

## دانستنی‌هایی درباره ایوآبرادین و کاربرد آن در آنژین صدری و نارسایی قلب

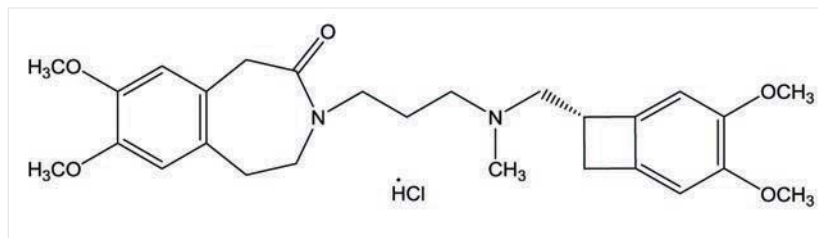
دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

تعداد ضربان‌های قلب را کاهش می‌دهد و داده و هم در درمان آنژین صدری و هم نارسایی قلب سودمند باشد.

۲ - آنژین صدری پایدار یا SAP (Stable angina Pectoris) شایع‌ترین بیماری

۱ - ایوآبرادین (Ivabradine) به صورت قرص‌های فیلم کوتد (film coated) ۵ و ۷/۵ میلی‌گرمی با اسامی برند مختلف مثل Corlanor® و Procoralan® تولید می‌شود. ساختار شیمیایی آن در شکل (۱) نشان داده شده است. ایوآبرادین



شکل ۱ - ساختار شیمیایی ایوآبرادین

اثر اینوروپ منفی یا اثر تنگ‌کنندگی روی عروق کرونر، می‌شود.

**۴- در ارتباط با داروهای ضدآنژین رایج باید** گفت که دو سوم بیماران، علی‌رغم استفاده از داروهای ضدآنژین، هنوز گاهی حملات آنژین را تجربه می‌کنند. بنا به بلاکرها با این که ریت قلب را کاهش داده و از ایجاد درد در بیماران مبتلا به آنژین صدری جلوگیری می‌کنند ولی در بعضی از بیماران بعضی عوارض جانبی مثل هیپوتانسیون، افسردگی سایکولوژیک، erectile dysfunction، ایجاد مشکل در هدایت در گره AV، بالا رفتن قند و چربی خون ایجاد می‌کنند و در بعضی از بیماران باعث بروز لنگیدن متناوب می‌شوند. علاوه بر این، بنا به بلاکرها و بعضی از داروهای CCAs کاهش‌دهنده ضربان‌های قلب، دارای اثر اینوتروپیک منفی نیز هستند و بنابراین در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی یا بیمارانی که مشکل گره AV دارند، مصرف آن‌ها ممکن است نامناسب باشد. از معایب دیگر این داروها می‌توان به ایجاد اثرات راجعه (rebound) به هنگام قطع مصرف ناگهانی بنا به بلاکرها پس از مصرف طولانی مدت (که گاهی حتی می‌تواند باعث مرگ شود) و به ایجاد یبوست و گاهی خیز محیطی توسط CCAs اشاره نمود. نیترات‌ها ریت قلب را کاهش نمی‌دهند بلکه می‌توانند باعث افزایش رفلکسی ریت قلب شوند. در ضمن می‌توانند به ویژه در شروع درمان ایجاد سردرد کرده و با مصرف طولانی مدت آن‌ها تولرانانس فارماکولوژیک برای اثرات درمانی آن‌ها ایجاد می‌شود و در صورت قطع ناگهانی مصرف آن‌ها نیز ممکن است آنژین راجعه و تنگی عروق ایجاد شود.

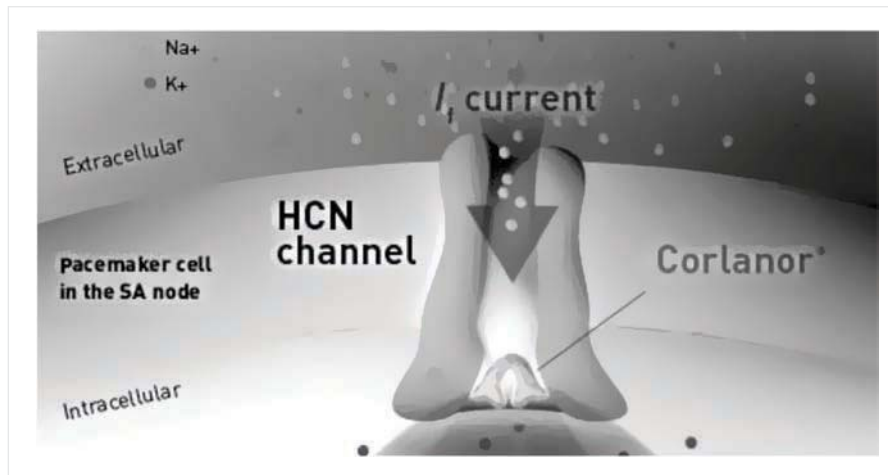
قلب و عروق که علاوه بر تأثیر در کیفیت زندگی، می‌تواند باعث بروز حوادث قلبی عروقی شدید مثل سکته قلبی (MI) و آنژین unstable شود. این بیماری نتیجه اثر تصلب شریان کورونری است که باعث کم شدن جریان خون یا ایسکمی در میوکارد و در نتیجه، کاهش اکسیژن در عضله قلب می‌شود. هرچه تعداد ضربان‌های قلب زیاد باشد، نیاز میوکارد به اکسیژن هم زیاد می‌شود. با کم کردن تعداد ضربان‌های قلب، طول مدت دیاستول در یک سیکل قلبی افزایش یافته و بنابراین، زمان بیشتری برای پر شدن بطن چپ و پرفیوژن کورونری فراهم می‌شود. به عبارت دیگر، کم کردن ضربان‌های قلب باعث اصلاح هر دو مورد یعنی کاهش نیاز میوکارد به اکسیژن و اکسیژن‌رسانی به میوکارد شده و می‌تواند کارایی میوکارد را اصلاح کند. دلایل کافی وجود دارد که طول عمر با تعداد ضربان‌های قلب ارتباط معکوس دارد.

**۳- درمان SAP** شامل ایجاد تغییرات در روش زندگی (Lifestyle changes)، دارو درمانی و گاهی روش‌های تهاجمی (Invasive procedures) می‌باشد. داروهای رایج برای درمان SAP، بنا به بلاکرها (مثل آنتولول)، داروهای آنتاگونیست کانال کلسیم (CCAs) مثل آملودیپین و نیترات‌ها بودند که در دهه گذشته با شناسایی شدن یک هدف درمانی جدید یعنی کانال f<sub>4</sub> در گره سینوسی، اولین داروی مهارکننده جریان یونی در این کانال (If current) یعنی ایوآبرادین برای درمان SAP مورد تأیید قرار گرفته و به جمع داروهای ضدآنژین و ضدنارسایی قلب پیوست. این دارو با مکانیسم اثر انحصاری خود باعث کاهش ریت قلب (HR) بدون ایجاد

**۵ - ایوآبرادین** در بیماران مبتلا به آنژین صدری پایدار با ریتم سینوس نرمال که مصرف بتا- بلاکرها (آتولول، بیروپرولول و متوپرولول) نامناسب بوده و یا عوارض جانبی غیر قابل قبول ایجاد می کنند، مصرف می شود. این دارو هم چنین می تواند همراه بتا- بلاکرها در بیمارانی مصرف شود که علائم بیماری آن ها با دوز مناسب بتا- بلاکرها به اندازه کافی کنترل نمی شود. ایوآبرادین فقط در بیمارانی مصرف می شود که ریت قلب آن ها در موقع شروع درمان حداقل ۷۰ ضربان در دقیقه باشد. ایوآبرادین هم چنین برای درمان نارسایی قلب در افرادی که ریت قلب نرمال داشته و تعداد ضربان قلب آن ها ۷۵ یا بیشتر است، مصرف می شود. ایوآبرادین در آنژین صدری حملات آنژیینی را کاهش می دهد ولی برای تسکین درد پس از حملات آنژین مناسب نمی باشد.

**۶ - نحوه عملکرد ایوآبرادین** به این صورت است که در سلول های pacemaker گره سینوسی دهلیزی به طور انتخابی جریان یونی  $I_f$  را مهار می کند. به این جهت در کلاس دارویی موسوم به Selective  $I_f$  current inhibitor قرار می گیرد. جریان یون  $I_f$  یک mixed  $Na^+ - K^+$  inward current است و یکی از مهم ترین جریان های یونی برای تنظیم فعالیت پیس میکر در گره سینوسی دهلیزی است. مهار شدن انتخابی این جریان یونی، باعث کم شدن فعالیت پیس میکر قلبی و به طور انتخابی باعث آهسته شدن ضربان قلب شده و شرایطی را فراهم می کند که خون زمان بیشتری در میوکارد جریان داشته باشد. شکل (۲) نشان دهنده کانال  $I_f$  current, HCN و نحوه انسداد آن ها توسط ایوآبرادین را نشان می دهد.

**۷ -  $I_f$  current** یکی از چند جریان یونی است که مسؤؤل دیپولاریزاسیون دیاستولی خود به خودی گره SA (Sinoatrial) است. حرف f نماینده funny است که نشان دهنده خاصیت غیر معمول این جریان در مقایسه با سایر جریان های یونی می باشد. جریان  $I_f$  در ولتاژهای دیاستولی هم سدیم و هم پتاسیم را از عرض غشای سلول های قلبی (سارکولما) به طرف داخل سلول ها حمل می کند. این جریان در سلول های پیس میکر قلبی مستقیماً با cAMP درون سلولی از طریق کانال HCN برقرار می شود. منظور از HCN Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated می باشد که یک کانال  $Na^+$  and  $K^+$  Mixed است. این کانال در پاسخ به ولتاژ و غلظت cAMP درون سلولی باز و بسته می شود. آگونیست های آدرنژیک (مثل نورآدرنالین) با فعال کردن جی پروتئین تحریکی باعث تحریک آدنیلات سیکلاز و افزایش غلظت cAMP شده و بنابراین، باعث افزایش اتصال آن به کانال  $I_f$  شده و در جریان یون های با بار مثبت به داخل سلول ها باعث ایجاد فاز دیپولاریزاسیون دیاستولی خود به خودی و افزایش ریت قلبی می شود. در مقابل آگونیست های کولینرژیک (مثل استیل کولین) با فعال کردن جی پروتئین مهاری باعث مهار آدنیلات سیکلاز و کاهش غلظت cAMP شده و در نتیجه اتصال آن به کانال  $I_f$  را کاهش می دهند. وقتی کانال  $I_f$  به cAMP متصل شود، کانال باز شده و باعث افزایش ریت دیپولاریزاسیون دیاستولی می شود، در حالی که عدم اتصال cAMP به کانال  $I_f$  باعث بسته ماندن کانال و کاهش ریت قلب می شود. ایوآبرادین، اولین



شکل ۲ - مکانیسم اثر ایوبرادین (انسداد کانال HCN و جریان  $I_f$ )

است. ایوبرادین با کم کردن ریت قلب نیاز قلب به اکسیژن را کم کرده و بنابراین، از بروز درد آنژینی جلوگیری می‌کند. کانال‌های  $I_f$  مسؤول ایجاد امواج الکتریکی هستند که در قلب منتشر شده و باعث سیستول و پمپاژ خون به ریه‌ها و خون‌رسانی به کلیه بافت‌های بدن می‌شود. ایوبرادین با اتصال به کانال‌های  $I_f$  نهایتاً تعداد ضربان‌های قلب را کاهش داده و در نتیجه نیاز قلب به اکسیژن را به ویژه در مواقعی که ریت قلب زیاد می‌شود، کاهش داده و از بروز حمله آنژینی جلوگیری می‌کند. در بیماران مبتلا به نارسایی قلب که ریت آن‌ها زیاد باشد، کم کردن ریت قلب با ایوبرادین، باعث افزایش کارایی قلب در پمپ کردن خون و خون‌رسانی به بدن می‌شود.

**۹ - جریان  $I_f$  به‌عنوان یک هدف فارماکولوژیکی:** تحقیقات برای کشف داروی کاهش‌دهنده ریت قلب که اثرات جانبی بتا - بلاکرها را نداشته باشد با کشف جریان  $I_f$  و کانال‌های  $I_f$  هموار شد و با

داروی مسدود کانال HCN است که با انسداد این کانال، باعث کاهش جریان  $I_f$  در پیس میکر قلب شده و ریت قلب را کاهش می‌دهد.

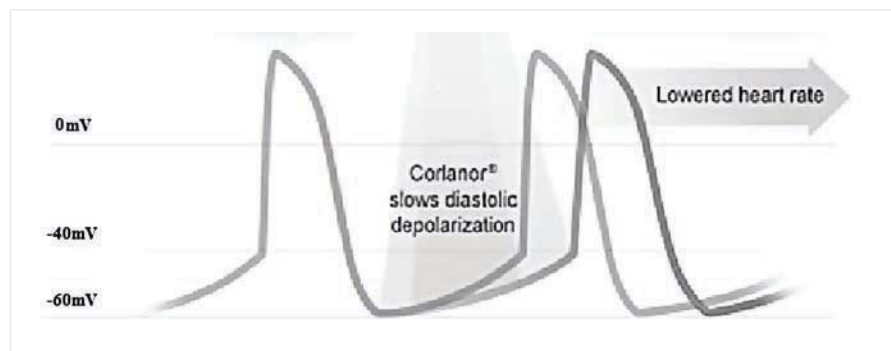
**۸ - تفاوت اثر ایوبرادین با بتا - بلاکرها و آنتاگونیست‌های کانال کلسیم** در این است که این داروها ضمن کاهش دادن تعداد ضربان‌های قلب، قدرت انقباضی عضله قلب (cardiac contractility) را نیز کم می‌کنند، در حالی که ایوبرادین به‌طور انتخابی، فقط ضربان قلب را کم کرده و اثری بر قدرت انقباضی عضله قلب ندارد و بنابراین، می‌تواند در درمان نارسایی قلب، بدون کم کردن EF (Ejection fraction) سودمند واقع شود.

به‌طور خلاصه، ایوبرادین با انسداد اختصاصی جریان  $I_f$  در پیس میکر قلب باعث کم شدن ریت قلب شده و می‌تواند هم در درمان آنژین و هم نارسایی قلب سودمند باشد. درد آنژین مربوط به افزایش ریت قلب و نرسیدن اکسیژن کافی به عضله قلب

اثرات بتا - بلاکرها و ایوبرادین با هم مقایسه شده و نشان داده اند که ایوبرادین مثل پروپرانولول باعث اصلاح تاکیکاردی ناشی از ورزش می شود ولی برخلاف پروپرانولول، قابلیت انقباضی بطن چپ (LV Contractility) را کم نکرده و به علاوه، اثر کاهش ریت قلب آن به طور وابسته به دوز، باعث افزایش زمان دیاستولی شده و میزان مصرف اکسیژن توسط میوکارد را کم می کند.

**۱۰ - تفاوت اثر ایوبرادین و بتا - بلاکرها در** این است که بتا - بلاکرها برعکس ایوبرادین، از طریق کم کردن فعالیت سمپاتیک، تولید cAMP را کاهش داده و از این طریق فعالیت کانال  $I_f$  را کم کرده و نهایتاً ریت قلب را کاهش می دهند. با این که اثر اینوتروپ منفی بتا - بلاکرها به طور مستقیم به کاهش مصرف اکسیژن توسط میوکارد کمک می کند ولی علی رغم کاهش ریت قلب، جریان خون کورونری توسط این داروها محدود می شود. کاهش ریت قلب با مهار  $I_f$ ، منجر به افزایش حجم ضربه‌ای و جریان کورونری شده (برعکس بتا -

کشف این کانال‌ها، امکان پیدا کردن یک داروی Pure heart rate lowering فراهم شد و ایوبرادین اولین دارویی است امروزه به عنوان بلاکر جریان  $I_f$  مطرح است. این دارو به طور انتخابی کانال  $I_f$  را مسدود کرده (شکل ۲) و می تواند با میزان مصرف مناسب، باعث مهار جریان  $I_f$  و ایجاد کاهش قابل توجه در ریت قلب شود. ایوبرادین سرعت دیولاریزاسیون سلول‌های پیس میکر را در گره SA کاهش می دهد بدون این که طول مدت پتانسیل عمل را کاهش دهد (شکل ۳) و در صورتی که با مقادیر مصرف مناسبی که سایر جریان‌های یونی را تحت تاثیر قرار ندهد، مصرف شود، یک داروی انتخابی برای مهار جریان  $I_f$  می باشد. ایوبرادین پس از ورود به داخل سلول‌ها، از طریق داخل سلول به صورت وابسته به میزان مصرف، منفذ کانال  $I_f$  را مسدود می کند. مسدود شدن فقط موقعی امکان پذیر است که کانال  $I_f$  باز باشد و میزان انسداد کانال  $I_f$  مستقیماً بستگی به فرکانس باز شدن کانال دارد. در تجربیات حیوانی مختلف،



شکل ۳ - انسداد انتخابی کانال HCN در گره SA باعث مهار جریان  $I_f$  شد و ریت قلب را کم می کند.

۴۰ درصد است. میزان اتصال دارو به پروتئین‌های خون ۷۰ درصد و حجم توزیع آن ۱۰۰ لیتر است. ایوبرادین در روده و کبد توسط سیستم سیتوکرم P450 (CYP3A4) اکسیده می‌شود. متابولیت اصلی آن مشتق N-دمتیله آن است که به اندازه خود ایوبرادین فعال است. این متابولیت نیز توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شود. نیمه عمر حذف ایوبرادین ۶ ساعت، کلیرانس کلیوی آن ۴/۲ لیتر در ساعت و کلیرانس توتال آن ۲۴ لیتر در ساعت است. چهار درصد دارو به صورت دست نخورده از ادرار دفع می‌شود. متابولیت‌های دارو تقریباً به مقدار برابر از ادرار و روده دفع می‌شوند.

### ۱۳ - تداخل اثرهای ایوبرادین:

مصرف همزمان ایوبرادین با مهارکننده‌های قوی CYP3A4 مثل کتوکونازول ممنوع است. از مصرف همزمان مهارکننده‌های نسبتاً قوی CYP3A4 مثل دپلتیازم، وراپامیل و عصاره گریپ فروت با ایوبرادین نیز باید اجتناب شود. مهار CYP3A4 باعث افزایش غلظت خونی ایوبرادین شده و ممکن است باعث برادیکاردی شدید شود. از مصرف همزمان ایوبرادین با داروهای افزایش دهنده فعالیت CYP3A4 مثل فراورده‌های علف چای یا SJW (St. John's Wort) باید اجتناب شود. افزایش فعالیت CYP3A4 می‌تواند باعث کاهش غلظت پلاسمایی ایوبرادین شود. مصرف همزمان داروهای مثل سیلدنافیل، سیمواستاتین، لانزوپرازول، اومپرازول، وارفارین و متفورمین با ایوبرادین مشکلی ایجاد نکرده و به تعدیل میزان مصرف آن نیازی نمی‌باشد. با مصرف همزمان دیگوکسین و ایوبرادین غلظت خونی دیگوکسین تغییر نمی‌کند و تعدیل میزان

بلاکرها) و در ضمن باعث اصلاح عملکرد بطن چپ و اصلاح تغییرات ایجاد شده در میوسیت‌ها (Ventricular remodeling) می‌شود.

**۱۱ - مطالعات بالینی با ایوبرادین برای درمان آنژین پایدار در بیش از ۵۰۰۰ بیمار (تنها یا همراه با سایر داروها مثل نیترات‌ها و آنتاگونیست‌های کانال کلسیم) انجام گرفته است. نشان داده شده که ایوبرادین با مقادیر ۵ و ۷/۵ میلی‌گرم دوبار در روز به خوبی قابل تحمل بوده و با این مقادیر هیچ نوع اثر اینوتروپ منفی ایجاد نکرده و اثر گشادکنندگی در عروق محیطی و در سیستم هدایت‌کننده قلب ندارد. پس از مصرف ایوبرادین، در صورت قطع ناگهانی مصرف آن، اثر راجعه ایجاد نشده و نیز تولرانس فارماکولوژیکی با مصرف طولانی مدت آن مشاهده نشده است. مصرف مهارکننده‌های I<sub>f</sub> مثل ایوبرادین در بیماران مبتلا به بیماری ذاتی گره سینوسی دهلیزی مثل Sick Sinus Syndrome ممنوع است. ایوبرادین علاوه بر کم کردن ریت قلب (۱۰ تا ۱۴ ضربان در دقیقه) اثر الکتروفیزیولوژیک دیگری ایجاد نمی‌کند. فاصله QT را افزایش می‌دهد ولی وقتی QT برای ضربان قلب اصلاح شد (QTc) طولانی شدن QTc ایجاد نمی‌کند. با مصرف ایوبرادین تعداد حملات آنژینی به‌طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. ایوبرادین اثری بر رپلاریزاسیون بطنی نداشته و در قدرت انقباضی میوکارد نیز اثری ندارد.**

### ۱۲ - فارماکو کینتیکس ایوبرادین:

قرص‌های ایوبرادین باید همراه غذا (همراه صبحانه و شام) توسط مقداری آب بلعیده شوند. به علت وجود حذف عبور اول برای این دارو، بهره‌دهی بدنی آن حدود

مصرف ایوآبرادین در صورت مصرف همزمان آن با دیگوکسین لازم نیست.

#### ۱۴ - ایوآبرادین در موارد زیر باید با احتیاط

مصرف شود:

الف - در افرادی که سن آن‌ها بالای ۷۵ سال باشد.  
ب - در افرادی که سرعت عملکرد کبدی آن‌ها نسبتاً کم باشد.

ج - در افرادی که کلیرانس کراتینین آن‌ها زیر ۱۵ میلی‌لیتر در دقیقه باشد (نارسایی شدید کلیوی).

د - در افراد مبتلا به نارسایی شدید قلبی

ه - در افرادی که در ECG آن‌ها ریتم غیرطبیعی مثل طولانی بودن فاصله QT دیده شود.

و - در افراد مبتلا به فعالیت زیاد سلول‌های حاوی رنگ دانه در چشم (retinitis pigmentosa)

#### ۱۵ - ایوآبرادین در سال ۲۰۱۵ توسط FDA

آمریکا برای کم کردن خطر بستری شدن بیماران مبتلا به نارسایی قلب با LVEF کمتر از ۳۵ درصد

که ریتم سینوس بیشتر از ۷۰ ضربان در دقیقه در حال استراحت داشته و در حال مصرف حداکثر مقدار

مصرف قابل تحمل بتا - بلاکرها بوده یا ممنوعیت مصرف بتا - بلاکرها در آن‌ها وجود داشته باشد،

تأیید شد. نارسایی قلب، یک بیماری تهدیدکننده زندگی است و موقعی اتفاق می‌افتد که قلب قادر

به پمپاژ مقدار کافی خون و اکسیژن نباشد. در اکثر این بیماران کاهش LVEF وجود دارد که نشان

می‌دهد عضله قلب به‌طور مؤثر منقبض نمی‌شود و خون کمی به اعضای بدن فرستاده می‌شود.

افزایش ریت قلب به ویژه در بیمارانی که بیماری شریان کورونری و نارسایی بطن چپ دارند باعث

افزایش خطر مرگ می‌شود و برعکس، کم کردن

ریت قلب همراه با بهتر شدن وضع بیمار می‌شود. ایوآبرادین با انسداد کانال HCN که مسوول فعالیت

پیس‌میکر قلب است باعث کاهش فعالیت خود به خودی پیس‌میکر در گره SA می‌شود، در حالی که

اثری روی ریپولاریزاسیون بطنی و قدرت انقباضی میوکارد ندارد. علائم نارسایی قلب، تنگی نفس،

خستگی، خیز، احتقان، سرفه مداوم و ضربان‌های قلبی سریع یا نامنظم می‌باشد.

#### ۱۶ - میزان مصرف ایوآبرادین در شروع درمان

نارسایی قلبی ۲/۵ تا ۵ میلی‌گرم دوبار در روز همراه غذا است. دو هفته بعد با توجه به ریت قلب در حال

استراحت میزان مصرف می‌تواند تغییر داده شود:

الف - در بیمارانی که قلب آن‌ها بیشتر از ۶۰ ضربان در دقیقه دارد، ۲/۵ میلی‌گرم به هر وعده از

میزان مصرف اضافه می‌شود (مصرف حداکثر نباید بیشتر از ۷/۵ میلی‌گرم دوبار در روز باشد).

ب - در بیمارانی که ضربان قلب آن‌ها بین ۵۰ تا ۶۰ ضربان در دقیقه باشد، دوز مصرف شده ادامه می‌یابد.

ج - در بیمارانی که تعداد ضربان‌های قلب آن‌ها در هر دقیقه کمتر از ۵۰ باشد، دوز دارو در هر وعده

۲/۵ میلی‌گرم کاهش داده می‌شود. هزینه درمان با ۵ میلی‌گرم ۲ بار در روز ماهانه ۳۷۵ دلار است.

سالم بودن و سودمندی ایوآبرادین در بچه‌ها ثابت نشده است.

#### ۱۷ - عوارض جانبی ایوآبرادین که ممکن

است در ۱ تا ۱۰ درصد بیماران ایجاد شوند شامل برادیکاری، هیپرتانسیون، فیبریلاسیون دهلیزی

(AF) و اختلال‌های بینایی (احساس درخشندگی زیاد و زودگذر) که نتیجه مهار جریان‌های

الکتریکی (electric currents) در شبکیه می‌باشد.

این نوع عارضه که به نام phosphenes (احساس درخشندگی) نامیده می‌شود معمولاً در ۲ ماه اول درمان با ایوآبرادین ایجاد می‌شود و در اغلب موارد خفیف یا متوسط بوده و ضمن درمان یا پس از درمان بر طرف می‌شود. گزارش‌های postmarketing مبنی بر ایجاد مواردی از ایجاد سنکوپ، ثورات و کهیر، خارش، سرگیجه، دوبینی و آسیب دید وجود دارند.

**۱۸ - موارد منع مصرف برای ایوآبرادین شامل** نارسایی حاد قلب با عدم جبران، فشار خون کمتر از ۹۰/۵۰ میلی‌متر جیوه، سیندرم Sick sinus، انسداد SA، انسداد درجه ۳ گره AV، داشتن ضربان قلب کمتر از ۶۰ در دقیقه و مصرف همزمان با مهارکننده‌های قوی CYP3A4 می‌باشند.

**۱۹ - مصرف ایوآبرادین در دوران حاملگی و شیردهی** توصیه نمی‌شود. اثر سمی روی جنین و اثرات تراژونیک قلبی در مطالعه‌های حیوانی با ایوآبرادین مشاهده شده است. خانم‌هایی که در سنین باروری هستند، باید ضمن درمان با ایوآبرادین از روش‌های مؤثر جلوگیری از حاملگی استفاده کنند. خانم‌های حامله‌ای که ایوآبرادین دریافت می‌کنند، باید از لحاظ برادیکاردی، ناپایدار شدن نارسایی قلبی و زایمان زودتر از موعد (درسه ماهه سوم) زیر نظر باشند. به خاطر ایجاد خطر در بچه شیرخوار، در مادرائی که تحت درمان با ایوآبرادین هستند، شیردهی توصیه نمی‌شود. برای ایوآبرادین pregnancy category مشخص نشده است.

**۲۰ - نتیجه‌گیری کلی از اطلاعات موجود درباره ایوآبرادین** این است که این دارو یک sinus node inhibitor است که با مصرف آن

#### منابع

1. Corlanor package insert.
2. Fujiura Y, Adachi H, Tsuruta M, Jacobs DR. Heart rate and mortality in a Japanese general population: an 18 year follow-up study. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 495-500.
3. Koster R, Kachler J, Mcinertz T. Treatment of stable angina pectoris by ivabradine in every day practice: The reduction study. *Am Heart J*. 2004; 158: 51-57.
4. Mayo Clinic staff, Diseases and Conditions: heart failure. August 18, 2015.
5. Procoralan Package insert.
6. Reunanen A, Karjalainen J, Ristola P, Heliövaara. Heart rate and mortality. *J Intern Med* 2000; 247: 231-239
7. Sulfi S, Timmis AD. Ivabradine the first selective sinus node I<sub>f</sub> channel inhibitor in the treatment of stable angina. *Int J Clin Pract* 2006; 60 (2): 222-228
8. Swedberg K, Komajda M, Böhm M. Ivabradine and out comes in chronic heart failure: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-885

**۲۰ - نتیجه‌گیری کلی از اطلاعات موجود درباره ایوآبرادین** این است که این دارو یک sinus node inhibitor است که با مصرف آن

**۲۰ - نتیجه‌گیری کلی از اطلاعات موجود** درباره ایوآبرادین این است که این دارو یک sinus node inhibitor است که با مصرف آن