

Nuove opportunità terapeutiche nel paziente con cardiopatia ischemica: dai trial clinici alla pratica clinica quotidiana

GIAN PIERO PERNA

DIRETTORE DIPARTIMENTO SCIENZE CARDIOLOGICHE, AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA, OSPEDALI RIUNITI DI ANCONA



Corrispondenza Gian Piero Perna, via Conca 71, 61122 Ancona, E-mail: perna54@yahoo.it

Riassunto la cardiopatia ischemica cronica rappresenta un problema clinico importante, che necessita di trattamenti efficaci in associazione alle tecniche interventistiche e chirurgiche. L'ivabradina costituisce un'importante innovazione nella cardiopatia ischemica cronica per la sua elevata tollerabilità e per la sua efficacia sia in alternativa sia in associazione ai beta-bloccanti, in associazione ai quali costituisce un'efficacissima integrazione terapeutica. L'ivabradina riduce la frequenza cardiaca aumentando la durata della diastole e preservando i meccanismi fisiopatologici della riserva coronarica, riduce il consumo di ossigeno e migliora la perfusione coronarica sia in condizioni basali sia in corso di esercizio fisico, aumentando altresì l'efficienza e l'estensione del circolo collaterale. L'associazione ivabradina + beta-bloccante è efficace sia nel paziente con conservata funzione contrattile ventricolare, sia nel paziente con disfunzione ventricolare sinistra, e in questi ultimi è raccomandata dalle linee guida perché oltre a controllare l'angina e ridurre l'ischemia migliora significativamente la prognosi.

Parole chiave cardiopatia ischemica, ivabradina, terapia medica innovativa

Epidemiologia della cardiopatia ischemica cronica

La cardiopatia ischemica cronica costituisce attualmente un problema clinico e sociale di notevoli proporzioni. Si stima infatti che oltre 12.000.000 di americani siano affetti da malattia coronarica (CAD), con manifestazioni cliniche di angina, o con esiti stabili di un infarto miocardico acuto, o con esiti di procedure di rivascolarizzazione miocardica interventistiche e/o chirurgiche ¹. Le stime riportate in letteratura sono però quasi sempre inferiori alla realtà, perché non tengono conto dei soggetti asintomatici ma con malattia coronarica, dei pazienti che hanno manifestazioni cliniche di ischemia in assenza di malattia coronarica, dei pazienti che hanno una malattia coronarica nota ma manifestazioni cliniche diverse dall'angina, come ad esempio lo scompenso cardiaco a funzione ventricolare sinistra conservata. La forma più nota – ma non necessariamente più frequente – di cardiopatia ischemica cronica è costituita dall'angina pectoris stabile, che in Europa ha una prevalenza stimata di circa 30.000-40.000 persone ogni milione di abitanti.

La prevalenza della cardiopatia ischemica cronica nella popolazione è comunque in progressivo aumento per una serie di motivi:

- l'aumento dell'età media della popolazione;
- il declino di mortalità per eventi coronarici acuti, con conseguente aumento dei soggetti che passano a una fase di stabilità;

- l'incremento di alcuni fattori di rischio quali il diabete;
- il miglioramento della diagnostica strumentale e, in particolare, il diffondersi di tecniche non invasive per lo studio dell'anatomia coronarica.

Le manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica cronica

L'angina stabile costituisce il quadro clinico più noto della cardiopatia ischemica cronica. Tuttavia molti pazienti possono non manifestare dolore toracico, ma hanno ugualmente ischemia inducibile in corso di test provocativi (ischemia miocardica silente)

che non si associa a dolore anginoso (Classe Canadian I) per un deficit dei sistemi di nocicezione, come è di comune osservazione nel soggetto diabetico.

Inoltre, la cardiopatia ischemica è caratterizzata da fasi cliniche di stabilità alternate a fasi cliniche di instabilità, e nel "continuum cardiovascolare" si alternano eventi coronarici acuti e fasi di stabilità, che possono intervenire anche in pazienti con una malattia coronarica e senza angina (Fig. 1).

I quadri clinici della cardiopatia ischemica cronica che maggiormente interessano il clinico per la necessità di una terapia medica "specificata" sono comunque quel-

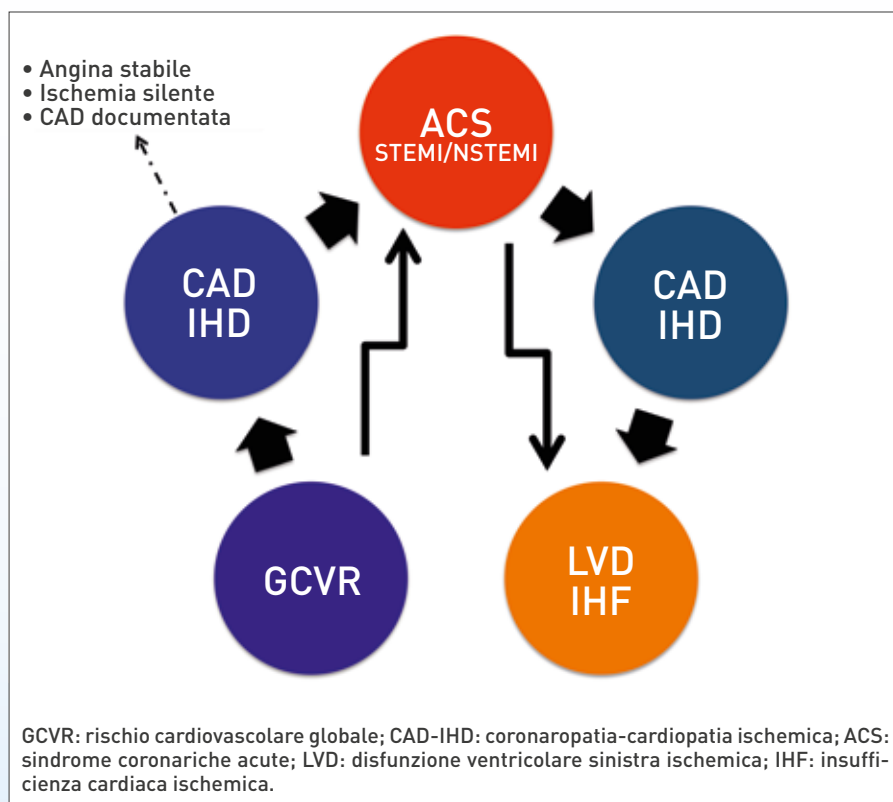


Figura 1
Il "Continuum" nella cardiopatia ischemica.

li caratterizzati dalla presenza di angina e/o di ischemia inducibile, condizioni cliniche associate a una prognosi peggiore e a una peggiore qualità di vita.

Queste due condizioni cliniche, talora ma non sempre associate, possono poi verificarsi in pazienti con coronaropatia critica, con coronaropatia non critica, o in assenza di stenosi coronariche, situazioni cliniche a prognosi diversa e che richiedono soluzioni terapeutiche diverse.

Infine, la funzione ventricolare sinistra nel paziente con angina e/o ischemia può essere normale, o può essere presente una disfunzione contrattile in assenza di segni clinici di scompenso cardiaco, o ancora l'angina e l'ischemia possono essere presenti nel contesto clinico dell'insufficienza cardiaca manifesta.

Anche in questo caso la prognosi è molto diversa, e tanto peggiore quanto più compromessa è la funzione contrattile, soprattutto se concomitano manifestazioni cliniche di insufficienza cardiaca. Il percorso diagnostico-terapeutico è inoltre profondamente diverso, e il trattamento è molto più difficile e molto più complesso nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco.

Fisiopatologia dell'ischemia miocardica

Dal punto di vista fisiopatologico, l'ischemia miocardica dipende da uno squilibrio tra l'apporto miocardico e il consumo miocardico di ossigeno.

L'apporto miocardico di ossige-

no (O_2) dipende dalla saturazione arteriosa, dall'estrazione miocardica e dal flusso coronarico. Saturazione arteriosa ed estrazione miocardica di O_2 tendono a essere fisse in circostanze normali; il flusso coronarico dipende dal tono arteriolare e dalla sezione del lume del vaso, che possono essere alterate dalla presenza di una placca arteriosclerotica stenotante e/o dalla disfunzione endoteliale.

Il consumo miocardico di O_2 dipende dallo stress di parete, dalla contrattilità miocardica e soprattutto dalla frequenza cardiaca, che ne è il principale determinante.

L'aumento della frequenza cardiaca, oltre ad aumentare il consumo miocardico di O_2 , riduce anche il flusso coronarico, riducendo la durata della diastole, visto che il flusso nei vasi coronarici si realizza prevalentemente se non esclusivamente in diastole.

Il tono arteriolare si modifica – in condizioni fisiologiche – all'aumentare della frequenza cardiaca e delle richieste miocardiche di O_2 , riducendosi in modo da produrre vasodilatazione delle arteriole di resistenza: in presenza di disfunzione endoteliale o di altre condizioni fisiopatologiche in grado di alterare questo meccanismo, la vasodilatazione arteriolare coronarica è ridotta o si può determinare vasocostrizione che a sua volta riduce l'apporto miocardico di O_2 inducendo ischemia e/o angina. Il meccanismo di alterata vasodilatazione dei vasi coronarici di resistenza può es-

sere associato a una stenosi coronarica fissa emodinamicamente significativa, potenziandola, o associarsi a stenosi coronariche non critiche e rappresentare il meccanismo prevalente, o verificarsi come meccanismo unico in assenza di stenosi coronariche, come si verifica ad esempio nell'angina microvascolare.

In presenza di una stenosi coronarica fissa altri elementi fisiopatologici intervengono nella genesi dell'ischemia: lo sviluppo del circolo collaterale, il gradiente tra pressione aortica e pressione telediastolica del VSn (PTDVS), noto anche come gradiente di perfusione, la volemia, la capacità di trasporto ematico dell' O_2 (Fig. 2). La terapia medica "specificata" ideale per la cardiopatia ischemica deve agire efficacemente su tutti questi meccanismi fisiopatologici.

La terapia medica standard del paziente con cardiopatia ischemica stabile

Nel trattamento della cardiopatia ischemica stabile alcuni farmaci, come gli antiaggreganti piastrinici e le statine, vengono utilizzati per migliorare la prognosi in quanto sono in grado di ridurre gli eventi coronarici, riducendo la trombosi vasale e, rispettivamente, l'attivazione di placca.

I farmaci "tradizionali" usati per contrastare l'ischemia sono i beta-bloccanti, i calcio-antagonisti e i nitrati²⁻⁴.

I più usati sono sicuramente i beta-bloccanti, i quali contrastano l'ischemia riducendo il consumo miocardico di ossigeno sia a ripo-

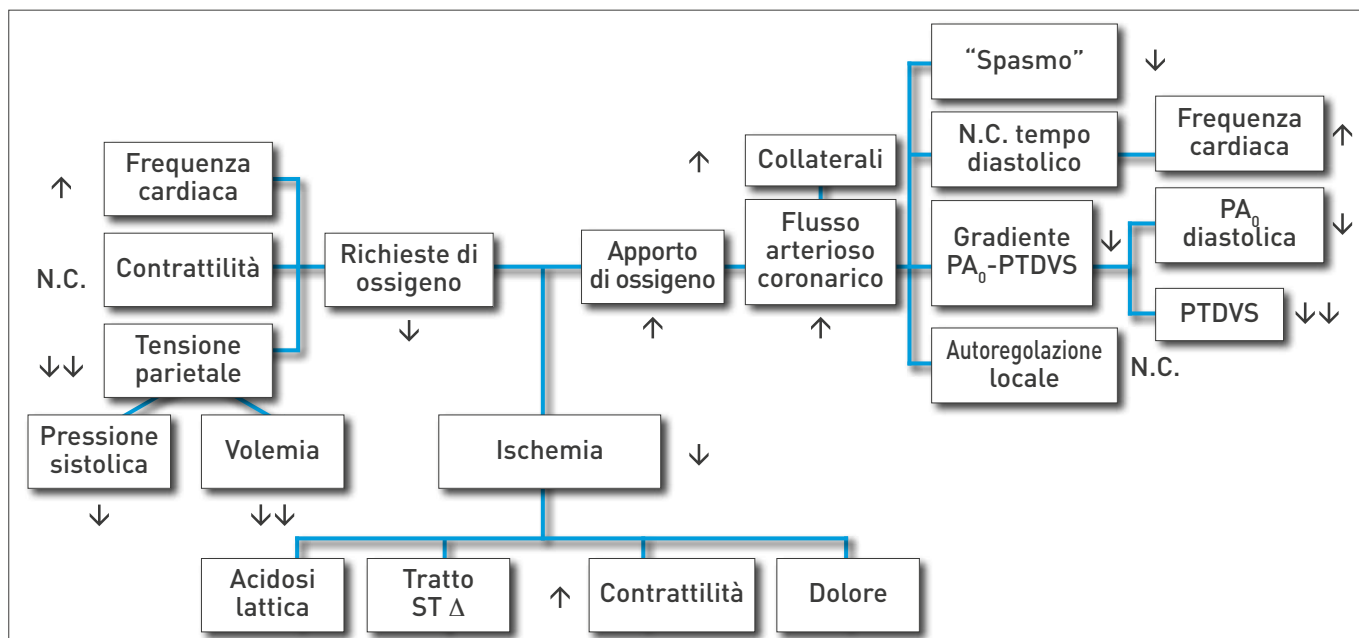


Figura 2
Fisiopatologia dell'ischemia miocardica nella coronaropatia stabile (N.C.: nessun cambiamento).

so sia sotto sforzo, in quanto riducono la contrattilità miocardica, riducono la pressione arteriosa e, soprattutto, riducono la frequenza cardiaca⁵. Nonostante la riduzione della frequenza cardiaca a riposo e sotto sforzo, l'apporto di O₂ viene solo modestamente aumentato dall'allungamento della diastole, in quanto il blocco dei beta-recettori a livello delle arteriole di resistenza tende a produrre una riduzione della vasodilatazione che fisiologicamente si associa a un'aumentata richiesta miocardica di O₂^{5,6} (Fig. 3).

I nitriderivati riducono il consumo miocardico di O₂, riducendo il ritorno venoso e le resistenze periferiche, e aumentano il flusso coronarico, riducendo il gradiente di perfusione per riduzione della PTDVS e delle resistenze delle arteriole coronariche di resistenza.

La loro somministrazione causa tachicardia riflessa che aumenta il consumo miocardico di O₂; pertanto vanno somministrati sempre in associazione a un farmaco che riduce la frequenza cardiaca².

Il ruolo chiave della modulazione della frequenza cardiaca nella terapia della cardiopatia ischemica stabile è confermata dall'efficacia dei calcio-antagonisti non-dihidropiridinici, il cui meccanismo di azione è appunto costituito dalla riduzione della frequenza cardiaca e dalla riduzione della contrattilità⁴. Purtroppo sia i beta-bloccanti sia i calcio-antagonisti, che riducono la frequenza cardiaca, hanno azioni farmacologiche "non selettive", e la loro azione anti-ischemica è limitata dall'attivazione di sistemi bio-umorali e/o recettoriali correlati alla loro stessa azione farmacologica, quali il si-

stema renina-angiotensina per i calcio-antagonisti, o la slatentizzazione dei recettori adrenergici α per i beta-bloccanti².

Innovazione nella terapia della cardiopatia ischemica: l'ivabradina

L'ivabradina è un farmaco con caratteristiche farmacologiche del tutto peculiari, che inibisce selettivamente la corrente "if" a livello delle cellule del nodo seno-atriale.

Pertanto riduce la frequenza sinusale in modo selettivo senza alterare le proprietà contrattili miocardiche, senza alterare la conduzione atrio-ventricolare e mantenendo inalterati i meccanismi fisiopatologici che modificano le resistenze coronariche in risposta all'aumento della richiesta miocardica di ossigeno in corso di stress fisico o psichico (Fig. 3), e

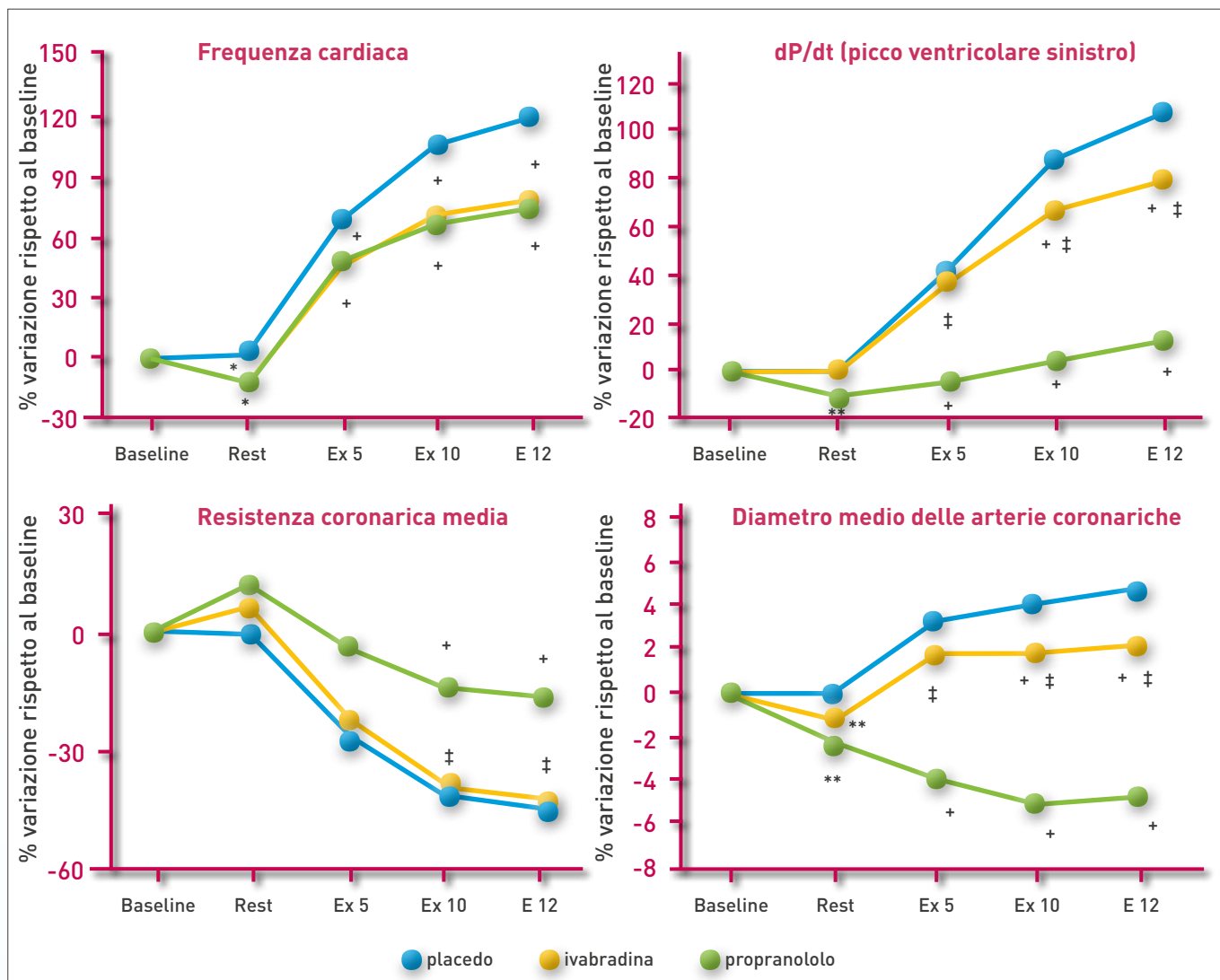


Figura 3 Comportamento delle resistenze coronariche e del diametro della arteriole coronariche di resistenza durante somministrazione di placebo (soluzione salina), ivabradina e propranololo ⁶.

non riduce la pressione arteriosa ^{5,7}. La riduzione della frequenza cardiaca si verifica sia in condizioni di riposo sia durante esercizio fisico, ed è dipendente dai livelli basali di frequenza cardiaca, risultando tanto maggiore quanto maggiore è la frequenza cardiaca iniziale. Questo perché i canali "if" si chiudono quando la frequenza cardiaca è bassa.

Riducendo la frequenza cardiaca l'ivabradina riduce il consumo miocardico di ossigeno, aumentando il tempo di riempimento diastolico (Fig. 4), migliorando di conseguenza l'apporto miocardico di ossigeno ^{5,7,8}; **inoltre l'ivabradina migliora la funzione endoteliale e sostiene lo sviluppo del circolo collaterale (Fig. 5), mantenendo la pressione di per-**

fusione miocardica senza compromettere la contrattilità ⁹.

Queste proprietà peculiari rendono l'ivabradina utile anche in situazioni cliniche particolarmente "difficili", quali il trattamento dell'angina nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e/o scompenso cardiaco, e la rendono un **farmaco estremamente maneggevole nella pratica clinica**

e capace di integrare in maniera sinergica terapie meno maneg-

gevoli e tollerate quali i beta-bloccanti¹⁰⁻¹⁵.

Le "prove di efficacia" e le linee guida

Quando è stata testata nella cardiopatia ischemica stabile con normale funzione ventricolare sinistra, l'ivabradina è risultata almeno altrettanto efficace rispetto ai beta-bloccanti nel ridurre l'angina, aumentare la soglia ischemica e aumentare il tempo di esercizio (Fig. 6); inoltre diversi studi hanno dimostrato che rispetto ai beta-bloccanti **l'ivabradina aumenta la capacità di esercizio in maniera più consistente, aumentando non solo il tempo di esercizio ma anche la capacità aerobica al picco stimata con il test cardiopolmonare**¹⁰⁻¹⁵.

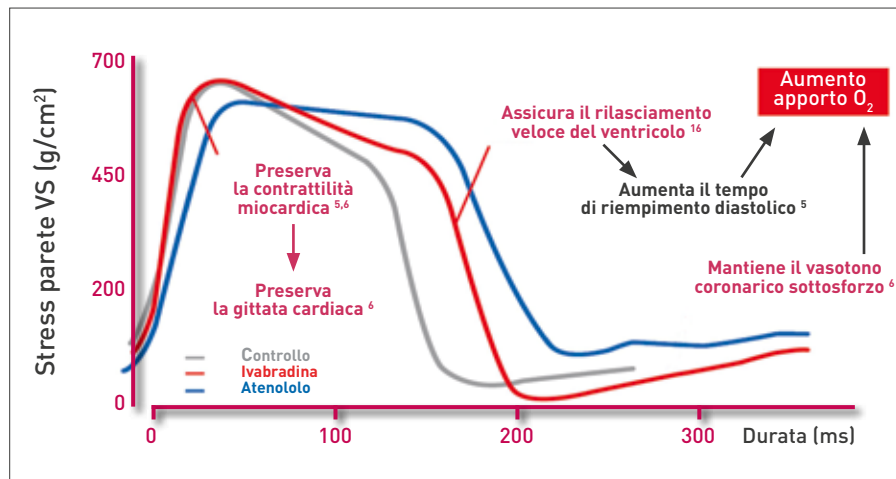


Figura 4

Effetto dell'ivabradina e dell'atenololo sulla durata della diastole, periodo del ciclo cardiaco nel corso del quale avviene il riempimento del ventricolo sinistro e si determina la maggior parte della perfusione coronarica⁵.

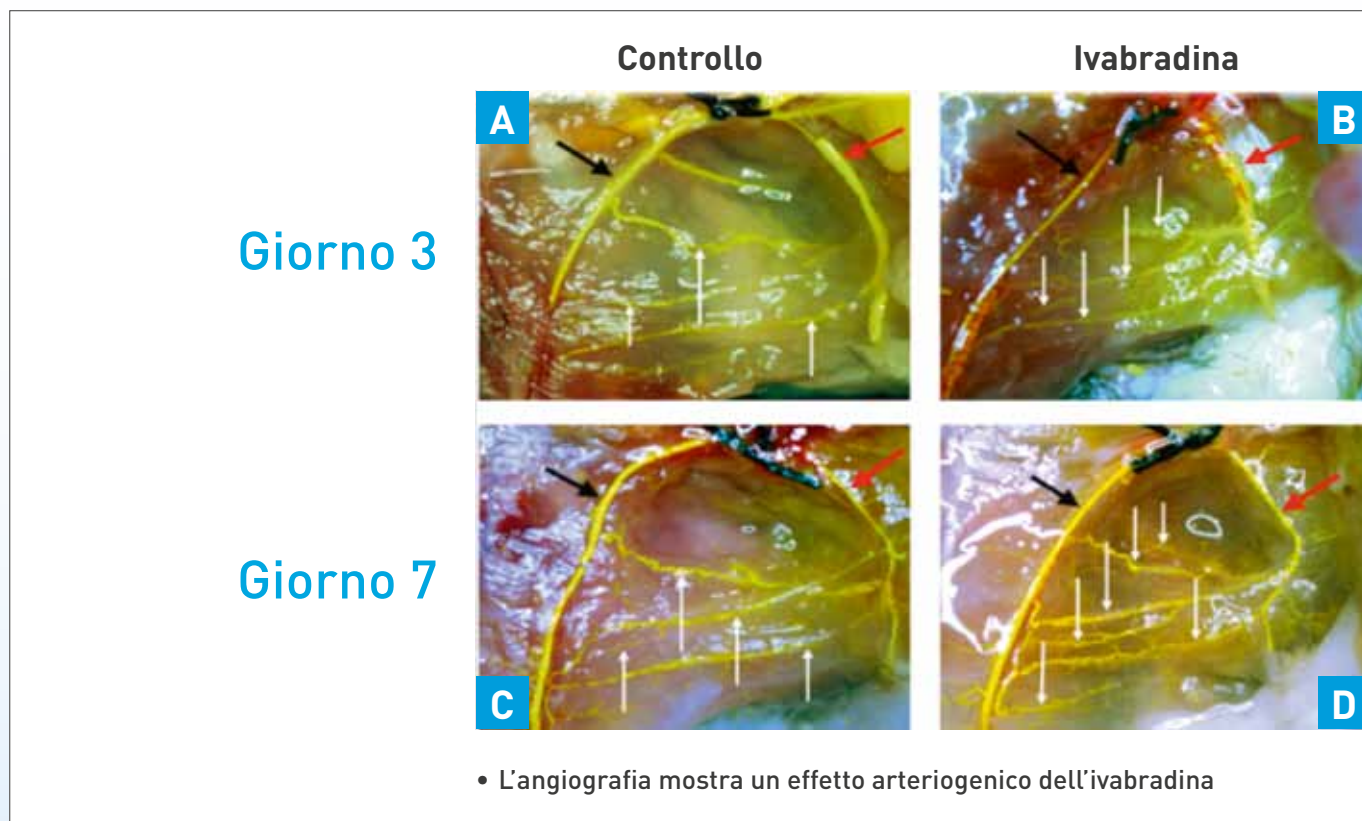


Figura 5

Effetto dell'ivabradina sullo sviluppo del circolo collaterale in animali da esperimento⁹.

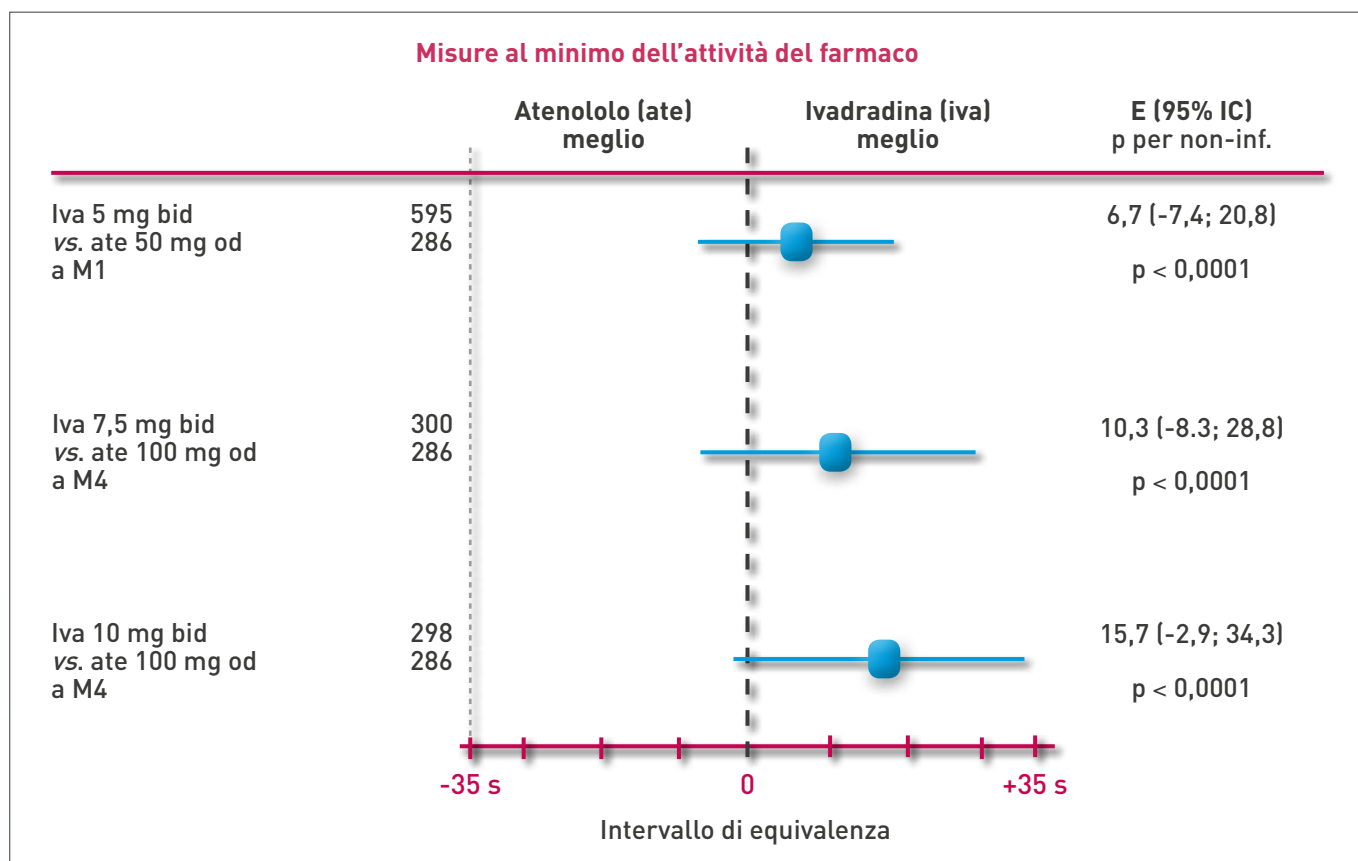


Figura 6
Capacità di esercizio (TED) in pazienti trattati con ivabradina e atenololo ⁷.

Le linee guida europee sull'angina stabile consigliano l'ivabradina come alternativa al beta-bloccante, quando quest'ultimo sia controindicato o non tollerato per la comparsa di effetti collaterali quali astenia, depressione, broncospasmo o disfunzione erettile (Classe IIA).

Tuttavia più recentemente è stato dimostrato nello studio ASSOCIATE ¹¹ che l'associazione tra ivabradina e beta-bloccante è in grado di aumentare l'efficacia anti-anginosa e anti-ischemica rispetto al solo beta-bloccante, e che l'associazione di dosi "intermedie" di beta-bloccante e dosi piene di iva-

bradina è più efficace nell'aumentare la capacità di esercizio rispetto all'aumento ai dosaggi "pieni" del beta-bloccante (Fig. 7) ¹⁵.

In realtà l'associazione di ivabradina e di dosi intermedie di beta-bloccante costituisce un'"integrazione terapeutica" ottimale, perché gli effetti sulla riduzione del consumo di ossigeno miocardico ottenuti riducendo la frequenza cardiaca si sommano perché determinati attraverso meccanismi di azione completamente diversi dei due farmaci. Inoltre, gli effetti indesiderati dei beta-bloccanti vengono minimizzati e, in particolare, viene ridot-

ta la vasocostrizione coronarica indotta dalla slatentizzazione dell'effetto degli α -recettori a livello del circolo coronarico e periferico, con effetto globalmente maggiore sul miglioramento della riserva coronarica ^{5,6,15}. Infine, vengono ridotti gli effetti collaterali dei beta-bloccanti, che aumentano con l'aumentare del dosaggio, a differenza degli effetti farmacologici "desiderati".

La sinergia terapeutica ivabradina/beta-bloccante è stata dimostrata anche nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra ischemica. Nello studio BEAUTIFUL, in cui tutti i pazienti avevano

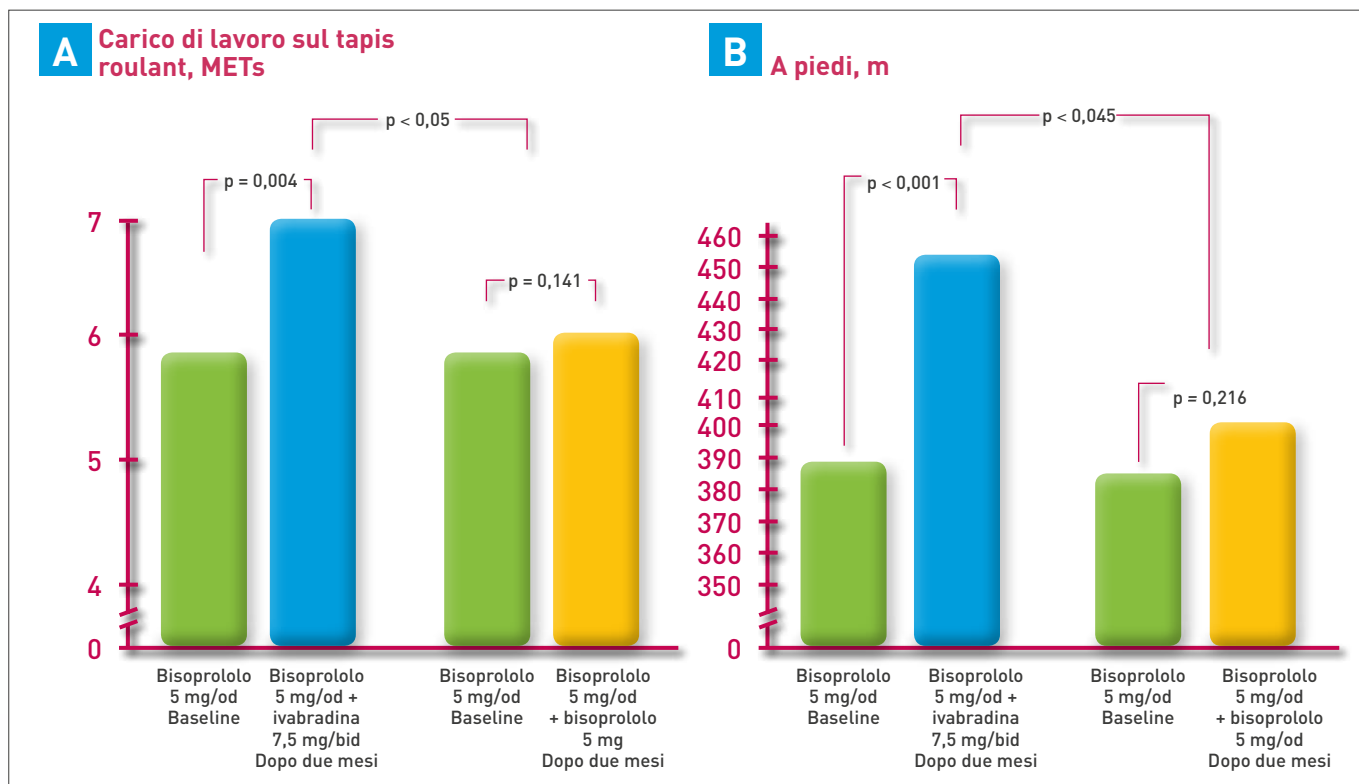


Figura 7
Capacità di esercizio in pazienti trattati con bisoprololo, ivabradina e loro associazione ¹⁵.

una FEVS < 40% ed erano trattati con beta-bloccanti + ACE-inibitori, l'aggiunta di ivabradina alla terapia standard comprensiva di beta-bloccanti ha determinato nei pazienti con angina e/o ischemia una significativa riduzione del rischio di morte cardiovascolare e ospedalizzazione per infarto miocardico (fatale e non fatale) e degli interventi di rivascularizzazione miocardica, in particolare se oltre all'angina era presente una frequenza cardiaca all'arruolamento ≥ 70 bpm (Fig. 8) ^{10,11}.

Per tali ragioni le recenti linee guida sul trattamento dell'insufficienza cardiaca raccomandano (Classe IA) l'integrazione terapeutica ivabradina + beta-

bloccante nei pazienti con angina e disfunzione ventricolare sinistra, con o senza manifestazioni di scompenso cardiaco, considerando questa modalità di terapia medica l'unica realmente raccomandata in questo peculiare "setting" clinico ¹³.

In quali pazienti utilizzare ivabradina nella pratica clinica?

I dati attualmente disponibili indicano che nel paziente con cardiopatia ischemica cronica con normale funzione ventricolare sinistra l'ivabradina può essere utilizzata da sola o in associazione ai beta-bloccanti per il controllo dei sintomi e per il miglioramento della capacità di esercizio.

L'ivabradina può essere utilizzata come "alternativa" al beta-bloccante nei pazienti che non lo tollerano o in cui il beta-bloccante è controindicato. Nei pazienti che presentano un'angina a soglia variabile, soprattutto se l'angina si associa a lesioni coronariche non critiche, nei quali è ipotizzabile un'alterata risposta delle arteriole coronariche di resistenza in corso di esercizio fisico, l'ivabradina è preferibile ai beta-bloccanti, rispetto ai quali è più efficace anche nell'angina a coronarie sane (angina microvascolare) e nel blocco di branca sinistra doloroso.

In associazione ai beta-bloccanti l'ivabradina costituisce una scelta terapeutica razionale e

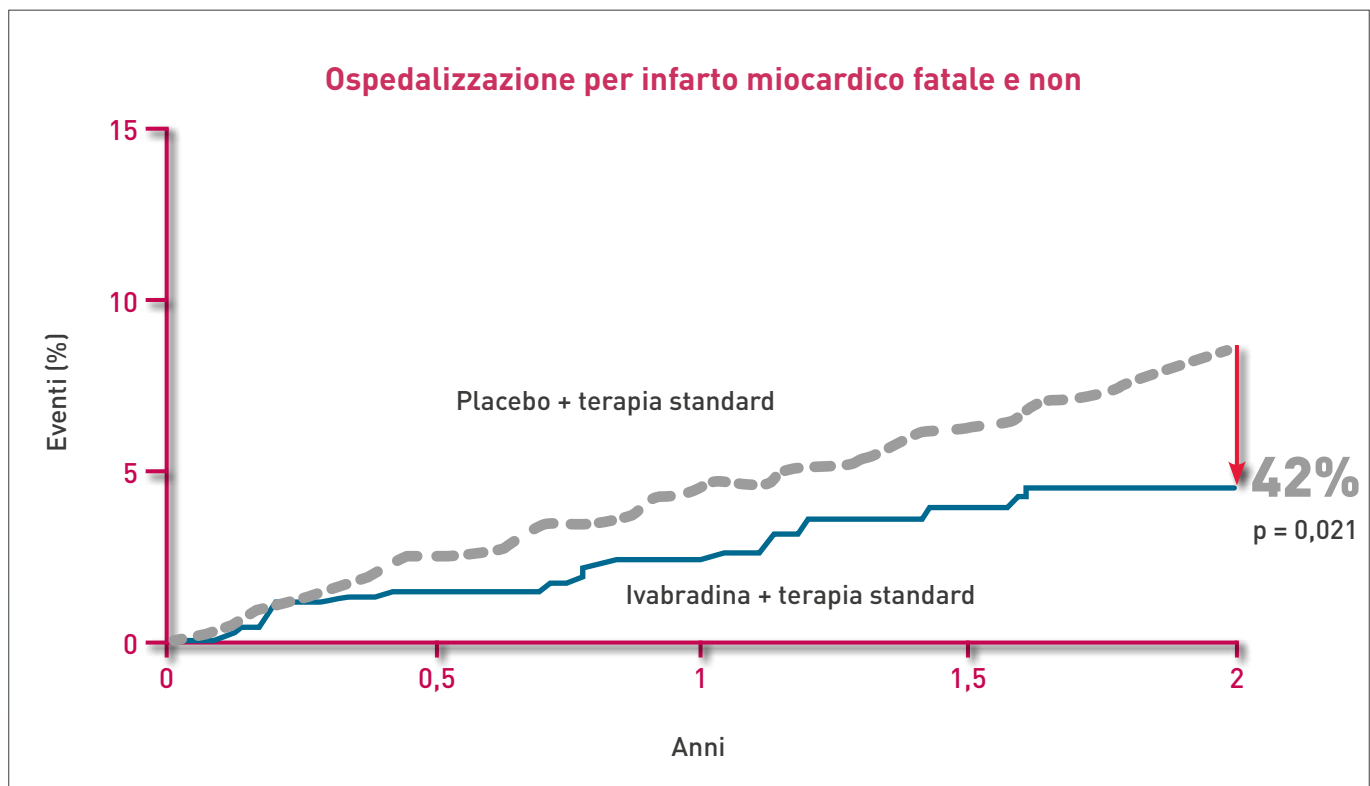


Figura 8
Risultati dello studio BEAUTIFUL-Angina ¹¹.

sinergica per migliorare la risposta terapeutica. La terapia va istituita utilizzando 55-60 bpm come target di frequenza cardiaca da raggiungere e 60 bpm come cut-off per selezionare i pazienti in cui è necessario un intervento “aggiuntivo” rispetto a quello già in atto. Diversi dati clinici e i dati fisiopatologici suggeriscono che probabilmente è preferibile utilizzare sin dall’inizio la strategia di associazione tra l’ivabradina e una dose intermedia di beta-bloccante, piuttosto che massimizzare la dose di beta-bloccante prima di associare l’ivabradina: gli effetti clinici sono migliori, gli effetti collaterali dei beta-bloccanti sono minimizzati,

la tollerabilità del trattamento è conseguentemente aumentata, la ricerca di dosi massimizzate di beta-bloccante non è necessaria per il miglioramento della prognosi quando la funzione ventricolare sinistra è normale. Nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, con o senza scompenso cardiaco, l’ivabradina costituisce l’unico farmaco realmente alternativo ai beta-bloccanti o utilizzabile in associazione a essi quando il target di frequenza cardiaca non è raggiunto, e **l’uso dell’associazione ivabradina-beta-bloccante è finalizzato non solo al raggiungimento di obiettivi clinici, ma anche al miglioramento della prognosi** ¹⁰⁻¹⁴.

Associare l’ivabradina ai beta-bloccanti nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra riduce la necessità di rivascolarizzazione, riduce le ospedalizzazioni per infarto miocardico, riduce la mortalità, migliora i sintomi, migliora la funzione contrattile ventricolare riducendo nel contempo il consumo miocardico di ossigeno. L’indicazione all’implementazione di ivabradina nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra ischemica è valida quindi non solo nei pazienti nei quali si sceglie una strategia di trattamento “medico”, ma anche nei pazienti in cui si sceglie una strategia di rivascolarizzazione per migliorare la funzione contrattile nell’at-

tesa delle procedure chirurgiche o interventistiche, e successivamente a queste ultime.

Per il peculiare meccanismo di azione, l'ivabradina va utilizzata solo nei pazienti in ritmo sinusale. In caso di fibrillazione atriale la terapia con ivabradina non è utile, ma ovviamente può essere riconsiderata in caso di ripristino del ritmo sinusale.

Conclusioni

Poche novità terapeutiche sono

state introdotte negli ultimi anni nel trattamento medico dei vari quadri clinici della cardiopatia ischemica stabile.

L'ivabradina rappresenta l'unica innovazione terapeutica efficace, con un meccanismo di azione fisiopatologicamente chiaro e definito, adeguatamente testata in trial clinici e in studi di efficacia, recepita dalle linee guida e utilizzabile nella pratica clinica sia nel paziente con funzione ventricolare sinistra conservata, sia

con funzione ventricolare sinistra depressa.

L'ivabradina è non solo un farmaco efficace, ma anche maneggevole e molto ben tollerata; nel suo impiego gli obiettivi terapeutici sono chiari, chiare sono le indicazioni di impiego basate sulla frequenza cardiaca da considerare come cut-off, sia sulla frequenza cardiaca che occorre raggiungere in corso di trattamento per garantire l'efficacia terapeutica.

Messaggi chiave

➔ In molti pazienti con malattia coronarica (CAD) stabile è richiesta un'integrazione terapeutica al trattamento standard

➔ L'ivabradina costituisce un'integrazione terapeutica ideale per i beta-bloccanti: i meccanismi di

azione sono diversi e sinergici, gli effetti favorevoli si sommano, gli effetti collaterali dei beta-bloccanti (dose-dipendenti) vengono minimizzati

➔ L'integrazione terapeutica ivabradina-beta-bloccante mi-

gliora i sintomi, la capacità di esercizio e la prognosi nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra ischemica, con e senza manifestazioni cliniche di scompenso cardiaco, ed è raccomandata dalle linee guida (classe IA)

Bibliografia

¹ 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;57:43F-9.

² Perna GP. Rivascularizzazione o terapia farmacologica nella prevenzione del deterioramento ventricolare nel paziente ischemico? Argomentazioni a favore della terapia medica. *Controversie in Cardiologia*. Incontri con gli esperti 1997, pp. 375-82.

³ Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92:1326-31.

⁴ Gibson RS, Boden WE, Theroux P, et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med* 1986;315:423-9.

⁵ Colin P, Ghaleh B, Monnet X, et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:H676-82.

⁶ Simon L, Ghaleh B, Puybasset L, et al. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:659-66.

⁷ Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al., INITIATIVE

Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective If(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529-36.

⁸ Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the If(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540-8.

⁹ Schirmer SH, Degen A, Baumhäkel M, et al. Heart-rate reduction by If-channel inhibition with ivabradine restores collateral artery growth in hypercholesterolemic atherosclerosis. *Eur Heart J* 2012;33:1223-31.

¹⁰ Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807-16.

¹¹ Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;30:2337-45.

¹² Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:886-94.

¹³ Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, et al.; SHIFT Investigators. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J* 2011;32:2507-15.

¹⁴ McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847.

¹⁵ Amosova E, Andrejev E, Zaderey I, et al. Efficacy of ivabradine in combination with Beta-blocker versus uptitration of Beta-blocker in patients with stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011;25:531-7.

¹⁶ Colin P, Ghaleh B, Hittinger L, 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.