

ИВАБРАДИН ВНЕ РАМОК КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ: ЧТО МОЖЕТ БЫТЬ ИНТЕРЕСНО ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ?

Тарловская Е. И.

В статье представлен обзор данных, касающихся влияния ивабрадина на электрофизиологию миокарда в экспериментальных и клинических исследованиях. Показано, что ивабрадин может замедлять частоту сокращения желудочков при хронической форме фибрилляции предсердий, а также профилактировать пароксизмы фибрилляции предсердий. У пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка или с выраженной дилатацией полостей ивабрадин оказывает умеренный антиаритмический эффект в отношении желудочковых аритмий.

Российский кардиологический журнал 2018, 3 (155): 60–64

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-60-64>

Ключевые слова: ивабрадин, фибрилляция предсердий, желудочковые аритмии.

ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Россия.

Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

etarlovskaya@mail.ru

АВУ — атрио-вентрикулярный узел, АМКР — антагонисты минералкортикоидных рецепторов, ББ — бета-блокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ВРС — вариабельность ритма сердца, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЖА — желудочковые аритмии, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СУ — синусовый узел, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСЖ — частота сокращения желудочков, ЧСС — частота сердечных сокращений, ESC — European Society of Cardiology, HCN — hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels, SIGNIFY — Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease.

Рукопись получена 12.02.2018

Рецензия получена 15.02.2018

Принята к публикации 22.02.2018

IVABRADINE OUTSIDE THE CLINICAL GUIDELINES: INTEREST OF A PRACTITIONER

Tarlovskaya E. I.

The article is focused on the data concerning the influence of ivabradine on myocardial electrophysiology in experimental and clinical studies. It is shown that ivabradine decreases ventricular rate in chronic atrial fibrillation, and prevents the paroxysms of atrial fibrillation. In myocardial hypertrophy patients or in serious chamber dilation, ivabradine shows moderate antiarrhythmic effect on ventricular arrhythmias.

Russ J Cardiol 2018, 3 (155): 60–64

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-60-64>

Key words: ivabradine, atrial fibrillation, ventricular arrhythmia.

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia.

Ивабрадин — препарат прочно вошедший в клинические рекомендации, посвященные лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) и стабильной стенокардии. История включения ивабрадина в клиническую практику выглядит следующим образом: препарат был одобрен Европейским агентством лекарственных средств в 2005г для использования при лечении стабильной стенокардии у пациентов с нормальным синусовым ритмом, которые не могут переносить терапию бета-блокаторами (ББ). В 2010г показания были расширены за счет включения препарата в лечение пациентов с неконтролируемыми симптомами стенокардии и частотой сердечных сокращений (ЧСС) превышающей 60 уд./мин, несмотря на терапию ББ. Новые показания были одобрены в 2012г для лечения ХСН II-IV ФК с систолической дисфункцией у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС более 75 уд./мин, в сочетании со стандартной терапией, включающей ББ, или когда ББ противопоказаны или не переносятся [1].

Роль ивабрадина для лечения ХСН была подтверждена в Рекомендациях European Society of

Cardiology (ESC) в 2016г: ивабрадин рекомендуется пациентам с симптоматической сердечной недостаточностью (СН) с синусовым ритмом с фракцией выброса (ФВ) $\leq 35\%$ и ЧСС выше 75 уд./мин, несмотря на лечение оптимальной или максимально переносимой дозой ББ. Эти пациенты также должны получать ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) и антагонист минералкортикоидных рецепторов (АМКР). Было доказано, что это лечение снижает риск госпитализации по поводу декомпенсации СН и сердечно-сосудистой смерти (класс IIa, уровень доказательности В). Кроме того, для пациентов, которые не могут переносить или имеют противопоказания для ББ, ивабрадин имеет класс рекомендаций IIa и уровень доказательности С. [2]. Ивабрадин также рекомендуется для лечения стабильной стенокардии в сочетании с сердечной недостаточностью с низкой ФВ (СНнФВ) II-IV ФК (класс IIa, уровень доказательства В). Ивабрадин не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий при СН [2].

15 апреля 2015г агентство FDA (Food and Drug Administration) зарегистрировало ивабрадин с показанием: для снижения риска госпитализаций по поводу ухудшения СН у пациентов с ХСН с ФВ $\leq 35\%$, с ЧСС покоя ≥ 70 уд./мин и находящихся на максимально допускаемых дозах ББ или имеющих противопоказания к использованию ББ. Американский колледж кардиологии/Американская кардиологическая ассоциация/Американская ассоциация сердечно-сосудистых заболеваний включили препарат в руководство по СН (класс IIa, уровень доказательности В) для применения у пациентов с СНнФВ, которые получают оптимальную медикаментозную терапию, включающую максимальную переносимую дозу ББ, ИАПФ, АМКР, с синусовым ритмом с ЧСС выше 70 уд./мин [3].

Однако, ивабрадин оказался более “сложным” лекарственным препаратом, чем это казалось ранее. Прежде всего, это связано с его основным механизмом действия — ингибированием “забавного” (funny) ионного тока I_f .

Основой тока I_f являются ионные каналы, активируемые циклическим аденозинмонофосфатом в период гиперполяризации мембраны (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels — HCN). Семейство HCN каналов включает 4 изоформы, среди которых HCN1, HCN2 и HCN4 широко представлены в тканях сердца. Надо заметить, что HCN каналы представлены также в центральной и периферической нервной системе. Все изоформы, за исключением HCN3, присутствуют в сетчатке глаза [4]. Существуют также доказательства экспрессии каналов HCN в клетках за пределами ЦНС и сердца, например, в почках, поджелудочной железе и мочевом пузыре. Однако, в нервной и сердечной ткани физиологическая функция каналов HCN плохо изучена [4]. Ивабрадин не является селективным для HCN4 изоформы, так как он блокирует все четыре изоформы с аналогичной активностью, что объясняет его побочные эффекты, связанные с сетчаткой [5].

В ткани синусового узла (СУ) преобладают HCN4 и HCN1 изоформы [6]. Недавние исследования свидетельствуют, что HCN каналы также существуют в других тканях сердца, включая предсердия и желудочки, помимо СУ, и могут быть источником аритмий [7]. Схема экспрессии белков HCN в атриовентрикулярном узле (АВУ) аналогична структуре СУ: HCN2 присутствует в небольшом количестве, тогда как HCN1 и HCN4 выражены во всем АВУ. Этот профиль экспрессии несколько изменяется в нижних частях проводящей системы. В ножках пучка Гиса избирательно экспрессируется HCN4, тогда как HCN1, HCN2 и HCN4 присутствуют в ветвях ножек пучка Гиса и в волокнах Пуркинье. В кардиомиоцитах желудочков преобладающей изоформой является HCN2 (75-90%), остальная часть HCN каналов в желудочках

представлена HCN4 [6]. Таким образом, ивабрадин может, как минимум, снижать проводимость АВУ и тем самым замедлять частоту сокращения желудочков (ЧСЖ) при фибрилляции предсердий (ФП), что было показано как в экспериментальных, так и клинических исследованиях. Кроме того, было высказано предположение, что полезный эффект ивабрадина при СН связан, по крайней мере частично, с блоком повышенной активности канала HCN в миоцитах желудочков [6].

Старение уменьшает экспрессию каналов HCN в СУ и увеличивает их экспрессию в предсердиях, в частности, в области устьев легочных вен [8], что может стимулировать локальный патологический автоматизм и триггерную активность, тем самым повысив риск возникновения ФП [9]. При различных сердечных патологиях дисфункциональные HCN-каналы считаются прямой причиной нарушений ритма. Мутации с потерей функции HCN-каналов связаны с синусовой брадикардией. При ФП, гипертрофии миокарда и СН вследствие ишемической и дилатационной кардиопатии имеет место повышение экспрессии HCN каналов в миокарде предсердий и желудочков, что способствуют усилению эктопической электрической активности и развитию аритмогенеза. Экспрессия HCN в желудочках возрастает по мере повышения тяжести гипертрофии миокарда желудочков (ГЛЖ) и, по мнению ряда авторов, является одним из основных механизмов аритмогенеза в этой ситуации [4]. Блокада каналов HCN ивабрадином противодействует электрическому и функциональному ремоделированию миокарда при экспериментальной ГЛЖ и профилактирует возникновение аритмий [6, 10].

На основании этих данных неоднократно высказывалось предположение, что в качестве блокатора ионного канала ивабрадин является потенциальным антиаритмическим средством [7, 11], что было подтверждено в ряде экспериментальных и клинических исследований.

Прежде всего, так как выяснилось, что HCN4 ионные каналы, ответственные за ток I_f располагаются во всем миокарде, а не только в СУ, возник интерес к потенциальной роли ивабрадина для контроля ЧСЖ при ФП. Доклинические исследования ивабрадина на животных с индуцированной ФП продемонстрировали снижение ЧСЖ, без значительного изменения интервала QT [12]. Предварительные данные клинических исследований свидетельствуют о том, что ивабрадин снижает ЧСЖ у пациентов с хронической ФП [13, 14].

Известно, что ЧСЖ при хронической ФП может контролироваться двумя механизмами: во-первых, это увеличение эффективного рефрактерного периода (ЭРП) клеток АВУ, во-вторых — уменьшение доминирующей частоты в фибриллирующих пред-

сердцах [7]. В последнее время активно изучаются новые стратегии контроля ЧЖС, которые объединяют эти два механизма с использованием препаратов, которые были разработаны для лечения стенокардии: ивабрадин и ранолазин [15]. Сообщается, что ранолазин снижает доминирующую частоту фибрилляции в левом предсердии, что приводит к повышению эффективности кардиоверсии [16], тогда как ивабрадин уменьшает ЧСЖ при ФП путем ингибирования I_r в АВУ. В эксперименте было показано, что сочетание двух препаратов уменьшало ЧСЖ при ФП на 23% [15]. Авторы делают предположение, что комбинация ивабрадина и ранолазина, вероятно, хорошо будет переноситься пациентами с тахиформой ФП и острой декомпенсированной СН с низким АД [7]. Несмотря на то, что дальнейшие исследования необходимы для подтверждения и расширения этих результатов, ивабрадин самостоятельно или в сочетании с ранолазином может представлять собой новую фармакологическую стратегию для контроля частоты сердечных сокращений при ФП [4].

Кроме уменьшения ЧСЖ при хронической ФП, в экспериментальных исследованиях введение ивабрадина значительно снижало индуцируемость фибрилляции предсердий (ФП), а также тяжесть и продолжительность индуцированных эпизодов. Возможность ивабрадина профилактировать эпизоды ФП в основном объясняют способностью препарата подавлять аномальный автоматизм клеток, расположенных в устьях легочных вен и в левом предсердии, за счет блокады HCN — каналов. Этот эффект препарата зарегистрирован как с использованием сердец животных, так и образцов миокарда правого предсердия пациентов, которым проводились кардиологические операции [7, 17]. Эти данные могут представлять собой дополнительную терапевтическую цель при применении препарата. Следует отметить, что его антиаритмическая эффективность в эксперименте была сопоставима с эффективностью флекаинида [7, 18].

При планировании одного из экспериментальных исследований было высказано предположение, что брадикардия и аномальная рефрактерность предсердий, вызванные ивабрадином, могут усилить уязвимость предсердий к индукции ФП, особенно при одновременном активировании блуждающего нерва. Однако, в исследовании было показано, что, несмотря на интенсивный брадикардический эффект, введение ивабрадина не повышает индуцируемость ФП, независимо от основной вагусной активности. Авторы предполагают, что это исследование может служить обоснованием безопасности использования ивабрадина в условиях острой СН [19].

Представляют интерес экспериментальные работы, посвященные реперфузионным аритмиям, в которых было показано, что ивабрадин, вводимый

во время ишемии, уменьшал частоту реперфузионных желудочковых аритмий (желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков) [20]. Эти данные согласуются с исследованиями, в которых показано, что ивабрадин может защищать от острых аритмий, вызванных ишемией: предварительное введение препарата перед индукцией ишемии в сердцах животных повышало порог фибрилляции желудочков в 2,9 раза. При этом, в большей степени сохранялась ультраструктура кардиомиоцитов в зоне ишемии и был лучшим региональный миокардиальный кровоток во время реперфузии, оцениваемый с помощью позитронно-эмиссионной томографии [21, 22]. Потенциальные антиаритмические механизмы ивабрадина в этом случае, с точки зрения авторов, включают подавление Ca^{++} утечки из саркоплазматического ретикулума, ингибирование тока I_r в HCN4 каналах, экспрессия которых увеличивается в желудочках во время острой ишемии, и уменьшение дисперсии реполяризации миокарда [22].

В клинических исследованиях ивабрадин также демонстрировал антиаритмические эффекты. Так, в ряде исследований у пациентов, подвергшихся плановому коронарному шунтированию, добавление ивабрадина к ББ во время периоперационного периода было связано с уменьшением частоты послеоперационной ФП при 30-дневном наблюдении по сравнению с монотерапией каждым из препаратов [22, 23]. В связи с этим эффектом, пациенты, получавшие ивабрадин, имели более высокое качество жизни, меньшую продолжительность пребывания в стационаре и более короткую продолжительность иммобилизации в послеоперационном периоде. В исследовании [22] ивабрадин в качестве монотерапии или в сочетании с метопрололом превосходил метопролол в отношении составных показателей эффективности и безопасности для контроля ритма и профилактики аритмий после кардиохирургических операций [22], что дало основание авторам сделать вывод, что ивабрадин является привлекательной альтернативной фармакологической стратегией для контроля ритма и профилактики аритмий в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших операцию на открытом сердце с относительными или абсолютными противопоказаниями к терапии ББ.

Изучалась также эффективность комбинации ивабрадина и амиодарона в сравнении с комбинацией амиодарона и бисопролола в профилактике рецидивов ФП у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка после восстановления синусового ритма. Авторы сообщают, что комбинация ивабрадина с амиодароном обеспечивала лучшую профилактику ФП у больных с персистирующей ФП с меньшими побочными эффектами по сравнению с комбинацией бисопролола с амиодароном [23].

Ивабрадин может быть полезен в лечении предсердных автоматических тахикардий. Так, сообщается об использовании препарата в качестве “моста” перед проведением абляции очага тахикардии в левом предсердии. Причем эта тахикардия часто устойчива к нескольким антиаритмическим препаратам, к электрокардиоверсии и отвечает только на ивабрадин значительным уменьшением частоты сердечных сокращений (ЧСС) без купирования самой аритмии. У пациентов обычно обнаруживают эктопический фокус в устье левых легочных вен [24, 25].

Антиаритмическая эффективность ивабрадина в отношении желудочковых нарушений ритма (желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия устойчивая и неустойчивая) оценивалась у пациентов с декомпенсированной СН во время инфузии различных доз добутамина. В этом исследовании было показано, что ивабрадин снижает частоту желудочковых аритмий (ЖА) в ответ на инфузию низких и средних доз добутамина в монотерапии, а при инфузии высоких доз только в сочетании с ББ. Является ли антиаритмический эффект ивабрадина самостоятельным или аддитивным для антиаритмического эффекта ББ, требует, по мнению авторов, дальнейшего изучения [26].

У пациентов с хронической СН антиаритмическая эффективность ивабрадина в отношении ЖА изучалась в работах Козиоловой Н. А. (2012г). В частности, было показано, что включение ивабрадина в комплексную терапию больных ХСН и стабильной стенокардией обеспечило благоприятное влияние на вариабельность ритма сердца (ВРС) при отсутствии достоверных изменений среднесуточных показателей QTc и QTcd и умеренный антиаритмический эффект в отношении желудочковой экстрасистолии [27, 28].

В последующих работах было подтверждено положительное влияние ивабрадина на ВРС. Так, включение ивабрадина в схему лечения больных с СНнФВ с синусовым ритмом с ЧСС ≥ 70 уд./мин, получающих оптимальную терапию (в том числе, максимально переносимая доза ББ), существенно улучшало ВРС в дневное и ночное время [29, 30]. Авторы считают, что возможными механизмами улучшения ВРС под влиянием ивабрадина являются: (1) уменьшение ЧСС, удлинение времени диастолического наполнения и более полное наполнение левого желудочка (ЛЖ); (2) положительное влияние препарата на ремоделирование ЛЖ; (3) уменьшение симпатического влияния и повышение тонуса блуждающего нерва, о чем свидетельствовало уменьшение SDNN и увеличение pNN50; (4) уменьшение эндотелиальной дисфункции.

В нашем исследовании после 12-недельной терапии ивабрадином у пациентов с сочетанием АГ и бронхиальной астмы наблюдалось не только снижение ЧСС, но и умеренно выраженная регрессия суправентрикулярной и желудочковой экстрасисто-

лии, которая была более значима, чем при лечении дилтиаземом [31].

Таким образом, практически во всех клинических и экспериментальных исследованиях ивабрадин демонстрировал умеренный антиаритмический эффект как в отношении суправентрикулярных, так и желудочковых аритмий.

Даже применение очень высоких концентраций ивабрадина в эксперименте не вызывало возникновения суправентрикулярных и желудочковых аритмий, за исключением синусовой брадикардии и синоатриальной блокады 2 степени [5]. В этом контексте не совсем понятны результаты клинических исследований, в которых у пациентов, получавших ивабрадин, зарегистрировано небольшое, но значимое увеличение эпизодов ФП. Например, в исследовании SIGNIFY (Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease), включившем 19083 пациентов со стабильной ИБС, было выявлено 2,2% случаев в год возникновения ФП при лечении в группе ивабрадина против 1,5% в год в группе плацебо, $P < 0,001$. Лечение ивабрадином, по-видимому, увеличивало абсолютную частоту ФП на 0,7% в год у стабильных пациентов с ИБС, в том числе со стенокардией. Большинство случаев возникновения ФП в SIGNIFY носили пароксизмальный характер и купировались в соответствии с действующими европейскими рекомендациями [32]. Группы ивабрадина и плацебо были сбалансированы с точки зрения демографических характеристик и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, и у большинства пациентов с новым эпизодом ФП не было указаний в анамнезе на ФП. Авторы исследования связывают более частое возникновение ФП в группе ивабрадина со значительно более частым развитием избыточной синусовой брадикардии (ЧСС < 50 уд./мин) у пациентов этой группы (37,4%) в сравнении с группой плацебо (3,8%), что согласуется с точкой зрения аритмологов на взаимосвязь синусовой брадикардии и фибрилляции предсердий [33, 34].

Заключение

Ионные каналы, которые блокирует ивабрадин, расположены не только в СУ, но и в других отделах проводящей системы сердца, в связи с чем ивабрадин замедляет проведение импульсов по АВУ и уменьшает ЧСЖ при хронической ФП. При электрофизиологическом ремоделировании сердца при старении, при развитии гипертрофии миокарда, при формировании дилатационной и ишемической кардиомиопатии возрастает экспрессия HCN каналов в миокарде, что лежит в основе возникновения триггерных и автоматических аритмий, которые с умеренной силой подавляются ивабрадином по данным экспериментальных и клинических исследований.

Литература

- Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, et al. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2014 Oct; 100 (19): 1506-10. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305482.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug; 18 (8): 891-975. DOI: 10.1002/ehfj.592.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 1476-88.
- Novella Romanelli M, Sartiani L, Masi A, et al. HCN Channels Modulators: The Need for Selectivity. *Curr Top Med Chem* 2016; 16 (16): 1764-91.
- Stieber J, Wieland K, Stockl G, et al. Bradycardic and Proarrhythmic Properties of Sinus Node Inhibitors. *Mol. Pharmacol*. 2006; 69: 1328-37. DOI: 10.1124/mol.105.020701.
- Herrmann S, Hofmann F, Stieber J, Ludwig A. HCN channels in the heart: lessons from mouse mutants. *Br J Pharmacol*. 2012 May; 166 (2): 501-9. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01798.x.
- Daniels JD, Hill JA. Funny and late: targeting currents governing heart rate in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Mar; 26 (3): 336-8. DOI: 10.1111/jce.12597.
- Yeh YH, Burstein B, Qi XY, Sakabe M, et al. Funny current downregulation and sinus node dysfunction associated with atrial tachyarrhythmia: a molecular basis for tachycardia-bradycardia syndrome. *Circulation* 2009 Mar 31; 119 (12): 1576-85. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.789677.
- Li G, Liu E, Liu T, et al. Atrial electrical remodeling in a canine model of sinus node dysfunction. *Int J Cardiol*. 2011 Jan 7; 146 (1): 32-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.06.002.
- Sartiani L, Romanelli MN, Mugelli A, Cerbai E. Updates on HCN Channels in the Heart: Function, Dysfunction and Pharmacology. *Curr Drug Targets*. 2015; 16 (8): 868-76.
- Li YD, Ji YT, Zhou XH, et al. Effects of ivabradine on cardiac electrophysiology in dogs with age-related atrial fibrillation. *Med Sci Monit*. 2015 May 16; 21: 1414-20. DOI: 10.12659/MSM.894320.
- Verrier RL, Bonatti R, Silva AF, et al. Rajamani by ivabradine causes rate-dependent slowing of conduction and reduces ventricular rate during atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014 Dec; 11 (12): 2288-96. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.08.007.
- Turley SL, Francis KE, Lowe DK, Cahoon WD Jr. Emerging role of ivabradine for rate control in atrial fibrillation. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016 Dec; 10 (6): 348-52. Epub 2016 Sep 22. DOI: 10.1177/1753944716669658.
- Wongcharoen W, Ruttanaphol A, Gunapam S, Phromminitkul A. Ivabradine reduced ventricular rate in patients with non-paroxysmal atrial fibrillation. *A Int Cardiol*. 2016 Dec 1; 224: 252-5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.09.044. Epub 2016 Sep 16.
- Verrier RL, Silva AF, Bonatti R, et al. Combined actions of ivabradine and ranolazine reduce ventricular rate during atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014. DOI: 10.1111/jce.12569.
- Murdock DK, Kalliebe J, Larrain G. The use of ranolazine to facilitate electrical cardioversion in cardioversion-resistant patients: A case series. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012; 35: 302-7. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2011.03298.x.
- El Chemaly, Magaud C, Patri S, et al. The heart rate-lowering agent ivabradine inhibits the pacemaker current I(f) in human atrial myocytes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007 Nov; 18 (11): 1190-6.
- Frommeyer G, Sterneberg M, Decherer DG, et al. Effective suppression of atrial fibrillation by ivabradine: Novel target for an established drug? *Int J Cardiol*. 2017 Jun 1; 236: 237-43. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.055.
- Uemura K, Ingaki M, Zheg C, et al. Acute ivabradine treatment reduces heart rate without increasing atrial fibrillation inducibility irrespective of underlying vagal activity in dogs. *Heart Vessels*. 2017 Apr; 32 (4): 484-94. DOI: 10.1007/s00380-016-0922-y.
- Ng FS, Shadi IT, Peters NS, Lyon AR. Selective heart rate reduction with ivabradine slows ischaemia-induced electrophysiological changes and reduces ischaemia-reperfusion-induced ventricular arrhythmias. *J Mol Cell Cardiol*. 2013 Jun; 59: 67-75. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.02.001.
- Vaillant F, Dehina L, Mazzadi A, et al. Heart rate reduction with ivabradine increases ischaemia-induced ventricular fibrillation threshold: role of myocyte structure and myocardial perfusion. *Resuscitation* 2011 Aug; 82 (8): 1092-9. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.03.032.
- Mackiewicz U, Gerges JY, Chu S, et al. Ivabradine protects against ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction in the rat. *J Cell Physiol*. 2014 Jun; 229 (6): 813-23. DOI: 10.1002/jcp.24507.
- Abdel-Salam Z, Nammas W. Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Surgery: Can Ivabradine Reduce Its Occurrence? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016 Jun; 27 (6): 670-6. DOI: 10.1111/jce.12974.
- Bohora S, Lokhandwala Y, Parekh P, Vasavda A. Reversal of tachycardiomyopathy due to left atrial tachycardia by ivabradine. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 Mar; 22 (3): 340-2. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2010.01860.x.
- Al-Ghamdi S, Al-Fayyadh MI, Hamilton RM. Potential new indication for ivabradine: treatment of a patient with congenital junctional ectopic tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 Jul; 24 (7): 822-4. DOI: 10.1111/jce.12081.
- Meles E, Carbone C, Maggolini S, et al. A case of atrial tachycardia treated with ivabradine as bridge to ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 May; 26 (5): 565-8. DOI: 10.1111/jce.12636.
- Mert KU, Mert GO, Morrad B, et al. Effects of ivabradine and beta-blocker therapy on dobutamine-induced ventricular arrhythmias. *Kardiol Pol*. 2017; 75 (8): 786-93. DOI: 10.5603/KP.a2017.0094.
- Surovtseva MV, Koziołova NA, Chernyavina AI. Dynamics of heart rate variability and ventricular ectopic activity in ivabradine-treated patients with chronic heart failure. *Russ J Cardiol*. 2012; 6 (98): 60-5. (In Russ.) Суровцева М.В., Козилова Н.А., Черныгина А.И. Динамика вариабельности ритма сердца и желудочковой эктопической активности у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне терапии ивабрадином. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 6 (98): 60-5. DOI: 10.15829/1560-4071-2012-6-60-65.
- Koziołova NA, Surovtseva MV, Eltsova MA. Dynamics of markers of sudden cardiac death in patients with coronary heart disease and arterial hypertension in combination with hypertrophy of the left ventricle against the background of therapy with ivabradine. *Heart: the journal for practitioners*. 2012; 2 (64): 83-8. (In Russ.) Козилова Н.А., Суровцева М.В., Ельцова М.А. Динамика маркеров внезапной кардиальной смерти у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией в сочетании с гипертрофией левого желудочка на фоне терапии ивабрадином. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2012; 2 (64): 83-8. DOI: 10.18087/rhj.2012.2.1669.
- Kurtoglu E, Balta S, Karakus Y. Ivabradine improves heart rate variability in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2014 Oct; 103 (4): 308-14. PMID: PMC4206361.
- Böhm M, Borer JS, Camm J, et al. Twenty-four-hour heart rate lowering with ivabradine in chronic heart failure: insights from the SHIFT Holter substudy. *Eur J Heart Fail*. 2015 May; 17 (5): 518-26.
- Tarlovskaya EI, Odegova AA. Heart rhythm disorders in hypertensive patients with bronchial asthma: the effect of ivabradine versus diltiazem. *Arterial hypertension*. 2017; 23 (1): 74-82. (In Russ.) Тарловская Е.И., Одегова А.А. Нарушения ритма сердца у пациентов с артериальной гипертензией и бронхиальной астмой в процессе лечения дилтиаземом или ивабрадином гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2017; 23 (1): 74-82. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-1-74-82.
- Fox K, Ford K, Steg PG et al. Bradycardia and atrial fibrillation in patients with stable coronary artery disease treated with ivabradine: an analysis from the SIGNIFY study. *Eur Heart J*. 2015 Dec 7; 36 (46): 3291-6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv451.
- John RM, Kumar S. Sinus Node and Atrial Arrhythmias. *Circulation* 2016 May 10; 133 (19): 1892-900. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.018011.
- Jackson LR, Rathakrishnan B, Campbell K, et al. Sinus Node Dysfunction and Atrial Fibrillation: A Reversible Phenomenon? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017 Apr; 40 (4): 442-50. DOI: 10.1111/pace.13030.