

Az I_f -csatorna gátlásától a stabil anginás beteg kezeléséig

Az ivabradin

Kolozsvári Rudolf, Édes István

Az ivabradin a sinuscsomó I_f -csatornájára szelektíven ható szer. Elektrofiziológiai vizsgálatok során a placebohoz képest szignifikánsan csökkentette a szívfrekvenciát, viszont nem befolyásolta a frekvenciára korrigált QT-időt (QTc), valamint a pitvari izomzat, az AV-csomó, a His-Purkinje-rendszer és a kamraizomzat vezetési képességét, illetve refrakteritását.

Atenolollal való összehasonlítás során – non-inferiority tanulmányban – az ivabradin kisebb frekvenciacsökkentés mellett azonos hatékonyságot mutatott: növelte a terhelhetőséget és mérsékelte az anginák számát.

Hasonló eredményt kaptak az amlodipinnel végzett összehasonlítás kapcsán is (az ivabradin az amlodipinnel egyenértékűnek mutatkozott). Leghosszabban, 12 hónapig vizsgálták az ivabradin hatékonyságát és biztonságosságát. Az eredmények szerint a tanulmány teljes ideje alatt szignifikánsan csökkent az anginás epizódok száma és a szívfrekvencia.

A folyamatban lévő BEAUTIFUL tanulmány az ivabradin effektivitását vizsgálja szívelégtelenségben.

Az ivabradin egyetlen lényeges mellékhatása a szikralátás, ez ritkán vezet a gyógyszer alkalmazásának felfüggesztéséhez. Egyéb mellékhatások – súlyos, panaszokat és tüneteket is okozó bradycardia, vezetési zavarok – nem igazolódtak. Jelenleg az ivabradin a stabil angina pectoris alternatív kezelésében alkalmazható.

IVABRADINE – FROM I_f INHIBITION TO THE TREATMENT OF PATIENTS WITH STABLE ANGINA

Ivabradine is a new agent that selectively inhibits the I_f channels of the sinus node. Electrophysiological studies have shown a significant heart rate lowering effect of ivabradine compared to placebo, while no significant changes have been observed in the frequency-corrected QT interval (QTc) or in the conductivity or refractoriness of the atrial muscle, AV node, His-Purkinje system or ventricular muscle. In a non-inferiority study that compared ivabradine to atenolol, the same efficacy was shown in terms of increasing effort tolerance and reducing anginal events, with less reduction in heart rate. The same results were obtained with the comparison to amlodipine – the two drugs were equally efficient. The longest trial investigated the efficacy and safety of ivabradine for 12 months; both heart rate and the number of anginal episodes significantly decreased during the entire study period. The ongoing BEAUTIFUL trial tests ivabradine in patients with heart failure. The only important side effect of ivabradine is phosphenes, but this rarely requires the treatment to be discontinued. No other side effects such as symptomatic bradycardia or conduction abnormalities have been observed. Ivabradine is currently indicated as an alternative treatment of stable angina pectoris.

ivabradin, szívfrekvencia, terhelhetőség

ivabradine, heart rate, effort tolerance

dr. Kolozsvári Rudolf, dr. Édes István (levelező szerző/correspondent): Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Orvostudományi Kar, Kardiológiai Intézet/
Debrecen University, Medical and Health Science Centre, Institute of Cardiology;
H-4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. E-mail: edes@dote.hu

Érkezett: 2007. február 22. Elfogadva: 2007. március 20.

I schaemiás szívbetegségben és krónikus szívelégtelenségben a szimpatikus idegrendszer aktivitásának gátlása – több nagy klinikai tanulmány alapján – szignifikánsan csökkenti a szív eredetű morbiditást és mortalitást. Ugyanezen klinikai tanulmányok azt is alátámasztották, hogy a szimpatikus aktivitás mérséklése javította a betegek életminőségét is. Szintén ismert tény, hogy a fenti betegségekben a szívfrekvencia csökkentése együtt jár a bármely okból bekövetkező halálozás csökkenésével. E klinikai evidenciák alapján a betegek gyógyszeres kezelésének egyik legfontosabb célja a szimpatikus tónus és a szívfrekvencia optimális szintre való tartós csökkentése. A béta-receptor-blokkolók és a nem dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-gátlók részben alkalmasak a fent említett terápiás effektusok kialakítására, de a különböző mellékhatások számos esetben korlátozzák ezen gyógyszercsoportok széles körű alkalmazhatóságát. Külön problémát jelent a negatív inotrop hatás és a nemkívánatos vérnyomáscsökkenés elkerülése; az esetek többségében ez csak kisebb dózisok alkalmazásával érhető el. Régi terápiás igény egy olyan új típusú szer létrehozása, ami a szívfrekvencia csökkentését – lényeges mellékhatás nélkül – szelektív módon éri el.

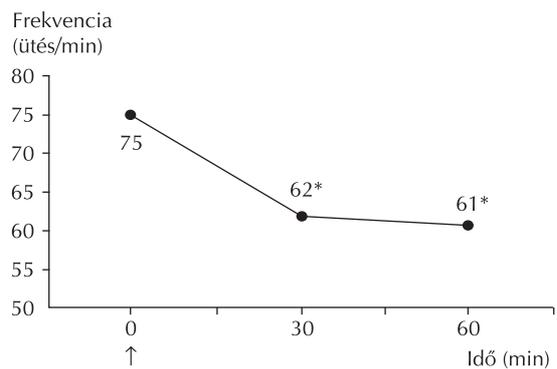
Már 1979-ben leírták a szívben egy olyan hiperpolarizáció indukálta ioncsatornát, amely a sinuscsomóban és a Purkinje-rendszer rostjaiban található és a spontán diasztolés depolarizáció kialakításáért felelős. A csatorna aktivitásának hátterében eleinte tisztán káliumáramot tételeztek fel; később bebizonyosodott, hogy a nátriumionok számára is permeábilis a csatorna. Az aktiváció -40 mV alatt alakul ki, és -110 mV körül válik teljessé. A reverz potenciál -20 mV felett lép fel. A fenti meglepő elektromos tulajdonságok miatt nevezték el f-csatornának (funny: furcsa). A szimpatikus aktiváció – cAMP-szint-emelkedés – hatására meredekké válik az akciós potenciál diasztolés fázisa (gyorsul a szívfrekvencia – pozitív kronotrop hatás). Az utóbbi időben számos új, hasonló szerkezetű vegyületet fejlesztettek ki az I_f -csatorna gátlására, de többségük – mellékhatás-problémák és csökkent hatékonyság miatt – nem váltotta be a hozzájuk fűzött reményeket. A gyógyszerfejlesztés során a szelektivitásra való törekvés vezetett végül az eddig ismert legoptimálisabb hatásprofilú szer, az ivabradin létrehozásához (1).

Az ivabradin elektrofiziológiai hatásai

Az ivabradin elsősorban az I_f -ioncsatornán fejt ki hatását. Ebből következik, hogy megváltoztatja a szívizomsejtek és az ingerületvezető rendszer elektrofiziológiai sajátosságait. *Camm* és munkatársai különböző dózisú ivabradin hatását vizsgálták a szívfrekvenciára és a frekvenciára korrigált QT-idő (QTc) távolságra, placebóval szemben (2). A vizsgálat során 14 egészséges felnőtt 0,2 mg/ttkg ivabradint kapott intravénás bolusban, majd ezt követően elektrofiziológiai vizsgálatot végeztek: mérték a szívfrekvenciát, a QTc hosszát, a sinoatrialis vezetést, a sinuscsomó-felélédesi időt, a jobb pitvari és kamrai refrakteritást (kiinduláskor, 30, illetve 60 percnél). A frekvencia az átlagos 75/perc értékről 62/percre, illetve 61/percre csökkent, ezek szignifikáns eltérésnek bizonyultak ($p < 0,001$) (1. ábra). Ezzel szemben a QTc nem változott lényegesen, így kizárták a torsade de pointes tachycardiát provokáló potenciál lehetőségét (2. ábra). Változatlan maradt továbbá a pitvar, az AV-csomó, a His–Purkinje-rendszer és a kamraizomzat refrakteritása és vezetési képessége. Ugyanakkor az ivabradin I_f -gátló tulajdonsága miatt megnyúlt a sinuscsomó-felélédesi idő (2). A fent említett tanulmányban elsősorban az ivabradin objektív elektrofiziológiai tulajdonságait vizsgálták, kihangsúlyozva a frekvenciacsökkentést. A gyógyszer klinikai alkalmazásához ugyanakkor egyéb objektív tényező – terhelhetőség és EKG-változások – és szubjektív paraméter – a beteg életminőségének változása – vizsgálata is szükség volt. A továbbiakban röviden ismertetjük az ivabradinnal kapcsolatos befejezett, il-

1. ÁBRA

Az ivabradin frekvenciacsökkentő hatása

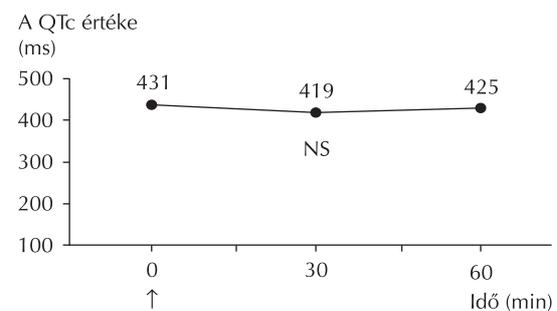


A nyíl az ivabradin (0,2 mg/ttkg) alkalmazásának időpontját (0. perc) mutatja.

*Szignifikáns ($p < 0,001$) eltérés a kiindulási értékhez képest.

2. ÁBRA

Az ivabradin hatása a frekvenciára korrigált QT-idő távolságra (QTc-re)



A nyíl az ivabradin (0,2 mg/ttkg) alkalmazásának időpontját (0. perc) mutatja. A 30., illetve 60. percben mért értékek nem tértek el szignifikánsan a kiindulási értékektől.

mó-felélédesi időt, a jobb pitvari és kamrai refrakteritást (kiinduláskor, 30, illetve 60 percnél). A frekvencia az átlagos 75/perc értékről 62/percre, illetve 61/percre csökkent, ezek szignifikáns eltérésnek bizonyultak ($p < 0,001$) (1. ábra). Ezzel szemben a QTc nem változott lényegesen, így kizárták a torsade de pointes tachycardiát provokáló potenciál lehetőségét (2. ábra). Változatlan maradt továbbá a pitvar, az AV-csomó, a His–Purkinje-rendszer és a kamraizomzat refrakteritása és vezetési képessége. Ugyanakkor az ivabradin I_f -gátló tulajdonsága miatt megnyúlt a sinuscsomó-felélédesi idő (2). A fent említett tanulmányban elsősorban az ivabradin objektív elektrofiziológiai tulajdonságait vizsgálták, kihangsúlyozva a frekvenciacsökkentést. A gyógyszer klinikai alkalmazásához ugyanakkor egyéb objektív tényező – terhelhetőség és EKG-változások – és szubjektív paraméter – a beteg életminőségének változása – vizsgálata is szükség volt. A továbbiakban röviden ismertetjük az ivabradinnal kapcsolatos befejezett, il-

letve jelenleg folyó klinikai tanulmányokat, különös tekintettel a szer hatékonyságára és biztonságosságára.

A klinikai hatékonyság vizsgálata placebóval szemben

Egy kettős vak tanulmányban 360 krónikus stabil anginás beteget kezeltek véletlenszerű beválogatást követően napi 2×2,5 mg, 2×5 mg, illetve 2×10 mg (két részletben adott) ivabradinnal; a placebo csoporttal szemben vizsgálták az ergometria során a tünehető terhelést (angina pectoris, illetve az 1 mm-nél nagyobb ST-depresszió kialakulásáig eltelt idő)

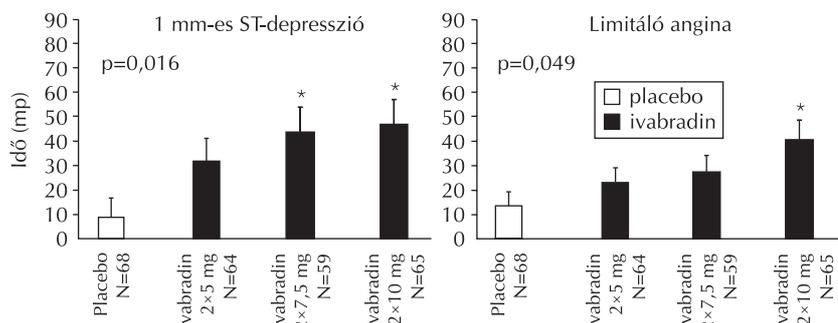
(3). A vizsgálat során nem engedélyezték az angina kialakulását vagy az ST-szegmens állapotát módosító egyéb szerek (béta-receptor-blokkoló stb.) alkalmazását. Az eredmények minden esetben ígéretesnek bizonyultak: az ivabradin szignifikánsan és dóziszfüggő módon növelte mind az ST-depresszió, mind az angina kialakulásáig szükséges időt (3. ábra). A szívfrekvencia a gyógyszer minden dózisánál – mind nyugalomban, mind a terhelés alatt – szignifikánsan csökkent. Hypotensio egy esetben sem alakult ki, még a gyógyszer csúcs-plazmakoncentrációja mellett sem. Mellékhatásként lényegében csak a szikralátás említendő, emiatt 1%-ban kellett a gyógyszereszedést abbahagyni. A béta-receptor-blokkolóknál ismert rebound jelenség az ivabradin kezelés során nem alakult ki. Az anginás rohamok száma a napi 10 mg-os ivabradindózis alkalmazása mellett több mint negyede csökkent [4,14/hét értékről 0,95/hét értékre ($p < 0,001$)]. Az anginás rohamok számának változásával összhangban a rövid hatású nitrát fogyasztása szintén mérséklődött: heti 2,3 tablettáról 0,5 tablettára ($p < 0,001$) (3).

A klinikai hatékonyság vizsgálata béta-receptor-blokkolóval szemben

A placebóval szembeni hatékonyság bizonyítását követően az ivabradint összehasonlították a többi, a klinikumban széleskörűen alkalmazott frekvencia-csökkentő szerrel. Az INITIATIVE kettős vak, noninferiority tanulmányba 939 stabil anginás beteget választottak be véletlenszerűen vagy az atenolol csoportba (naponta egyszer 100 mg-ot adva), vagy az ivabradin csoportba (napi kétszer 7,5 mg-ot, illetve napi kétszer 10 mg-ot adva) (4). Ergometriával vizsgálták az anginás epizódok számát és a terhelhetőség változását a kiindulási időpontban és a következő négy hónap során; itt is követelményként szabták az anginát befolyásoló, illetve az EKG-t módosító egyéb gyógyszerek elhagyását. Mindkét szer szignifikánsan növelte a teljes terhelési időt, csökkentette a tünehető

3. ÁBRA

Az ivabradin hatása a tünehető terhelésre (angina pectoris vagy az 1 mm-es ST-depresszió kialakulásának ideje)

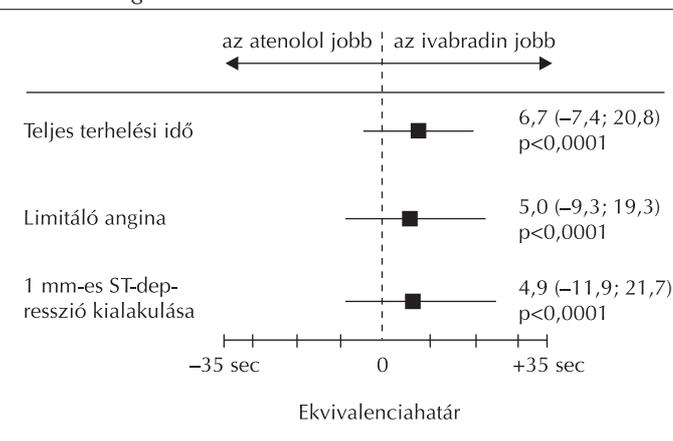


türelhető terhelést (angina pectoris és az 1 mm-es ST-depresszió kialakulásáig eltelt időt), illetve javította a terhelhetőséget a kontrollcsoporthoz képest. A szívfrekvenciát az atenolol erőteljesebben csökkentette; ez arra utal, hogy az ivabradin kisebb frekvenciacsökkentés mellett is hatékonyan növelte a terhelhetőséget. A betegek itt is jól tolerálták az ivabradint, egyetlen lényeges mellékhatásként szikralátás lépett föl, érdemi életminőség-változást nem okozva. A tanulmánnyal kapcsolatosan kritikaként fogalmazódott meg a relatíve rövid vizsgálati idő, illetve az a tény, hogy egyik szert sem titrálták a legmagasabb tolerálható dózissig. Ugyanakkor levonható az a következtetés, hogy az ivabradin rövid távon biztonságos és legalább olyan hatékony a stabil angina pectoris kezelésében, mint az atenolol (4. ábra) (4).

A következő fejezetben részletezett vizsgálatokat még nem publikálták teljes terjedelmükben, de az ered-

4. ÁBRA

Atenolol vs. ivabradin: az ergometria során nyert paraméterek összehasonlítása. Az ivabradin valamennyi paraméter kapcsán kissé jobbnak mutatkozott, de az eredmények nem tértek el szignifikánsan az atenolol kezelés mellett észlelt értékektől. Ugyanakkor a noninferioritást erősen szignifikáns ($p < 0,001$) mértékben igazolták



mények már előre jelezhetik az ivabradin hatékonyságát és megbízhatóságát.

Az ivabradin és az amlodipin összehasonlítása

A CL3-023 nevű kettős vak, párhuzamos csoportos elrendezésű, noninferiority tanulmányban az antianginás és antiischaemiás szerek közül az amlodipint hasonlították össze az ivabradinnal (5). Összesen 1195 stabil angina pectoris beteget randomizáltak az ivabradincsoportba (napi $2 \times 7,5$ mg, illetve 2×10 mg), vagy az amlodipincsoportba (napi 10 mg); a betegeket három hónapig követték. A primer végpont az ergometria teljes időtartama volt, de vizsgálták az INITIATIVE tanulmány kapcsán már ismertett angina-, illetve EKG-kritériumokat is. A kezelés hatására mindkét csoportban szignifikánsan nőtt a terhelhetőség (egy, kettő és három hónap elteltével), a teljes terhelési idő, a nem limitáló, illetve limitáló anginaig és az 1 mm-es ST-depresszió kialakulásáig eltelt idő. A szívfrekvenciát – mind nyugalomban, mind a terhelés csúcán – az ivabradin szignifikánsan jelentősebben csökkentette, mint az amlodipin (5).

Az ivabradin kisebb frekvencia-csökkentés mellett is hatékonyan növeli a terhelhetőséget.

A CL3-018 vizsgálatban 728 beteg 10 mg amlodipintartalmú bázisterápia mellett naponta kétszer 5 vagy 7,5 mg ivabradint kapott placebóval szemben; a kombinált kezelés hatékonyságát az amlodipin-monoterápiával szemben vizsgálták. Mindkét szer esetében lényegesen nőtt az angina kialakulásáig eltelt idő és az ergometria hossza a csúcskoncentráció ideje alatt; az eredmények azt mutatták, hogy nincs szignifikáns antianginás és antiischaemiás különbség a két csoport között.

Hosszú távú hatékonyság és biztonságosság

Az eddig ismertett vizsgálatok rövid távon igazolták az ivabradin létjogosultságát a stabil angina pectoris terápiájában. A CL3-021 kettős vak, randomizált tanulmányt a hosszú távú eredményesség és biztonságosság vizsgálatára indították. Összesen 386, stabil angina pectoris diagnózissal kezelt beteg részesült napi 2×5 , illetve $2 \times 7,5$ mg ivabradinterápiában egyéves utánkövetéssel. A korábbi vizsgálatokkal ellentétben itt engedélyezték egyéb antianginás gyógyszerek alkalmazását is (tartós hatású nitrátokat, dihidropiridinek stb). A szívfrekvencia 71/perc értékről 62/percre és 59/percre csökkent. A gyógyszer alkalmazása mellett a kialakult frekvenciacsökkenést – a 12 hónapos utánkövetés során – végig észlelték, tehát az ivabradin hatékonysága nem változott. A negatív kronotrop hatással összefüggésben a vizsgálat teljes időtartama alatt – mind az 5,

mind a 7,5 mg-ot szedő csoportban – nagymértékben csökkent a heti anginás epizódok száma is (6).

Morbiditás és mortalitás

Az eddig felsorolt tanulmányok nem vizsgálták az ivabradin hatását a morbiditásra és a mortalitásra. Ahhoz, hogy a mortalitásról adekvátan nyilatkozhassanak, kellően nagyszámú betegen végzett, hosszú utánkövetés szükséges. A jelenleg is folyamatban lévő BEAUTIFUL tanulmányban ischaemiás szívbetegségben szenvedő és csökkent balkamra-funkciójú betegeket válogatnak be (7). A cél az ivabradin hatásának vizsgálata a cardiovascularis mortalitásra és az akut myocardialis infarctus, illetve más etiológiájú akut balkamrafunkció-csökkenés miatti hospitalizációra. Összesen 9650 beteg bevonását tervezik, az eredmények 2008-ra várhatók.

Egyéb vizsgálatok

Számos nagy betegszámú klinikai tanulmány igazolta a béta-receptor-blokkolók kedvező hatását myocardialis infarctust követően, tehát a szekunder prevencióban. *Langenbach* és munkacsoportja infarktusos állatmodellel (New Zealand White nyúl) vizsgálta a metoprolol és az ivabradin hatékonyságát (8). A tanulmány során a ramus descendens anterior lekötésével mesterségesen idéztek elő myocardialis infarctust, majd a beavatkozást követő 15. percben ivabradint (0,25 mg/ttkg), metoprololt (0,25 mg/ttkg) vagy placebót (fiziológiás só) adtak. Mind az ivabradin, mind a metoprolol szignifikánsan javította a túlélést és a balkamra-funkciót a placebo-csoporthoz képest. A kezelést követő 28. napon az ivabradinnal és metoprolollal kezelt csoportban szignifikánsan csökkent az ST-eleváció és nem észleltek patológiás Q-hullámot. Ugyanakkor a placebo-csoportban a 28. napon szignifikáns perzisztáló ST-elevációt (0,35 mV) észleltek és az állatok 50%-ában patológiás Q-hullám alakult ki. A fenti állatkísérletes megfigyelések megalapozhatják a további humán klinikai vizsgálatok tervezését, indítását is (szekunder prevenció) (8).

Mellékhatások

Az I_f -csatorna expressziója nem korlátozódik a szív ingerületképző rendszerére. Hasonló felépítésű és funkciójú csatornák egyéb szövetekben is kimutathatók (polimorfizmus). Nagy mennyiségű – az I_f -csatornához hasonló – polipeptidstruktúra expresszálódik a retinában, ezt I_h -csatornának nevezték el. Az ivabradin a retinában található I_h -csatornához kapcsolódva fellanászterű foszfének kialakulásához vezethet napi 2×5 , $2 \times 7,5$ és 2×10 mg-os dózissal, 14%-os, 18%-os, illetve 29%-os gyakorisággal (átlagosan 15%-ban). A foszfének enyhe és közepesen erős formában jelentkeztek, emiatt a kezelést csak kevés esetben kellett le-

állítani. Ez a szikralátás nem feltétlenül vezet életmódromláshoz, de bizonyos szakmákban növelheti a baleset veszélyét (pilóták, hivatásos járművezetők, darukezelők, veszélyes gépekkel dolgozók stb.). Az egyéves utánkövetés adatai alapján egyéb lényeges mellékhatás nem ismert. A vér-agy gáton az ivabradin nem hatol át, ezért központi idegrendszeri mellékhatással lényegében nem kell számolni. A kezelések kapcsán a másik potenciális probléma a panaszokat és tüneteket is okozó (szimptomatikus) bradycardia lehetősége, ami elméleti megfontolások alapján a szer fő hatásával függ össze. Ugyanakkor ez a jelenség csak ritkán (kevesebb mint 1%-ban) fordult elő. Jellemző az ivabradin dózis-hatás görbéjére (hiperbola), hogy egy bizonyos dózis használata után további frekvenciacsökkenés már nem észlelhető, így csekély a veszélye az extrém alacsony frekvencia kialakulásának. A QTc nem változott szignifikánsan a különböző dózisok alkalmazása kapcsán, torsade de pointes tachycardiát provokáló hatást nem írtak le. Ugyanakkor nem javasolt az ivabradint együtt alkalmazni más frekvenciacsökkentő, illetve QTc-nyújtó szerrel (9). Egyéb lényeges ritmuszavart a rendelkezésre álló tanulmányok során nem írtak le. Megjegyzendő azonban, hogy az ivabradin egyéb szerekkel való kombinációjának hatásosságáról és biztonságosságáról még csak korlátozott számú információ áll rendelkezésre, további adatgyűjtés szükséges.

Összegzés

A szívfrekvencia 50-60/perc értékre csökkentése anti-anginás hatású és a terhelhetőség fokozódásával jár. Számos gyógyszer csoport rendelkezik negatív kronotrop hatással, de a mellékhatás-problémák miatt használatuk számos esetben kontraindikált vagy csak csökkentett dózisban valósulhat meg. A szelektív I_f-csa-

torna-gátló ivabradin a spontán depolarizáció lassításával hatékonyan csökkenti a szívfrekvenciát. Összehasonlító klinikai tanulmányok vizsgálták – placebóval, illetve atenolollal, metoprolollal és amlodipinnel szemben – az anginás epizódok gyakoriságának, a terhelhetőség növekedésének és a rövid hatású nitrát fogyasztásának változását. A placebóhoz képest szignifikánsan jobb paramétereket bizonyítottak, a többi összehasonlító vizsgálatban (metoprolol, atenolol, amlodipin) pedig noninferioritás igazolódott.

A mellékhatásokat illetően nem jelentkezett hypotensio; a bradycardia is csak kevés esetben okozott tüneteket. A szikralátás az ivabradin típusos mellékhatása, de a kezelés leállításával csak elvétve vált szükségessé. Kombinációs terápiában való alkalmazásának biztonságossága jelenleg még csak részben ismert, az ivabradin alkalmazása kapcsán célszerű kerülni az egyéb frekvenciacsökkentő szerek szimultán használatát. Az ivabradinnal kapcsolatban egyetlen esetben sem észleltek arrhythmogen hatást. Az eddig publikált leghosszabb vizsgálat 12 hónapig tartott; a mellékhatások és a biztonságosság megállapításához még további adatok szükségesek. A jelenleg is folyamatban lévő BEAUTIFUL vizsgálat választ adhat arra a kérdésre, hogy szívelégtelenségben milyen az ivabradin terápiás hatékonysága (I_f-csatorna-upreguláció, illetve az upreguláció klinikai jelentősége).

A European Society of Cardiology (ESC) és a Magyar Kardiológiai Szakmai Kollégium jelenlegi ajánlásai alapján az ivabradin alternatív szer lehet a stabil angina pectoris kezelésére béta-receptor-blokkolóval szembeni intolerancia vagy kontraindikáció esetén (II/a osztályú ajánlás, B szintű evidencia) (10, 11).

A vizsgálatok rövid távon már igazolták az ivabradin létjogosultságát a stabil angina pectoris terápiájában.

IRODALOM

1. Shattock M, Camm AJ. Pure heart rate reduction: the I_f channels discovery to therapeutic target. *Br J Cardiol* 2006;13:27-35.
2. Camm AJ, Lau CP. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine in adult patients with normal baseline electrophysiology. *Drug R&D* 2003;4:83-9.
3. Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al. Anti-anginal and anti-ischemic effects of ivabradine, an I_f inhibitor in stable angina. *Circulation* 2003;107:817-23.
4. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K; on behalf of the INITIATIVE investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I_f inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529-36.
5. Ruzylo W, Ford IF, Tendera MT, Fox KE. Antianginal and anti-ischemic effects of the I_f current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapies in patients with chronic stable angina. Randomised, controlled, double-blind trial. *ESC congress* 2004; Abstr 878.
6. Lopez-Bescos L, Filipova S, Martos R. 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. *ESC congress* 2004; Abstr 876.
7. Fox K, Ferrari R, Tendera M, Steg PG, Ford I. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morbidity-mortality evaluation of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL) study. *Am Heart J* 2006;152:860-6.
8. Langenbach MR, Schmitz-Spanke S, Brockert M, Schepan M, Pomblum VJ, Gams E, et al. Comparison of β-blocker and an I_f current inhibitor in rabbits with myocardial infarction. *J Cardiovasc Surg* 2006;47:719-25.
9. Savelieva I, Camm AJ. Novel I_f current inhibitor ivabradine: safety considerations. *Adv Cardiol* 2006;43:79-96.
10. ESC Guidelines. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris. 2006.
11. Kardiológiai Szakmai Kollégium. A stabil angina pectoris diagnózisa és kezelése. *Kardiológiai Útmutató*. Budapest: Medition Kiadó; 2007.