

## Ivabradina, un bloqueador selectivo de la corriente $I_f$ . Aspectos farmacológicos y tolerabilidad

Miguel Vaquero, Ricardo Gómez, Lucía Núñez, Ricardo Caballero, Eva Delpón, Adriana Barana y Juan Tamargo

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España.

La frecuencia cardiaca es el principal determinante de las demandas miocárdicas de  $O_2$  y del flujo sanguíneo coronario. La frecuencia cardiaca depende de la actividad eléctrica espontánea de las células marcapasos del nódulo sinoauricular. Estas células presentan una fase de despolarización diastólica que desplaza el potencial de membrana hacia su valor umbral y se inicia un nuevo potencial de acción que se propaga a través del miocardio y produce una respuesta contráctil. La corriente  $I_f$  de entrada de iones  $Na^+$  y  $K^+$  a través de canales activados por la hiperpolarización y modulados por nucleótidos cíclicos (HCN) es la principal determinante de la inclinación de la fase de lenta despolarización diastólica. Los canales se abren cuando el potencial de membrana se hiperpolariza y se modulan por la concentración celular de adenosinmonofosfato cíclico. La ivabradina es un bloqueador específico de la  $I_f$ . Para ello debe atravesar la membrana y alcanzar su receptor, que se encuentra en la boca intracelular del poro del canal. Como consecuencia, produce una reducción dependiente de la dosis de la frecuencia cardiaca, que reduce las demandas miocárdicas de  $O_2$  y aumenta el flujo sanguíneo coronario. Sin embargo, a concentraciones terapéuticas no inhibe otras corrientes iónicas cardiacas, razón por la que no modifica la presión arterial, la contractilidad o las propiedades electrofisiológicas cardiacas. En este artículo se revisa el mecanismo de acción, las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas y las reacciones adversas y contraindicaciones de la ivabradina.

**Palabras clave:** *Ivabradina. Frecuencia cardiaca. Angina de pecho. Corriente  $I_f$ . Farmacología cardiaca.*

### **Ivabradine: a Selective $I_f$ Current Inhibitor. Pharmacological Characteristics and Tolerability**

The heart rate is the main determinant of both myocardial oxygen demand and coronary blood flow. Heart rate is determined by spontaneous electrical activity in the pacemaker cells of the sinoatrial node. These cells exhibit a diastolic depolarization phase that drives the membrane potential towards the threshold value for initiating a new action potential, which propagates throughout the myocardium and triggers a contractile response. The  $I_f$  current, an inward current of  $Na^+$  and  $K^+$  ions through hyperpolarization-activated cyclic-nucleotide-gated (HCN) channels, is the main determinant of the slope of the slow diastolic depolarization phase. These channels open in response to membrane hyperpolarization and are modulated by the intracellular cAMP concentration. Ivabradine specifically blocks the  $I_f$  current. To do so, it crosses the membrane and binds to a receptor located on the intracellular side of the channel pore. As a result, ivabradine produces a dose-dependent decrease in heart rate that reduces myocardial oxygen demand and increases coronary blood flow. However, at therapeutic concentrations, it does not affect other cardiac ionic currents, which is why ivabradine does not alter blood pressure, cardiac contractility, or cardiac electrophysiological parameters. This article reviews ivabradine's mechanism of action, pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, side effects, and interactions.

**Key words:** *Ivabradine. Heart rate. Angina pectoris.  $I_f$  current. Cardiac pharmacology.*

Financiación: Beca SAF-2005-04609 y Red HERACLES RD 06/0009.

Correspondencia: Dr. J. Tamargo.  
Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina.  
Universidad Complutense.  
Avda. Complutense, s/n. 28040 Madrid. España.  
Correo electrónico: jtamargo@med.ucm.es

## PAPEL DE LA FRECUENCIA CARDIACA

El aumento de la frecuencia sinusal es una respuesta fisiológica producida en diversas situaciones de la vida diaria (p. ej., durante el ejercicio físico o situaciones de estrés), que permite un rápido ajuste del volumen minuto cardiaco a las necesidades del organismo. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que hay relación entre el aumento de la frecuencia cardiaca en reposo y el

**ABREVIATURAS**

ABC: área bajo la curva.  
 ACh: acetilcolina.  
 AMPc: adenosinmonofosfato cíclico.  
 AV: auriculoventricular.  
 C<sub>máx</sub>: concentración plasmática máxima.  
 CNBD: dominio de unión de nucleótidos cíclicos.  
 ECG: electrocardiograma.  
 E<sub>m</sub>: potencial de membrana.  
 EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.  
 HCN: canales activados por hiperpolarización y regulados por nucleótidos cíclicos.  
 HTA: hipertensión arterial.  
 I<sub>Ca,L</sub>: corriente de entrada de Ca a través de los canales L.  
 I<sub>Ca,T</sub>: corriente de entrada de Ca a través de los canales T.  
 I<sub>f</sub>: corriente marcapasos.  
 I<sub>Na</sub>: corriente de entrada de Na.  
 MVO<sub>2</sub>: demandas miocárdicas de O<sub>2</sub>.  
 SA: sinoauricular.

aumento de la morbimortalidad cardiovascular y de la mortalidad total. Es decir, que un aumento de la frecuencia cardíaca es inversamente proporcional a la expectativa de vida. Esta relación ha sido confirmada tanto en la población general<sup>1-3</sup> como en poblaciones más específicas, como ancianos<sup>4,5</sup> o pacientes con hipertensión<sup>6,7</sup>, infarto de miocardio<sup>8</sup>, diabetes mellitus o sometidos a *bypass*<sup>3</sup>. La taquicardia sinusal en reposo también se asocia a otros factores de riesgo, incluida la hipertensión arterial (HTA), la obesidad, la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la hiperlipidemia<sup>9</sup>. Además, los estudios de Framingham<sup>10</sup> y Göteborg<sup>11</sup> demostraron la existencia de una relación entre frecuencia cardíaca y muerte súbita cardíaca.

En un reciente estudio realizado con 25.000 pacientes con cardiopatía isquémica seguidos durante 14,7 años, se demostró que el aumento en la frecuencia cardíaca basal era un predictor de muerte total y cardiovascular independiente de otros factores de riesgo (HTA, diabetes o tabaquismo) y que esta relación persistía incluso en individuos jóvenes de bajo riesgo y a todos los rangos de frecuencia superiores a 60 lpm<sup>6</sup>. Más aún, la reducción de la mortalidad producida por los bloqueadores betaadrenérgicos, verapamilo y diltiazem ha sido relacionada, en parte, con su capacidad para reducir la frecuencia cardíaca en pacientes con infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca<sup>12-14</sup>; de hecho, en pacientes anginosos, el efecto beneficioso de los bloqueadores betaadrenérgicos desaparece tras normalizar la frecuencia cardíaca mediante estimulación auricular<sup>15</sup>.

**CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN ESPAÑA**

Las enfermedades cardiovasculares (HTA, cardiopatía isquémica, ictus, taquiarritmias, insuficiencia car-

diaca) constituyen la primera causa de mortalidad en España. De hecho, estas enfermedades causaron 156.422 fallecimientos en 2000, es decir 38,5% de las defunciones y casi duplica los producidos por la segunda causa de mortalidad, el cáncer. Según el Plan Integral de Cardiopatía Isquémica 2004-2007 del Ministerio de Sanidad y Consumo, en España la cardiopatía isquémica ocasiona el mayor número de muertes (el 31% del total, el 40% en varones y el 24% en mujeres)<sup>16</sup>. Además de la elevada mortalidad, la cardiopatía isquémica representa unos enormes costes económicos, que en el año 2003 se estimaron en 1.948 millones de euros. De ellos, 727 millones corresponden a los costes directos (hospitalización, fármacos y seguimiento) y 1.221 millones a los costes indirectos, derivados de la pérdida de productividad por incapacidad transitoria o permanente o por fallecimiento del paciente<sup>16</sup>.

La cardiopatía isquémica engloba diversos trastornos en los que hay un desequilibrio entre el aporte u oferta coronaria de O<sub>2</sub> y las demandas miocárdicas de O<sub>2</sub> (MVO<sub>2</sub>). La angina crónica estable es la manifestación más frecuente de la cardiopatía isquémica y es la primera manifestación de esta enfermedad en al menos la mitad de los pacientes<sup>17</sup>. Se caracteriza por ataques recurrentes de dolor torácico desencadenados por el ejercicio o situaciones equivalentes que implican un aumento de las MVO<sub>2</sub><sup>18</sup>. Este aumento no se acompaña de un incremento paralelo del flujo sanguíneo coronario debido a la presencia de placas de ateroma (lesiones fijas) en las arterias epicárdicas que ocluyen, en mayor o menor grado, la luz vascular y reducen la reserva vascular coronaria. La angina estable puede progresar hacia la aparición de síndromes coronarios agudos (infarto agudo de miocardio y angina inestable) y la muerte del paciente.

Actualmente, en España, alrededor de 1.600.000 personas padecen angina crónica estable<sup>16</sup>. De ellas, casi un 16% presenta, además de arteriopatías periféricas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y/o asma, por lo que no se puede tratarlas con bloqueadores betaadrenérgicos. Por otro lado, la cardiopatía isquémica y la HTA son las principales afecciones que causan insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular sistólica o diastólica; en estos pacientes los antagonistas del calcio están contraindicados. A ello debemos añadir que casi dos tercios de los pacientes con angina de pecho siguen presentando episodios dolorosos a pesar del tratamiento combinado con múltiples antianginosos (nitratos, antagonistas del calcio y bloqueadores betaadrenérgicos)<sup>19</sup>.

**PAPEL DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

Diversos hallazgos han demostrado que la frecuencia cardíaca tiene un papel esencial en la génesis de la angi-

na crónica estable y representa un importante factor de riesgo cardiovascular:

1. La frecuencia cardiaca es el principal determinante de las MVO<sub>2</sub> y del aporte coronario de O<sub>2</sub>. La diástole es el momento del ciclo cardiaco en el que se produce el mayor aumento del flujo sanguíneo coronario. Cuando aumenta la frecuencia cardiaca disminuye el flujo sanguíneo coronario, ya que acorta la duración de la diástole y aumentan las MVO<sub>2</sub>, por lo que podría facilitar la aparición de cuadros de isquemia cardiaca. En pacientes con angina de pecho crónica estable, la relación entre frecuencia e isquemia cardíacas es fácilmente demostrable, ya que el dolor precordial se induce habitualmente cuando aumenta la frecuencia cardiaca del paciente en respuesta al ejercicio físico (prueba de esfuerzo) o a un estrés emocional. Por el contrario, la reducción de la frecuencia cardiaca prolonga la duración del intervalo diastólico, aumenta el tiempo de perfusión coronaria efectiva y el flujo sanguíneo coronario (particularmente a nivel subendocárdico) y disminuyen las MVO<sub>2</sub>. Como consecuencia de ambos efectos disminuye la isquemia coronaria.

2. El aumento de la frecuencia cardiaca se ha correlacionado con la progresión de la placa de ateroma y con su rotura, al aumentar el estrés hemodinámico al que se someten las arterias coronarias epicárdicas durante la sístole, y este efecto es independiente de los cambios en la presión arterial<sup>20-22</sup>. Por el contrario, algunos datos experimentales respaldan la hipótesis de que la reducción de la frecuencia cardiaca produce un efecto antiaterogénico directo<sup>20,23</sup>.

3. El aumento de la frecuencia cardiaca en reposo es un indicador de un aumento de la actividad simpática y/o una disminución del tono cardiaco vagal. Ambos factores, que aparecen en pacientes con escaso entrenamiento físico, disminuyen el umbral de fibrilación ventricular y pueden aumentar la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con cardiopatía isquémica, y en pacientes con hiperlipidemia puede ser un marcador de progresión de la arteriosclerosis<sup>24,25</sup>.

4. Tras un seguimiento de 34 años, el estudio de Framingham<sup>26</sup> ha demostrado en pacientes hipertensos que el aumento de la frecuencia cardiaca se acompaña de un aumento en la mortalidad por cardiopatía isquémica, por enfermedad cardiovascular o por cualquier otra causa. Además, la taquicardia predice el desarrollo de HTA<sup>6,27</sup>. De hecho, el estudio CARDIA, que siguió durante 10 años a 4.762 pacientes hipertensos adultos, demostró que un aumento de 10 lpm incrementa la presión arterial diastólica en 1,3 mmHg<sup>28</sup>.

5. Como ya hemos mencionado, la reducción de la mortalidad producida por los bloqueadores betaadrenérgicos en pacientes con infarto de miocardio parece correlacionarse con la disminución de la frecuencia cardiaca que producen<sup>15,29,30</sup>. De hecho, los fármacos que presentan actividad simpaticomimética intrínseca, que aumen-

tan la frecuencia cardiaca en reposo, no reducen o incluso aumentan la mortalidad<sup>31</sup>.

6. Por último, en pacientes con disfunción ventricular izquierda, la reducción de la frecuencia cardiaca prolonga el tiempo de llenado diastólico, lo que mejora el llenado ventricular y el volumen latido cardiaco. Ello se traduce en una mejoría de la eficacia y la función de bomba, que conlleva, a su vez, una reducción del tono simpático cardiaco. Dado que la cardiopatía isquémica es la primera causa de insuficiencia cardiaca, sería de esperar que la reducción selectiva de la frecuencia cardiaca pudiera ser beneficiosa también en pacientes con cardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca.

## PROBLEMAS DE LOS ANTIANGINOSOS CLÁSICOS

En la actualidad, disponemos de diversos fármacos antianginosos que reducen la frecuencia cardiaca, tales como los bloqueadores betaadrenérgicos, el verapamilo y el diltiazem. A pesar de su probada eficacia en pacientes con angina de pecho crónica estable, los bloqueadores betaadrenérgicos producen una alta incidencia de reacciones adversas: hipotensión arterial, bradicardia, depresión, mareos, fatiga, disfunción sexual, depresión de la conducción a través del nodo auriculoventricular (AV), broncospasmo, reducción de los flujos periféricos (extremidades frías) y alteraciones del metabolismo lipídico; además, la supresión brusca del tratamiento produce un efecto de rebote potencialmente fatal. Estos fármacos están contraindicados en pacientes con EPOC o asma, bloqueo AV (intervalo PR > 0,22 s), hipotensión (PAS < 90 mmHg), choque cardiogénico, acidosis metabólica, insuficiencia cardiaca no controlada o estenosis aórtica, y deben ser utilizados con precaución en pacientes con diabetes insulino-dependiente o vasculopatías periféricas<sup>31</sup>. Estas reacciones adversas son la causa de que, en general, se utilicen a dosis inadecuadas y que sólo en el 32% de los pacientes que toman bloqueadores betaadrenérgicos se alcance una frecuencia cardiaca < 60 lpm<sup>32</sup>.

Los antagonistas del calcio son una importante alternativa. Las dihidropiridinas no disminuyen la frecuencia cardiaca, algo que sí hacen el verapamilo y el diltiazem. Estos dos fármacos también deprimen la contractilidad cardiaca y producen diversos grados de bloqueo del nodo AV. Además, los antagonistas del calcio producen reacciones adversas digestivas (estreñimiento con verapamilo), cardiodepresoras (bradicardia, insuficiencia cardiaca), vasodilatadoras (sofocos, mareos, cefaleas, congestión nasal, hipotensión y edema pretibial) y la supresión brusca del tratamiento puede producir angina de rebote, particularmente en pacientes con vasospasmo coronario<sup>18</sup>.

Los nitratos de larga duración pueden producir un aumento reflejo de la frecuencia cardiaca, cefaleas frontales y mareos y, de nuevo, la supresión brusca del trata-

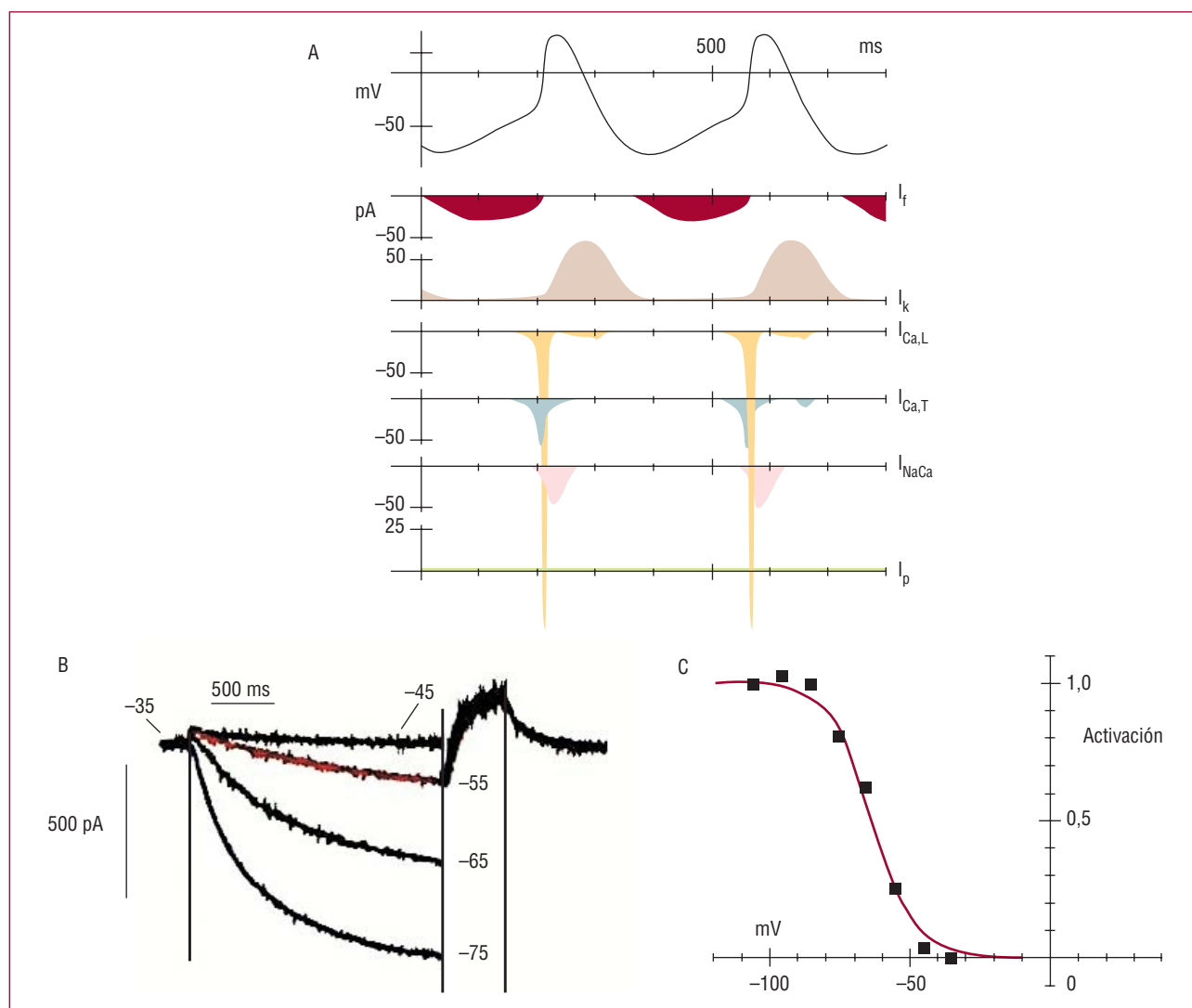
miento puede producir vasoconstricción coronaria y angina. Además, su efectividad clínica disminuye cuando se administran de forma continuada (tolerancia).

Es decir, que los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la angina estable existentes en el momento actual, si bien son eficaces, no pueden ser utilizados en algunos pacientes de alto riesgo. Más aún, casi dos tercios de los pacientes con angina no pueden ser controlados incluso tras el tratamiento con nitratos, antagonistas del calcio y bloqueadores betaadrenérgicos<sup>33</sup>. Por tanto, necesitamos nuevos fármacos que eviten los inconvenientes de los fármacos disponibles y permitan tratar eficazmente a los pacientes que no pueden ser tratados con ellos o en los que éstos están contraindicados. Quizá una buena alternativa sean los fármacos denominados *bradicardizantes selectivos*.

## AUTOMATISMO CARDIACO

Aunque todas las células cardiacas son excitables, algunas de ellas presentan la propiedad de ser automáticas, es decir, son capaces de autoexcitarse y generar potenciales de acción propagados y respuestas contráctiles de forma espontánea<sup>34</sup>. En condiciones fisiológicas presentan actividad automática el nodo sinoauricular (SA), algunas estructuras del nodo AV, el sistema de His-Purkinje y ciertas estructuras especializadas de la aurícula localizadas alrededor del seno coronario y de los tractos internodales.

Como muestra la figura 1, el impulso cardíaco se genera en el nodo SA, una pequeña estructura ( $3 \times 5$  mm) que se localiza en la confluencia de la vena cava superior con la orejuela derecha y la pared lateral de la aurícula derecha. Las células del nodo SA son más pequeñas ( $3-5 \mu\text{m}$ )



**Fig. 1.** A: simulación por ordenador de las corrientes iónicas implicadas en la generación de un potencial de acción del nodo del seno. La corriente  $I_f$  constituye la mayor contribución al proceso de despolarización diastólica excepto en la parte más tardía. B: trazos de corriente  $I_f$  obtenidos al aplicar pulsos de 2 s de duración entre  $-75$  mV y  $-45$  mV, en escalones de 10 mV, seguidos de un pulso de 500 ms a  $+5$  mV. C: curva de activación de la corriente  $I_f$ .  $I_{Ca,L}$ : corriente de calcio tipo L;  $I_{Ca,T}$ : corriente de calcio tipo T;  $I_k$ : corriente de potasio;  $I_{NaCa}$ : corriente del intercambiador de sodio-calcio;  $I_p$ : corriente de la bomba de sodio-potasio. Tomados de Baruscotti et al<sup>37</sup> y DiFrancesco y Camm<sup>55</sup>.

que las musculares auriculares circundantes (10-15  $\mu\text{m}$ ). La frecuencia de disparo de las células del nodo SA es más rápida (60-90 lpm) que la de los restantes marcapasos (15 lpm), por lo que, en condiciones fisiológicas, los impulsos que parten de esta estructura despolarizan las restantes células marcapasos antes de que puedan generar sus propios potenciales de acción. Por tanto, el nodo SA actúa como marcapasos cardíaco y los restantes grupos de células automáticas, como marcapasos ectópicos.

Las células del nodo SA presentan un potencial diastólico máximo de unos  $-65\text{ mV}$ . A este nivel de potencial de membrana ( $E_m$ ) los canales de  $\text{Na}^+$  se encuentran preferentemente en estado inactivo (no conductor), por lo que la fase 0, o de rápida despolarización, sólo puede ser consecuencia de la activación de las corrientes de entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  ( $I_{\text{Ca}}$ ), que fluye a través de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L cardíacos, es decir, son células que generan potenciales de acción dependientes del  $\text{Ca}^{2+}$ . Por el contrario, las células automáticas del sistema His-Purkinje presentan un potencial diastólico máximo entre  $-80$  y  $-90\text{ mV}$ , al cual los canales de  $\text{Na}^+$  se encuentran en estado de reposo, es decir, disponibles para activarse. Las células automáticas no presentan un  $E_m$  estable, sino que tras la repolarización aparece una fase 4 de lenta despolarización diastólica que desplaza de forma progresiva el  $E_m$  hacia potenciales cada vez menos negativos, con lo que se genera un nuevo potencial de acción propagado cuando se alcanza el potencial umbral. Este potencial de acción espontáneamente generado se propaga a través del sistema de conducción para producir la contracción sincrónica de las cavidades cardíacas. Por tanto, la presencia de una fase 4 de lenta despolarización diastólica y el hecho de que la fase 0 sea dependiente del calcio son las principales características que diferencian los potenciales del nodo SA.

Tres son los factores que determinan la frecuencia de disparo de una célula automática: la pendiente de la fase 4, el nivel del potencial diastólico máximo al final de la repolarización y el nivel del potencial umbral. Cualquier situación que aumente la pendiente de la fase 4 (hipopotasemia, isquemia, estimulación betaadrenérgica, digoxina, acidosis, distensión de la pared ventricular), despolarice el potencial de membrana (isquemia, hiperpotasemia) o hiperpolarice el potencial umbral acelerará la frecuencia de disparo de una célula automática. Por el contrario, cuando se reduce la pendiente de la fase 4 (fármacos antiarrítmicos, maniobras vagales), el potencial diastólico máximo se hiperpolariza (maniobras vagales, adenosina) o el potencial umbral se desplaza hacia valores menos negativos, se prolonga el intervalo entre los potenciales de acción y disminuye la frecuencia cardíaca.

### BRADICARDIZANTES SELECTIVOS

Desde hace más de 20 años se está desarrollando un grupo de fármacos que bloquean la corriente marcapasos de las células del nodo SA ( $I_f$ ) y deprimen de forma selectiva la pendiente de la fase de lenta despolarización

diastólica, prolongando el intervalo entre dos potenciales de acción consecutivos y reduciendo así la frecuencia cardíaca. Es decir, que reducen la frecuencia cardíaca a dosis a las que no modifican ni la velocidad de conducción o la contractilidad cardíaca ni las resistencias vasculares periféricas. Por ello, se denomina a estos fármacos bradicardizantes selectivos.

El primer miembro de esta familia de fármacos fue la alinidina (ST567), un derivado del antihipertensivo clonidina que no fue comercializado, ya que prolongaba la duración del potencial de acción y el intervalo QT del electrocardiograma (ECG), lo que indicaba que, además de bloquear la  $I_f$ , afectaba a otras corrientes iónicas cardíacas. La zatebradina (UL-FS49), el falipamilo (AQ-A39) y la ciclobradina (DK-AH269) también bloqueaban la  $I_f$ . Sin embargo, la zatebradina reducía la frecuencia en reposo y durante el ejercicio, pero no producía una reducción significativa de los episodios de angina<sup>35,36</sup> y los pacientes presentaban efectos adversos no deseados en la visión (como persistencia de imágenes y deslumbramientos), razones por las que tampoco fue comercializada<sup>37</sup>. El ZD-7288 bloqueaba la  $I_f$  cardíaca, pero también bloqueaba marcadamente la  $I_f$  neuronal en diversas regiones cerebrales (sustancia nigra, hipocampo, neuronas talamocorticales), por lo que tampoco fue comercializado.

Recientemente, la Agencia Europea para la Evaluación del Medicamento (EMA) ha aprobado la ivabradina, el primer inhibidor específico de la corriente  $I_f$ <sup>38-42</sup>, para el tratamiento de pacientes con angina crónica estable con función sinusal normal y en los que está contraindicado el uso de bloqueadores beta o que presenten intolerancia a estos fármacos.

A continuación se describe el mecanismo de acción, las características farmacodinámicas y farmacocinéticas, la posología, las reacciones adversas, las contraindicaciones e interacciones y la utilidad terapéutica de la ivabradina.

## FARMACOLOGÍA DE LA IVABRADINA

### Características fisicoquímicas

La ivabradina es el S(+)-enantiómero (S 16257) del fármaco racémico ( $\pm$ )-S 15544: el clorhidrato de 3-(3-(((7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trieno-7-yl)metil) metilamino} propilo)-1,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-2H-3-benzazepina-2-ona (fig. 2). Debido a sus propiedades bioquímicas (presenta un grupo ben-

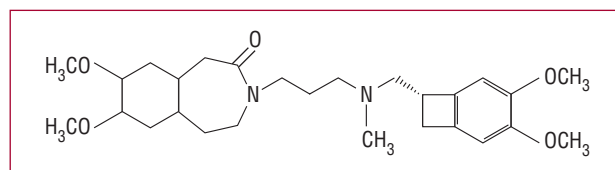


Fig. 2. Estructura química de la ivabradina.



zacepinona y un benzociclobutano unidos por una cadena azapentano), la ivabradina se encuentra en forma catiónica a pH fisiológico y presenta un coeficiente de partición agua/etanol de 0,95, lo que explica que sea hidrofílica.

### La corriente marcapasos $I_f$

La figura 1A muestra las corrientes iónicas implicadas en la morfología de los potenciales de acción generados en las células del nodo SA. Podemos ver que en la despolarización espontánea del nodo (actividad marcapasos) participan diversas corrientes, entre las que destacan: la corriente marcapasos ( $I_f$ ) y las corrientes de entrada de calcio a través de los canales tipo L ( $I_{Ca,L}$ ) y tipo T ( $I_{Ca,T}$ )<sup>43</sup>.

La corriente  $I_f$  se genera por los canales activados por hiperpolarización y regulados por nucleótidos cíclicos HCN (*hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated*). Al igual que los canales dependientes del voltaje, éstos están constituidos por 4 subunidades, cada una de las cuales presenta 6 segmentos transmembrana<sup>44</sup>. El extremo C-terminal de cada subunidad contiene un dominio de unión de nucleótidos cíclicos (*cyclic nucleotide-binding domain*, CNBD). Se han descrito 4 tipos distintos de canales HCN (HCN1-4), de modo que la corriente  $I_f$  está compuesta por heterotetrámeros de subunidades HCN<sup>45</sup>, que varían según la especie, el tejido y el momento del desarrollo<sup>46</sup> o diversas afecciones<sup>47</sup>. Así, los canales HCN4 predominan en el nodo SA, los HCN1 en la retina y los HCN1 y HCN2 en el sistema nervioso central. La expresión heteróloga con distinta estequiometría de las subunidades HCN produce corrientes de características iónicas y cinéticas muy semejantes a la corriente  $I_f$  nativa, aunque no exactamente iguales, ya que hay una regulación específica que depende del tipo celular en el que se expresa la  $I_f$  y de la estequiometría de los monómeros HCN, que se tetramerizan para formar la  $I_f$  nativa<sup>37</sup>.

En el nodo SA se encuentra presente el ARN de las 4 isoformas del canal HCN (HCN1-4), siendo la HCN4 la predominante en la mayoría de las especies (representa hasta el 80%). Sin embargo, el papel de las distintas isoformas varía entre especies (en ratón y conejo predomina la HCN4, la HCN2 representa casi un 20% y la HCN1 tiene una mínima expresión), en los distintos tejidos (en las neuronas predominan las isoformas HCN2 y HCN3 y en los fotorreceptores retinianos, la HCN1) e incluso entre los distintos tipos de células que forman el nodo SA<sup>37,48</sup>. Así, la expresión de los canales HCN4 y la densidad de la  $I_f$  es mayor en la periferia del nodo SA y mínima en su porción central.

La relevancia de la corriente  $I_f$  en el control de la frecuencia cardíaca se pone de manifiesto en modelos animales y en pacientes que presentan mutaciones en los canales HCN. Se ha descrito una mutación asociada a bradicardia en reposo y reducción de la respuesta cro-

notrópica durante el ejercicio y que se asocia a una insensibilidad a la concentración celular de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc)<sup>49</sup> y otra mutación del canal HCN4 asociada a bradicardia sinusal familiar<sup>50</sup>. Por otro lado, en ratones la delección homocigótica del canal HCN4 (HCN4<sup>-/-</sup>) es letal, pero los cardiomiocitos del nodo SA de estos animales muestran una reducción de la frecuencia cardíaca de tan sólo un 40%, lo que confirma que la  $I_f$  no es la única corriente que regula la frecuencia de disparo del nodo SA<sup>51</sup>. Sin embargo, los ratones HCN2<sup>-/-</sup> presentan arritmias SA, menor actividad motriz y convulsiones espontáneas, aunque los intervalos PQ, QRS y QT del ECG son normales<sup>52</sup>. Además, la frecuencia cardíaca durante el ejercicio y en respuesta al isoproterenol es similar en los ratones HCN2<sup>-/-</sup> y en los control. Por lo tanto, el papel de la isoforma HCN2 en las células del nodo SA es la estabilización del potencial diastólico.

La activación de la  $I_f$  al final de la repolarización del potencial de acción de las células del nodo SA determina la pendiente de la despolarización diastólica, que en definitiva es la que controla el intervalo entre dos potenciales de acción consecutivos y, por tanto, la frecuencia cardíaca. La corriente  $I_f$  presenta varias características que la diferencian de otras corrientes iónicas cardíacas y que le valieron el nombre de «graciosa» (*funny*)<sup>53</sup>:

1. Es una corriente que permite la entrada de iones  $Na^+$  y  $K^+$  en el rango de potenciales que corresponden al intervalo diastólico.

2. Se activa al hiperpolarizar, no al despolarizar el potencial de membrana. La  $I_f$  se activa lentamente entre  $-45$  mV y  $-65$  mV, alcanza su amplitud máxima en torno a  $-100$  mV (figs. 1B y C) y su potencial de inversión está comprendido entre  $-10$  y  $-20$  mV, lo que se explica por la conductancia mixta de  $Na^+$  y  $K^+$  del canal. Atendiendo a estas características, es evidente que únicamente una pequeña parte de la  $I_f$  se activa en el rango de potenciales de membrana diastólicos fisiológicos (entre  $-65$  y  $-40$  mV).

3. Se regula por la concentración intracelular de AMPc, que ejerce una acción directa sobre las proteínas del canal (y no a través de su fosforilación) y facilita su apertura.

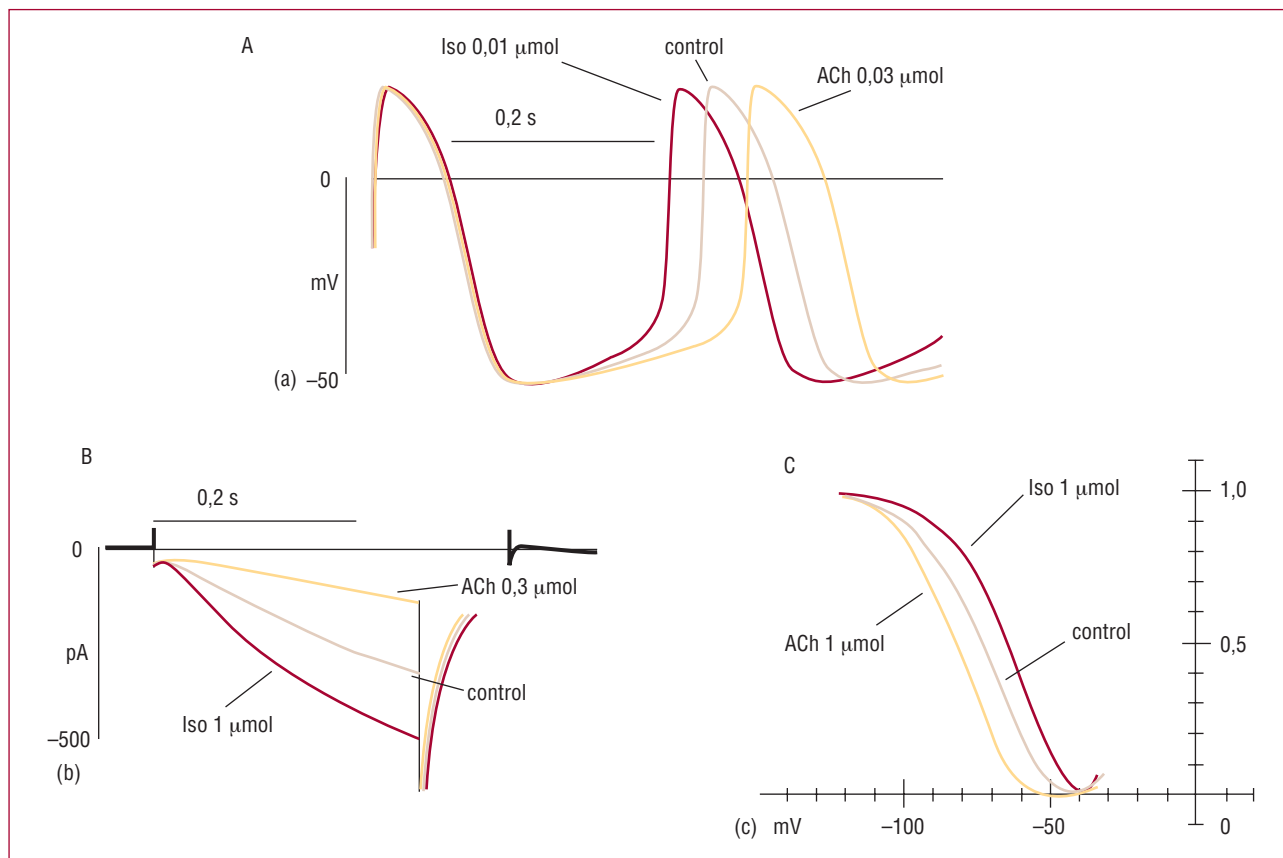
En condiciones fisiológicas, la despolarización diastólica espontánea de las células del nodo SA y la frecuencia cardíaca están reguladas por el sistema nervioso autónomo y la  $I_f$  tiene un importante papel en esta regulación (fig. 3A). La noradrenalina liberada desde los terminales posganglionares simpáticos cardíacos estimula los receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos acoplados a proteínas  $G\alpha$ , lo que aumenta la actividad de la adenilil ciclasa e incrementa la concentración celular de AMPc. El AMPc produce un desplazamiento de la curva de activación hacia potenciales menos negativos y aumenta la amplitud de la  $I_f$ . Estos efectos se reproducen mediante el agonista betaadrenérgico isoproterenol (figs. 3B y

C). Ello se traduce en un aumento en la inclinación de la fase 4 de lenta despolarización diastólica de las células marcapasos, lo que facilita que el potencial de membrana alcance el nivel del potencial umbral más rápidamente<sup>53,54</sup>. Por lo tanto, el siguiente latido automático aparece antes y la frecuencia cardíaca aumenta (fig. 3A). La acetilcolina (ACh) liberada en los terminales posganglionares parasimpáticos estimula los receptores muscarínicos M2 y produce la reducción de la corriente (fig. 3B) mediante el desplazamiento de la curva a potenciales más negativos (fig. 3C). Como consecuencia se aplanan la inclinación de la fase 4, el intervalo entre dos potenciales de acción se prolonga y la frecuencia sinusal disminuye<sup>53,54</sup>. La figura 3C muestra las curvas de activación de la  $I_f$  en ausencia y en presencia de un agonista de los receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos (isoproterenol) y de ACh. Puede verse que en situación de control un 23% de los canales se encuentra activado al potencial de membrana de  $-60$  mV. El isoproterenol desplaza la curva de activación hacia la derecha, de tal forma que el número de canales activados aumenta hasta un 43%; por el contrario, la ACh desplaza la curva de activación hacia la izquierda, con lo que disminuye el número de canales activados hasta un 7% del total. Sin embargo,

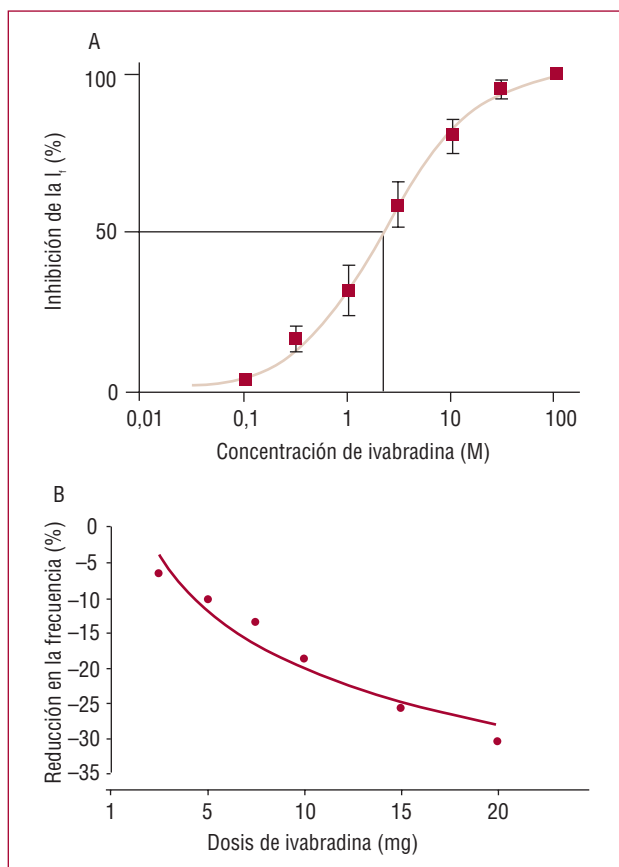
como muestra la figura 3A, ni la estimulación betaadrenérgica (isoproterenol) ni la ACh modifican la duración del potencial de acción o el potencial diastólico máximo<sup>55</sup>. Es importante recordar que el bloqueo de la  $I_f$  producido por la ACh tiene lugar a concentraciones 20 veces menores que las necesarias para la activación de la corriente de potasio sensible a acetilcolina ( $I_{K,ACh}$ ) en las células musculares auriculares<sup>37</sup>.

### Mecanismo de acción de la ivabradina

La ivabradina produce un bloqueo selectivo y dependiente de la concentración (fig. 4A) de la corriente  $I_f$  de las células del nodo SA ( $CI_{50}$ , 1,5-2,8  $\mu\text{mol}$ ), que se traduce en una disminución de la pendiente de despolarización espontánea (disminuye la actividad automática en un 18% a 3  $\mu\text{mol}$ ) y de la frecuencia cardíaca (fig. 4B)<sup>56-59</sup>. Sin embargo, a concentraciones terapéuticas, la ivabradina no parece bloquear otras corrientes iónicas cardíacas implicadas en el automatismo del nodo SA, como las corrientes de entrada de  $\text{Ca}^{2+}$   $I_{Ca,L}$  e  $I_{Ca,T}$ <sup>58</sup>. A estas concentraciones tampoco modifica las corrientes de entrada de  $\text{Na}^+$  ( $I_{Na}$ )<sup>60</sup> y de salida de  $\text{K}^+$ , que presenta rectificación tardía ( $I_K$ )<sup>55,58</sup>. Ello explica por qué la ivabradina no mo-



**Fig. 3.** A: potenciales de acción del nodo del seno en ausencia y en presencia de isoproterenol (Iso) y acetilcolina (ACh). B: corriente  $I_f$  registrada tras la aplicación de pulsos hiperpolarizantes hasta  $-85$  mV desde un potencial de fijación de  $-35$  mV, en presencia y ausencia de 1  $\mu\text{mol}$  de isoproterenol o 0,3  $\mu\text{mol}$  de acetilcolina. C: corriente normalizada obtenida frente al potencial de membrana en condiciones de control y en presencia de 1  $\mu\text{mol}$  de isoproterenol o 1  $\mu\text{mol}$  acetilcolina. Tomada de DiFrancesco y Camm55.



**Fig. 4.** A: curva concentración-respuesta del bloqueo de la I<sub>f</sub> producido por la ivabradina. B: curva dosis-respuesta de la reducción de la frecuencia cardíaca producida por el fármaco. Adaptada de Bois et al<sup>58</sup>.

difica la velocidad de conducción intracardiaca o la duración de los potenciales de acción y los períodos refractarios auriculares y/o ventriculares.

Para que la ivabradina produzca un bloqueo de la I<sub>f</sub> debe atravesar la membrana y penetrar en el interior de las células del nodo SA. Una vez en el citoplasma, accede por la boca interna del canal HCN hasta alcanzar su punto de unión en el interior del poro e impide el paso de iones a través de él<sup>58,59</sup>. Por tanto, el bloqueo producido por la ivabradina sólo tiene lugar cuando el canal se encuentra en el estado abierto o, lo que es lo mismo, aumenta al hiperpolarizar el potencial de membrana (bloqueo dependiente del voltaje) y cuando se incrementa la frecuencia cardíaca. Este bloqueo dependiente de la frecuencia es de gran interés clínico, ya que su efectividad será máxima en pacientes con taquicardia, a la vez que reduce el riesgo de producir bradicardia<sup>55,58,59,61</sup>.

### Propiedades farmacológicas

La ivabradina reduce de forma dependiente de la dosis la frecuencia cardíaca y las MVO<sub>2</sub> miocárdicas y aumenta el flujo sanguíneo coronario<sup>62</sup>, efectos que expli-

can su utilidad en el tratamiento de la angina crónica estable. A continuación, se analizan los efectos que la ivabradina produce, centrando la atención en los resultados obtenidos en modelos experimentales, ya que los ensayos clínicos se analizan con mayor detalle en otro artículo de este suplemento.

### Efectos en la frecuencia cardíaca

La ivabradina produce una reducción dependiente de la dosis de la frecuencia cardíaca, tanto en modelos experimentales (rata, conejo, cobaya y cerdo)<sup>39,63,64</sup> como en voluntarios sanos<sup>65</sup> o en pacientes con angina crónica estable<sup>42,66-68</sup>, y tanto en reposo como durante el ejercicio. A las dosis recomendadas, las reducciones de la frecuencia cardíaca producidas por la ivabradina están entre 10,2 y 14,3 lpm en reposo y entre 7,7 y 12,4 lpm durante el ejercicio. Sin embargo, debemos señalar que no reduce la frecuencia a cifras que disminuyan la presión arterial o depriman la función ventricular. La reducción producida por el diltiazem es de entre 0,6 y 2,1 lpm en reposo y de entre 4,3 y 7,1 lpm durante el ejercicio<sup>69-71</sup>, mientras que la producida por el verapamilo es de 6 lpm en reposo y durante el ejercicio<sup>72</sup>. Por tanto, la ivabradina representa una alternativa terapéutica en pacientes de alto riesgo que no pueden ser tratados con bloqueadores betaadrenérgicos y en los que, por su elevada frecuencia cardíaca, los antagonistas del calcio no son suficientemente eficaces.

### Efectos electrofisiológicos

La ivabradina no modifica los intervalos PR y QRS del ECG ni la velocidad de conducción o la refractariedad de la aurícula, el nodo AV, el sistema His-Purkinje o los ventrículos<sup>55,66</sup>. Tampoco modifica la repolarización ventricular, por lo que no altera el intervalo QT del ECG.

### Efectos en la contractilidad cardíaca

En modelos animales de isquemia coronaria, la ivabradina no modifica la contractilidad cardíaca en reposo ni interfiere en el aumento de ésta producido por el ejercicio<sup>62,64</sup>. En este modelo, aunque la ivabradina y el propranolol producían una reducción similar de la frecuencia cardíaca, tanto en reposo como durante el ejercicio, el propranolol sí disminuía la contractilidad cardíaca, tanto en reposo como durante el ejercicio, y deprimía la velocidad de conducción a través del nodo AV. La discreta reducción de la contractilidad que en ocasiones producía la ivabradina durante el ejercicio era secundaria a su efecto bradicardizante, ya que desaparecía cuando se restauraba la frecuencia sinusal con un marcapasos. Estos hallazgos indican que la ivabradina podría tener efectos beneficiosos muy importantes para el tratamiento de la isquemia miocárdica y muy particularmente en la insuficiencia cardíaca.



En ratas con infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca, la ivabradina redujo la frecuencia cardiaca y el diámetro sistólico ventricular izquierdo y aumentó el volumen latido; como consecuencia, el volumen minuto cardiaco no se modificó<sup>73</sup>. Sin embargo, no modificó la presión arterial o la contractilidad cardiaca. En este estudio, se observó que a los 3 meses de tratamiento la ivabradina había reducido la concentración plasmática de noradrenalina (lo que indicaba una reducción de la activación simpática) y la densidad de colágeno y había aumentado la densidad capilar, a pesar de que no se modificó el peso del ventrículo izquierdo. Estos resultados indicaban que la ivabradina preserva la función y la estructura ventricular izquierda, es decir, evita el remodelado cardiaco, y que la reducción de la frecuencia cardiaca puede afectar favorablemente a los pacientes con insuficiencia cardiaca de origen isquémico o congestivo. Igualmente, el hallazgo en modelos experimentales de que la ivabradina limita la taquicardia inducida durante el ejercicio sin modificar la contractilidad ni la aceleración de la relajación del ventrículo izquierdo inducida por el ejercicio señala que, a diferencia de los bloqueadores beta, este fármaco podría tener un papel en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca diastólica<sup>74</sup>. En un estudio realizado en 43 pacientes con disfunción ventricular (fracción de eyección: 30-40%), la ivabradina tampoco modificaba la fracción de eyección, la fracción de acortamiento o el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo<sup>75</sup>.

### Efectos antiisquémicos

Los efectos hemodinámicos y antiisquémicos de la ivabradina han sido comparados con los del propranolol en cerdos con isquemia coronaria inducida por el ejercicio<sup>39</sup>. En ese modelo, la ivabradina redujo la frecuencia cardiaca en reposo y durante el ejercicio, así como los cambios en el segmento ST<sup>76</sup>. Pero mientras que el propranolol disminuía el volumen minuto durante el ejercicio, la ivabradina no modificó la contractilidad o el volumen minuto cardiacos<sup>76</sup>. Cuando se midió el consumo miocárdico de O<sub>2</sub> como la diferencia entre el contenido de O<sub>2</sub> en la sangre de la aorta y el contenido a nivel del seno coronario, la ivabradina había reducido el consumo miocárdico de O<sub>2</sub> de forma dependiente de la dosis de forma paralela a la reducción de la frecuencia cardiaca. Sin embargo, la ivabradina no modifica la velocidad media del flujo sanguíneo coronario o el diámetro de los vasos coronarios epicárdicos, tanto en reposo como durante el ejercicio, lo que indica que no ejerce un efecto directo en los vasos coronarios<sup>39</sup>. Por el contrario, el propranolol reduce el flujo sanguíneo coronario durante el ejercicio, posiblemente debido a que en presencia de un bloqueo de los receptores betaadrenérgicos vasodilatadores se produce un predominio del tono alfaadrenérgico vasoconstrictor. Estas diferencias explican por qué la ivabradina no produce vasoconstricción de

los grandes vasos coronarios epicárdicos durante el ejercicio. Por otro lado, la discreta reducción del flujo coronario observada en algunas ocasiones durante el ejercicio es secundaria al efecto bradicardizante del fármaco, ya que puede revertirse cuando se normaliza la frecuencia cardiaca con un marcapasos.

La eficacia de la ivabradina se estudió en ensayos clínicos a doble ciego, controlados con placebo o comparativos con amlodipino y atenolol, realizados en más de 5.000 pacientes con angina crónica estable (de los que 3.222 recibieron tratamiento activo). La ivabradina (5 mg, 7,5 mg y 10 mg, 2 veces al día) redujo la frecuencia cardiaca en el test de ejercicio y mostró efectos antianginosos (prolongó la duración total de ejercicio y el tiempo hasta la aparición de angina y disminuyó el número de ataques y el consumo de nitroglicerina) y antiisquémicos (prolongó el tiempo para deprimir el segmento ST en un 1 mm)<sup>67,68,77</sup>. En ensayos clínicos controlados, ivabradina ha demostrado ser tan eficaz como los bloqueadores betaadrenérgicos (atenolol) y los antagonistas del calcio (amlodipino) en pacientes con angina crónica estable<sup>39,62,68,78</sup>.

### Características farmacocinéticas

Tras su administración por vía oral, la ivabradina (a dosis comprendidas entre 0,5 y 40 mg) se absorbe de forma rápida por difusión pasiva, y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 1 h, independientemente de la dosis administrada<sup>65</sup>. A la dosis de 10 mg, la biodisponibilidad oral de la ivabradina es de alrededor de un 40%, ya que el fármaco sufre un importante efecto de primer paso hepático en intestino e hígado. La ingestión de alimentos no afecta a la absorción de manera clínicamente relevante, por lo que se recomienda tomar el fármaco con las comidas para minimizar la variabilidad interindividual en la absorción.

La ivabradina se une a proteínas plasmáticas en un 70% y presenta un volumen de distribución de alrededor de 1,4 l/kg. La concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) que se alcanza tras la administración crónica de 5 mg, 2 veces al día, es de 22 ng/ml y la concentración plasmática media, 10 ng/ml<sup>65</sup>. La comparación de los valores del área bajo la curva (ABC) tras la administración de una dosis única o tras dosis repetidas demuestra que en tratamientos crónicos no se produce acumulación del fármaco (tabla 1).

La ivabradina se metaboliza principalmente en el hígado a través del citocromo P450 CYP3A4. Se han identificado hasta 22 metabolitos en plasma, y un compuesto N-dealquilado (S-18982) es el principal metabolito activo en humanos. La semivida de la ivabradina tras administración crónica es de unas 11 h. Se elimina rápidamente, principalmente en forma de metabolitos, por orina y heces. El aclaramiento renal es de unos 70 ml/min, y se excreta un 4% de la dosis administrada por vía renal sin biotransformar<sup>65</sup>.

TABLA 1. Características farmacocinéticas de la ivabradina

|                          | Bolo iv de 10 mg | 1 dosis oral de 10 mg | 1 dosis de 10 mg al día durante 5 días | 1 dosis oral de 20 mg | 1 dosis de 20 mg al día durante 5 días |
|--------------------------|------------------|-----------------------|--|-----------------------|--|
| C <sub>máx</sub> (ng/ml) | 121 ± 35         | 28 ± 12               | 31 ± 7                                 | 83 ± 31               | 85 ± 46                                |
| ABC (ng.h/ml)            | 311 ± 56         | 109 ± 38              | 111 ± 31                               | 306 ± 89              | 270 ± 55                               |
| t <sub>máx</sub> (h)     |                  | 1,5 ± 0,8             | 1,3 ± 0,7                              | 1,1 ± 0,5             | 1,5 ± 1,0                              |
| CL (ml/min)              | 616 ± 114        |                       |  |                       |  |
| Vd <sub>ss</sub> (l)     | 116 ± 35         |                       |  |                       |  |

ABC: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas; CL: aclaramiento sistémico; C<sub>máx</sub>: concentración máxima alcanzada tras la administración del fármaco; t<sub>máx</sub>: tiempo en alcanzar la C<sub>máx</sub> tras la administración; Vd<sub>ss</sub>: volumen de distribución. Adaptada de Ragueneau et al<sup>65</sup>.

## Relación farmacocinética/farmacodinámica

El análisis de la relación farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD) ha demostrado que la frecuencia cardiaca disminuye de forma casi lineal según aumentan las concentraciones plasmáticas de ivabradina y de S18982 desde 0,5 a 20 mg 2 veces al día (fig. 4B). A dosis más altas, el descenso de la frecuencia cardiaca deja de ser proporcional a las concentraciones plasmáticas de ivabradina y tiende a alcanzar una meseta. Este hallazgo explica por qué a dosis terapéuticas la ivabradina no produce una bradicardia marcada (< 40 lpm).

## Reacciones adversas

La seguridad de la ivabradina se ha estudiado en ensayos clínicos de fase II y III que incluían a más de 5.000 pacientes, de los que 2.900 fueron tratados con ivabradina. La mayoría de sus reacciones adversas dependen de la dosis y están relacionadas con su mecanismo de acción.

Las reacciones adversas más frecuentes son las visuales: fosfenos (aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual), efecto estroboscópico y visión borrosa<sup>65,67,68</sup>. Los síntomas visuales dependen de la dosis y aparecen en un 2-15% de los pacientes que reciben 5-20 mg/día y raramente resultan ser tan molestos como para que el paciente abandone el tratamiento. Los fosfenos remiten hasta en un 80% de los casos durante el tratamiento y motivan su abandono en menos del 1% de los pacientes<sup>55</sup>. Esta reacción adversa es consecuencia de la presencia de dos isoformas del canal HCN (HCN1 y 2) en la retina<sup>37</sup>. Se deben tener en cuenta estos efectos visuales especialmente en pacientes que conduzcan o utilicen maquinaria en situaciones en que puedan producirse cambios bruscos en la intensidad de la luz (p. ej., cuando se conduce de noche). En pacientes tratados durante más de un año con ivabradina no se ha observado que el fármaco tenga efectos tóxicos en la retina. Sin embargo, se recomienda administrar con precaución el fármaco a los pacientes con retinitis pigmentosa.

La variabilidad de las combinaciones de los heterotrámeros de los canales HCN que constituyen la I<sub>f</sub> en cada tejido y el variable papel que la I<sub>f</sub> tiene dependiendo de la

especie, el tipo de tejido e incluso las distintas células del nodo SA explicarían en parte la baja incidencia de reacciones adversas observadas. Por ejemplo, el hecho de que la ivabradina presente una menor incidencia de reacciones adversas visuales que otros fármacos bradicardizantes selectivos se ha atribuido a su mayor selectividad por los canales HCN4, que predominan en el nodo SA, que por los HCN1, que predominan en la retina.

Otras reacciones derivadas de su mecanismo de acción son la aparición de bradicardia sinusal (que aparece en el 2,2 y el 5,4% de los pacientes tratados con dosis de 7,5 y 10 mg, 2 veces al día de ivabradina, respectivamente), aturdimiento, fatiga, mareos, cefaleas (el 2,6 y el 4,8% a las dosis de 7,5 y 10 mg, 2 veces al día, respectivamente), vértigo y disnea<sup>68</sup>. El hecho de que la reducción de la frecuencia cardiaca dependa de la dosis previene el desarrollo de una bradicardia excesiva. Con menor frecuencia se han descrito reacciones adversas gastrointestinales como náuseas, estreñimiento o diarrea. Sin embargo, y a diferencia de otros antianginosos, la ivabradina no produce hipotensión arterial, disfunción sexual, broncospasmo, bloqueos cardíacos o depresión de la contractilidad cardíaca incluso en pacientes con disfunción ventricular<sup>65,67,68,75</sup>. Además, la supresión brusca del tratamiento no produce un efecto de rebote<sup>67,68</sup>.

La duración del intervalo QT está relacionada de forma inversa con la frecuencia cardiaca, por lo que los fármacos que reducen la frecuencia cardiaca podrían prolongarla. Sin embargo, la ivabradina no prolonga la duración de intervalo QT corregido a la frecuencia (QTc) en pacientes sometidos a la administración intravenosa de una dosis única del fármaco<sup>42,66</sup>. Estos datos se han visto confirmados en modelos experimentales<sup>58</sup>. De hecho, se ha descrito un acortamiento no significativo en algunos estudios en humanos<sup>68</sup>. En los ensayos clínicos de fase II y III se ha descrito que la ivabradina produce extrasístoles ventriculares y bloqueo del nodo AV de primer orden.

La sobredosis de ivabradina produce una bradicardia marcada que se debe tratar sintomáticamente administrando por vía intravenosa agonistas de los receptores betaadrenérgicos o, preferentemente, utilizando un marcapasos temporal para restablecer la frecuencia sinusal a unos niveles aceptables.

## Interacciones medicamentosas

### Farmacodinámicas

No se recomienda la administración conjunta de ivabradina con fármacos que prolonguen el QT (quinidina, disopiramida, sotalol, ibutilida, amiodarona, ziprasidona, sertindol, pentamidina, cisaprida, eritromicina intravenosa), ya que la reducción de la frecuencia podría exacerbar la prolongación del intervalo QT.

### Farmacocinéticas

Pese a que la ivabradina se biotransforma de manera exclusiva a través del citocromo P450 CYP3A4 (lo inhibe débilmente), no se recomienda su uso concomitante con inhibidores de ese citocromo potentes, como los antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), macrólidos (eritromicina, claritromicina, josamicina o telitromicina), inhibidores de proteasas (nelfinavir, ritonavir) o nefazodona. De hecho, el ketoconazol (un potente inhibidor del CYP3A4) produce un aumento de las  $C_{\text{máx}}$  y de la semivida de la ivabradina. Tampoco se recomienda su asociación con fármacos que prolongan el intervalo QT del ECG, tanto cardiovasculares (quinidina, disopiramida, sotalol, amiodarona) como no cardiovasculares (pimozida, ziprasidona, cisaprida, eritromicina, halofantrina, pentamidina). En voluntarios sanos, la asociación de ivabradina con verapamilo o diltiazem (inhibidores de potencia moderada del CYP3A4) aumenta 2-3 veces el ABC de ivabradina y produce una reducción adicional de la frecuencia cardíaca (de hasta 5 lpm), razón esta última por lo que no se aconseja el uso concomitante con estos fármacos. Por el contrario, la interacción de la ivabradina con inductores del CYP3A4 (rifampicina, fenitoína, barbitúricos, hierba de San Juan) reduce las  $C_{\text{máx}}$  y el ABC de las concentraciones plasmáticas de ivabradina, lo que obliga a aumentar la dosis de ivabradina hasta 10 mg, 2 veces al día. Por tanto, se recomienda no asociar la ivabradina a inhibidores o activadores potentes del CYP3A4, aunque sí se puede administrar con precaución con inhibidores o activadores menos potentes, utilizando dosis iniciales de 2,5 mg, 2 veces al día y controlando la frecuencia cardíaca.

En ensayos clínicos controlados no se han descrito interacciones entre ivabradina y nitratos (de corta o larga duración), bloqueadores betaadrenérgicos, inhibidores de la HMG CoA reductasa, fibratos, antagonistas del calcio dihidropiridínicos (amlodipino, nifedipino), inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, anticoagulantes orales, inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol), sildenafilo, antidiabéticos orales, ácido acetilsalicílico y otros antiagregantes plaquetarios o digoxina.

### Contraindicaciones

La ivabradina no se recomienda en niños o adolescentes, ya que no se ha estudiado sus efectos en estas po-

blaciones. Debido a su efecto bradicardizante no se debe administrar la ivabradina a pacientes con una frecuencia cardíaca en reposo < 60 lpm antes de iniciar el tratamiento (incluidos los pacientes con enfermedad del seno o bloqueo SA). Para evitar posibles reacciones adversas asociadas a su efecto bradicardizante, deberá evitarse su asociación con otros fármacos que reducen la frecuencia cardíaca, como el verapamilo y el diltiazem. Aunque no se ha descrito problemas de seguridad cuando la ivabradina se combina con dihidropiridinas antagonistas del calcio, tampoco hay constancia de que aumente su eficacia antianginosa.

Su uso está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al fármaco o sus excipientes, choque cardiogénico, síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto agudo de miocardio), bloqueo AV de tercer grado (con precaución en el bloqueo de segundo grado), hipotensión arterial (< 90/50 mmHg), insuficiencia cardíaca en clase funcional III o IV según la clasificación de la New York Heart Association y arritmias auriculares o ventriculares debido a la falta de datos respecto a su eficacia y seguridad. Pese a que no produce variaciones electrocardiográficas significativas, la ivabradina debe evitarse en pacientes con síndrome de QT largo adquirido o congénito, y en el caso de que sea necesaria su administración debe establecerse una pauta de monitorización cardíaca rigurosa.

En modelos animales se han observado efectos teratogénicos y embriotóxicos y, dado que la ivabradina se elimina por la leche materna, no se aconseja su administración a mujeres embarazadas o durante el período de lactancia.

La ivabradina se biotransforma en el hígado, y en pacientes con hepatopatías leves el ABC de la ivabradina y de su principal metabolito aumenta hasta en un 20%, razón por la que se desaconseja su uso en pacientes con hepatopatías graves.

### Posología y forma de administración

La dosis inicial recomendada es 5 mg 2 veces al día, que podrá incrementarse hasta 7,5 mg 2 veces al día al cabo de 3-4 semanas de tratamiento, según la respuesta observada y la tolerancia al fármaco. Si durante el tratamiento la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 50 lpm en reposo o aparecen síntomas asociados a la bradicardia (mareo, fatiga, hipotensión, etc.), se deberá reducir la dosis hasta 2,5 mg 2 veces al día. Y si pese a ello la bradicardia persiste, debe suprimirse el tratamiento.

En pacientes de más de 75 años de edad se recomienda reducir la dosis inicial a 2,5 mg 2 veces al día. No es necesario reajustar la dosis en caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 15 ml/min), aunque no disponemos de datos en sujetos con un menor aclaramiento de creatinina. Tampoco es necesario reajustar la dosis de ivabradina en pacientes con he-

patopatías leves, pero debe administrarse con precaución en las moderadas y está contraindicado en hepatopatías graves.

### Indicaciones clínicas y ventajas de la ivabradina

La ivabradina ha sido aceptada por la EMEA para el tratamiento sintomático de los pacientes con angina crónica estable en ritmo sinusal que tienen contraindicación o intolerancia a los bloqueadores betaadrenérgicos. En ensayos clínicos controlados, la ivabradina ha demostrado ser tan efectiva en este subgrupo de pacientes como los bloqueadores betaadrenérgicos y los antagonistas del calcio. A diferencia de estos dos grupos de fármacos, la ivabradina no modifica la presión arterial ni la contractilidad o la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, incluso cuando se administra en pacientes con disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección entre el 30 y el 45%)<sup>42,61,66</sup>. Tampoco modifica los períodos refractarios, la velocidad de conducción intracardiaca o los intervalos PR, QT y QRS del ECG<sup>55,66</sup> ni retrasa la relajación del ventrículo izquierdo inducida por el ejercicio (algo que sí hace el atenolol). A diferencia de los nitratos, no se observa tolerancia a los efectos de la ivabradina en tratamientos crónicos. Por tanto, la ivabradina representa una importante alternativa en pacientes con angina crónica estable que no toleran los bloqueadores betaadrenérgicos o en los que éstos están contraindicados (pacientes hipotensos, con arteriopatías periféricas, EPOC o asma). También es útil como alternativa a los antagonistas del calcio en pacientes en los que no es deseable una reducción de la presión arterial o una depresión de la función ventricular. Es decir, que la ivabradina representa una importante alternativa con respecto a otros fármacos antianginosos que reducen la frecuencia cardiaca, en especial en el tratamiento de algunos pacientes con angina de pecho crónica de alto riesgo que no toleran los tratamientos actuales o éstos están contraindicados o no son suficientemente eficaces. Sobre la base de toda esta evidencia, las Guías de Tratamiento de la Angina de Pecho de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>79</sup>, recientemente publicadas, reconocen por vez primera la eficacia y seguridad de los bradicardizantes selectivos (y de la ivabradina) en el tratamiento de los pacientes con angina crónica estable.

### BIBLIOGRAFÍA

- Mensink GB, Hoffmeister H. The relationship between resting heart rate and all-cause, cardiovascular and cancer mortality. *Eur Heart J*. 1997;18:1404-10.
- Fujiura Y, Adachi H, Tsuruta M, Jacobs DR Jr, Hirai Y, Imaizumi T. Heart rate and mortality in a Japanese general population: an 18-year follow-up study. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:495-500.
- Singh BN. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of reduced heart rate. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2001;6:313-31.
- Benetos A, Thomas F, Bean K, Albaladejo P, Palatini P, Guize L. Resting heart rate in older people: a predictor of survival to age 85. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:284-5.
- Chang M, Havlik RJ, Corti MC, Chaves PH, Fried LP, Guralnik JM. Relation of heart rate at rest and mortality in the Women's Health and Aging Study. *Am J Cardiol*. 2003;92:1294-9.
- Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, et al; Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 2002;162:2313-21.
- Imai Y, Hozawa A, Ohkubo T, Ohmori K, Kikuya M, Hashimoto J, et al. Heart rate measurement and outcome. *Blood Press Monit*. 2003;8:53-5.
- Hjalmarson A, Gilpin E, Kjekshus J, Schieman G, Nicod P, Henning H, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990;65:547-53.
- Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens*. 1997;15:3-17.
- Goldberg RJ, Larson M, Levy D. Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women. The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1996;156:505-9.
- Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Tibblin G, Wedel H, Pennert K, et al. The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J*. 1986;7:279-88.
- Kjekshus JK. Heart rate reduction: a mechanism of benefit? *Eur Heart J*. 1987;8 Suppl L:115-22.
- Kjekshus J, Gullestad L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure. *Eur Heart J*. 1999;1 Suppl H:H64-9.
- Díaz A, Bourassa MG, Guertin M-C, Tardif J-C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2005;26:967-74.
- Hjalmarson A. Significance of reduction in heart rate in cardiovascular disease. *Clin Cardiol*. 1998;21:II3-7.
- Plan Nacional de Cardiopatía Isquémica 2004-2007. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.
- Daly CA, Clemens F, López-Sendón JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al. EuroHeart Survey Investigators. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the EuroHeart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J*. 2005;26:996-1010.
- De Teresa E, Heras M, Fernández A, Lidón RM, Escaned J, Pabón P, et al, editores. Mapa de ruta sobre el manejo del síndrome coronario agudo. Madrid: EDI Complet; 2004. p. 1-228.
- Pepine CJ, Abrams J, Marks RG, Morris JJ, Scheidt SS, Handberg E. Characteristics of a contemporary population with angina pectoris. TIDES Investigators. *Am J Cardiol*. 1994;74:226-31.
- Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science*. 1984;226:180-2.
- Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation*. 2001;104:1477-82.
- Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL, Joyal M. Chronic heart rate reduction with ivabradine and prevention of atherosclerosis progression assessed using intravascular ultrasound. *Eur Heart J*. 2003;5 Suppl:G43-51.
- Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J*. 1991;121:172-7.
- Quintana M, Storck N, Lindblad LE, Lindvall K, Ericson M. Heart rate variability as a means of assessing prognosis after acute myocardial infarction. A 3-year follow-up study. *Eur Heart J*. 1997;18:789-97.
- Huikuri HV, Jokinen V, Syvanne M, Nieminen MS, Airaksinen KE, Ikaheimo MJ, et al. Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1979-85.



26. Gilman M, Kannel W, Belanger A, D'Agostino R. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham Study. *Am Heart J.* 1993;125:1148-54.
27. 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.* 1998;116:163-74.
28. Kim J, Kiefe C, Liu K, Williams OD, Jacobs DR Jr, Oberman A. Heart rate and subsequent blood pressure in young adults. *The Cardiac Study. Hypertension.* 1999;33:640-6.
29. 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:F43-9.
30. Lechat P, Hulot J-S, Escolano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlen-Grandjean M, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. *Circulation.* 2001;103:1428-33.
31. López-Sendón J, Swedberg K, Macmurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers: The Task Force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25:1341-62.
32. Carasso S, Markiewicz W. Medical treatment of patients with stable angina pectoris referred for coronary angiography: failure of treatment or failure to treat. *Clin Cardiol.* 2002;25:436-41.
33. Conti CR. Alternative therapies for patients with persistent chronic stable angina. *Clin Cardiol.* 1999;22:773-4.
34. Delpón E, Tamargo J. Propiedades eléctricas del corazón. En: Tresguerres J, Ariznavarreta C, Cachofeiro V, Cardinali D, Escrich E, Gil-Loyzaga P, et al, editores. *Fisiología humana.* 3.<sup>a</sup> ed. Madrid: McGraw Hill-Interamericana; 2005. p. 449-62.
35. Glasser SP, Michie DD, Thadani U, Baiker WM. Effects of zatebradine (ULFS 49 CL), a sinus node inhibitor, on heart rate and exercise duration in chronic stable angina pectoris. *Zatebradine Investigators. Am J Cardiol.* 1997;79:1401-5.
36. Frishman WH, Pepine CJ, Weiss RJ, Baiker WM. Addition of zatebradine, a direct sinus node inhibitor, provides no greater exercise tolerance benefit in patients with angina taking extended-release nifedipine: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *The Zatebradine Study Group. J Am Coll Cardiol.* 1995;26:305-12.
37. Baruscotti M, Bucchi A, DiFrancesco D. Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker («funny») current. *Pharmacol Ther.* 2005;107:59-79.
38. Thollon C, Cambarrat C, Vian J, Prost JF, Peglion JL, Vilaine JP. Electrophysiological effects of S 16257, a novel sino-atrial node modulator, on rabbit and guinea pig-cardiac preparations: comparison with UL-FS 49. *Br J Pharmacol.* 1994;112:37-42.
39. Simon L, Ghaleh B, Puybasset L, Giudicelli JF, Berdeaux A. Coronary and haemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharm Exp Therap.* 1995;275:659-66.
40. Moore N, Joannides R, 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 Pharm.* 2006;61:127-37.
41. Colin P, Ghaleh B, Hittinger L, Monnet X, Slama M, Giudicelli JF, et al. Differential effects of heart rate reduction and  $\beta$ -blockade on left ventricular relaxation during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282:H672-9.
42. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G; Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I<sub>f</sub> inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial. *Circulation.* 2003;107:817-23.
43. Robinson RB, DiFrancesco D. Sinoatrial node and impulse initiation. In: Spooner PM, Rosen MR, editors. *Foundations of Cardiac Arrhythmias.* New York: Marcel Dekker; 2001. p. 151-70.
44. Ulens C, Tytgat J. Functional heteromerization of HCN1 and HCN2 pacemaker channels. *J Biol Chem.* 2001;276:6069-72.
45. Accili EA, Proenza C, Baruscotti M, DiFrancesco D. From funny current to HCN channels: 20 years of excitation. *News Physiol Sci.* 2002;17:32-7.
46. Yasui K, Liu W, Ophhof T, Kada K, Lee JK, Kamiya K, et al. I<sub>f</sub> current and spontaneous activity in mouse embryonic ventricular myocytes. *Circ Res.* 2001;88:536-42.
47. Cerbai E, Sartiani L, DePaoli P, Pino R, Maccherini M, Bizzarri F, et al. The properties of the pacemaker current I<sub>f</sub> in human ventricular myocytes are modulated by cardiac disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2001;33:441-8.
48. Boyett MR, Honjo H, Kodama I. The sinoatrial node, a heterogeneous pacemaker structure. *Cardiovasc Res.* 2000;47:658-87.
49. Schulze-Bahr E, Neu A, Friederich P, Kaupp UB, Breithardt G, Pongs O, et al. Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease. *J Clin Invest.* 2003;111:1537-45.
50. Milanese R, Baruscotti M, Gnechi-Ruscione T, DiFrancesco D. Familial sinus bradycardia associated with a mutation in the cardiac pacemaker channel. *N Engl J Med.* 2006;354:151-7.
51. Stieber J, Herrmann S, Feil S, Loster J, Feil R, Biel M, et al. The hyperpolarization-activated channel HCN4 is required for the generation of pacemaker action potentials in the embryonic heart. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:15235-40.
52. Stieber J, Hofmann J, Ludwig A. Pacemaker channels and sinus node arrhythmia. *Trends Cardiovasc Med.* 2004;14:23-8.
53. DiFrancesco D. Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. *Pharmacol Res.* 2006;53:399-406.
54. Accili EA, Robinson RB, DiFrancesco D. Properties and modulation of I<sub>f</sub> in newborn versus adult cardiac SA node. *Am J Physiol.* 1997;272:H1549-52.
55. DiFrancesco D, Camm JA. Heart Rate Lowering by Specific and Selective I<sub>f</sub> Current Inhibition with Ivabradine. *Drugs.* 2004;64:1757-65.
56. Brown HF, DiFrancesco D, Noble SJ. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature.* 1979;280:235-6.
57. DiFrancesco D. The contribution of the «pacemaker» current (I<sub>f</sub>) to generation of spontaneous activity in rabbit sino-atrial node myocytes. *J Physiol.* 1991;434:23-40.
58. Bois P, Bescond J, Renaudon B, Lenfant J. Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. *Br J Pharmacol.* 1996;118:1051-7.
59. Bucchi A, Baruscotti M, DiFrancesco D. Current-dependent block of rabbit sino-atrial node I<sub>f</sub> channels by ivabradine. *J Gen Physiol.* 2002;120:1-13.
60. Perez O, Gay P, Franqueza L, Carron R, Valenzuela C, Delpon E, et al. Effects of the two enantiomers, S-16257-2 and S-16260-2, of a new bradycardic agent on guinea-pig isolated cardiac preparations. *Br J Pharmacol.* 1995;115:787-94.
61. Borer J. Drug insight: I<sub>f</sub> inhibitors as specific heart-rate-reducing agents. *Nature Clin Pract Cardiovasc Med.* 2004;1:103-9.
62. 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.
63. Thollon C, Bidouard JP, Cambarrat C, Lesage L, Reure H, Deslucse I, et al. Stereospecific in vitro and in vivo effects of the new sinus node inhibitor (+)-S 16257. *Eur J Pharmacol.* 1997;339:43-51.
64. Vilaine JP, Thollon C, Villeneuve N, Peglion JL. Procoralan, a new selective I<sub>f</sub> current inhibitor. *Eur Heart J.* 2003;24 Suppl:G26-35.
65. Ragueneau I, Laveille C, Jochemsen R, Resplandy G, Funck-Brentano C, Jaillon P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effects of ivabradine, a direct sinus node inhibitor, on heart rate in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;64:192-203.
66. Camm J, Chu-Pak L. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine (S16257) in adult patients with normal baseline electrophysiology. *Drugs R&D.* 2003;4:83-9.
67. Fox K. Ivabradine — a selective and specific I<sub>f</sub> inhibitor: efficacy and safety in stable angina. *Eur Heart J.* 2003;24 Suppl:G36-45.



68. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K; 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.
69. Vliegen HW, Van der Wall EE, Niemeyer MG, Holwerda NJ, Bernink PJ, De Weerd P, et al. Long-term efficacy of diltiazem controlled release versus metoprolol in patients with stable angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;18 Suppl 9:S55-60.
70. Frances Y, Gagey S, Stalla-Bourdillon A. Twenty-four hour efficacy of two dose levels of a once daily sustained-release diltiazem formulation in stable angina: a placebo-controlled trial. The Dildurang Study Group. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;39:277-82.
71. Chugh SK, Diggall K, Hutchinson T, McDonald CJ, Miller AJ, Lahirri A. A randomized, double-blind comparison of the efficacy and tolerability of once-daily modified-release diltiazem capsules with once-daily amlodipine tablets in patients with stable angina. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;38:356-64.
72. Hopkinson ND, Hui KP, Smith MP, Hollinrake K. A comparison of sustained release verapamil versus atenolol for 24 h protection from exercise-induced angina pectoris. *Eur Heart J*. 1991; 12: 1273-7.
73. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, Richard V, Henry JP, Lallemand F, et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective I<sub>f</sub> current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation*. 2004;109:1674-9.
74. Colin P, Ghaleh B, Monnet X, Su J, Hittinger L, Giudicelli JF, et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;284:H676-82.
75. Manz M, Reuter M, Lauck G, Omran H, Jung W. 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.
76. Vilaine JP, Bidouard JP, Lesage L, Reure H, Peglion JL. Anti-ischemic effects of ivabradine, a selective heart rate-reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;42:688-96.
77. López-Bescos L, Filipova S, Martos R, on behalf of the Study Investigators. Long-term safety and antianginal efficacy of the I<sub>f</sub> current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2004;25 Suppl:138.
78. Ruzyllo W, Ford IF, Tendera MT, Fox KF, on behalf of the study investigators. Anti-anginal and anti-ischaemic effects of the I<sub>f</sub> 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.
79. Fox K, García MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:1341-81.