Giudicelli JF, et al. Differential effects of heart rate reduction and beta blockade on left ventricle relaxation during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282:H672-9.
28. Monnet X, Colin P, Ghaleb B, Hittinger L, Giudicelli JF, Berdeaux A. Heart rate reduction during exercise-induced myocardial ischemia and stunning. *Eur Heart J*. 2004;25:579-86.
29. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebaux G, for the Ivabradine investigator group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I_f inhibitor in stable angina. *Circulation*. 2003;107:817-23.
30. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourasa M, Fox K, for the Initiate Study 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.
31. Ruzyllo W, Ford I, Tendera M, Fox K, on behalf of the study investigators. Antianginal and anti-ischemic effects of the I_f current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapy in patients with chronic stable angina: a 3-month randomised, controlled, double blind, multicenter trial [resumen]. *Eur Heart J*. 2004;25:878.
32. López-Bescós L, Filipova S, Martos R, on behalf of the study investigators. Long-term safety and antianginal efficacy of the I_f current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina. A one-year randomised, double-blind, multicentre trial [resumen]. *Eur Heart J*. 2004;25:876.