

Cá thể hóa thuốc chống đau thắt ngực theo sinh bệnh học

Hoàng Anh Tiến^{1*}, Đoàn Phạm Phước Long¹, Lê Phước Hoàng¹

(1) Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Thiếu máu cục bộ cơ tim do rối loạn chức năng mạch vành hoặc vi mạch vành làm ảnh hưởng đến việc cung cấp oxy và chất dinh dưỡng cho cơ tim.

Các quá trình sinh lý bệnh cơ bản rất đa dạng và bao gồm xơ vữa động mạch của động mạch vành ngoài tâm mạc, co thắt mạch lớn hoặc nhỏ và rối loạn chức năng vi mạch - liên quan lâm sàng ngày càng được đánh giá cao. Thiếu máu cục bộ cơ tim có thể có nhiều biểu hiện lâm sàng, cùng được biểu thị là hội chứng mạch vành mãn tính. Các loại thuốc chống đau thắt ngực phổ biến nhất làm giảm các triệu chứng bằng cách làm giãn mạch vành và điều chỉnh các yếu tố quyết định mức tiêu thụ oxy của cơ tim, đó là nhịp tim, căng thẳng thành cơ tim và co bóp tâm thất. Ngoài ra, sự chuyển hóa chất nền của tim có thể được thay đổi để làm giảm chứng thiếu máu cục bộ bằng cách điều chỉnh hiệu quả sử dụng oxy của cơ tim. Mặc dù có một sự thống nhất chung về tầm quan trọng tiên lượng của các can thiệp lối sống và phòng ngừa biến cố bằng aspirin và liệu pháp statin, nhưng phương pháp điều trị tối ưu cho bệnh nhân hội chứng vành mãn tính vẫn chưa được xác định rõ ràng.

Các hướng dẫn năm 2019 của ESC đề xuất một phương pháp tiếp cận được cá nhân hóa, trong đó các loại thuốc chống đau thắt ngực được điều chỉnh cho phù hợp với các bệnh đi kèm và hồ sơ huyết động của từng bệnh nhân. Mặc dù không có thuốc trị đau thắt ngực nào giúp cải thiện khả năng sống sót, nhưng hiệu quả của chúng để giảm các triệu chứng phụ thuộc sâu sắc vào cơ chế cơ bản của cơn đau thắt ngực. Bài đánh giá này sẽ cung cấp cho các bác sĩ lâm sàng cơ sở lý luận về thời điểm sử dụng hợp chất hoặc kết hợp thuốc trên cơ sở sinh lý bệnh của cơn đau thắt ngực và phương thức hoạt động của thuốc chống đau thắt ngực.

Từ khóa: chống đau thắt ngực, thiếu máu cục bộ cơ tim, rối loạn chức năng mạch vành.

Personalization of anti-angina medicine by pathology

Hoang Anh Tien^{1*}, Doan Pham Phuoc Long¹, Le Phuoc Hoang¹

(1) Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Abstract

Myocardial ischemia due to coronary or microvascular dysfunction affects the supply of oxygen and nutrients to the myocardium.

The underlying pathophysiological processes are diverse and include atherosclerosis of the extracardiac coronary arteries, vasospasm of large or small vessels, and microvascular dysfunction - clinical relevance is increasingly appreciated. Myocardial ischemia can have a variety of clinical manifestations, all of which are expressed as chronic coronary syndromes. The most common anti-anginal drugs relieve symptoms by dilating coronary vessels and modulating factors that determine myocardial oxygen consumption: heart rate, myocardial wall stress, and ventricle contractility. Alternatively, cardiac substrate metabolism can be altered to alleviate ischemia by modulating myocardial oxygen utilization efficiency. Although there is general agreement on the prognostic importance of lifestyle and event prevention interventions with aspirin and statin therapy, the optimal treatment for patients with chronic coronary syndromes has not been established and clearly defined.

The ESC's 2019 guidelines recommend an individualized approach in which anti-anginal drugs are tailored to each patient's comorbidities and hemodynamic profile. Although no anti-anginal drugs improve survival, their effectiveness for reducing symptoms is profoundly dependent on the underlying mechanism of angina. In this review, we provide clinicians with a rationale for when to use a compound or combination of drugs based on angina pathophysiology and the anti-anginal agents' mode of action.

Keywords: anti-anginal drugs, myocardial ischemia, microvascular dysfunction.

Địa chỉ liên hệ: Hoàng Anh Tiến, email: hatien@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 24/3/2023; Ngày đồng ý đăng: 5/5/2023; Ngày xuất bản: 10/6/2023

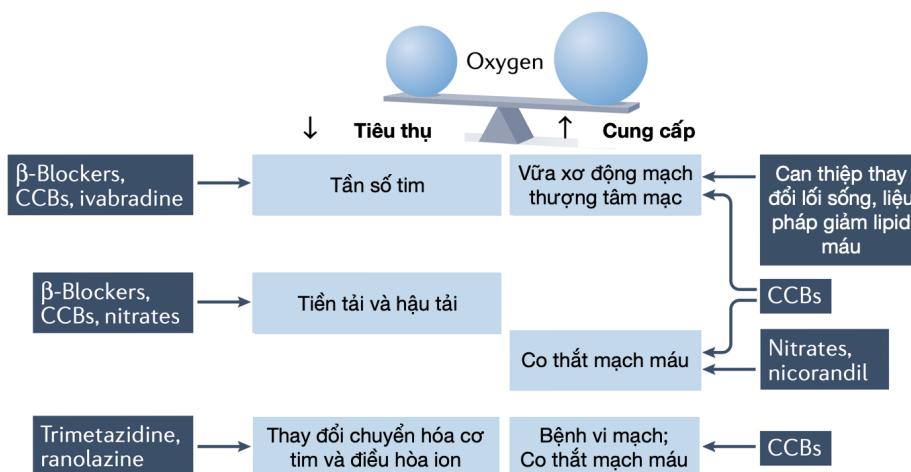
1. NỀN TẢNG CỦA ĐIỀU TRỊ ĐAU THẮT NGỰC

Chức năng tim phụ thuộc chặt chẽ vào việc cung cấp oxy và chất dinh dưỡng đến cơ tim qua các mạch vành. Trong tế bào cơ tim, oxy cần thiết để tạo ra ATP thông qua quá trình phosphoryl hóa oxy hóa trong ty thể, thúc đẩy các quá trình tiêu thụ năng lượng xử lý ion và kết hợp kích thích - co lại. Thiếu máu cục bộ cơ tim thường là kết quả của tắc nghẽn mạch lớn, rối loạn chức năng vi mạch hoặc cả hai, gây ra sự thiếu hụt năng lượng trong các tế bào cơ tim làm ảnh hưởng đến chức năng co bóp, gây loạn nhịp tim và trở nên rõ ràng trong một loạt các tình trạng lâm sàng được biểu thị là hội chứng mạch vành mạn tính (CCS). Trong 30 năm qua, vai trò quan trọng của việc điều hòa sinh lý và rối loạn bệnh lý của chức năng vi mạch vành đã dần xuất hiện. Đặc biệt, rối loạn chức năng nội mô dẫn đến suy giảm dự trữ dòng chảy, gây ra đau thắt ngực và khó thở ngay cả khi không có vật cản mạch lớn (1). Ngoài ra, việc kiểm soát trao đổi chất của tế bào cơ tim chức năng bị rối loạn do thiếu máu cục bộ, làm cho sự ưa thích chất nền trở thành mục tiêu khác cho các liệu pháp.

Nền tảng của điều trị CCS là dự phòng trước các biến cố và cải thiện chất lượng cuộc sống bằng cách

quản lý lối sống và dùng thuốc chống huyết khối, chống viêm, hạ lipid máu và hạ đường huyết, và giảm đau tương ứng với thuốc chống đau thắt ngực (2). Hướng dẫn của ESC 2019 về CCS đề xuất một cách tiếp cận được cá nhân hóa đối với liệu pháp chống đau thắt ngực, trong đó xem xét các tình huống cụ thể khác nhau trong đó các hợp chất khác nhau có thể được kết hợp (2). Ngày càng có nhiều nghiên cứu cho thấy tái thông động mạch thượng tâm mạc ở bệnh nhân CCS ổn định ít có lợi về tiên lượng (3, 4), điều này có thể phản ánh sinh lý bệnh phức tạp của chứng đau thắt ngực do rối loạn chức năng mạch lớn hoặc mạch nhỏ. Mặc dù không có loại thuốc chống đau thắt ngực nào cải thiện được tiên lượng trong các thử nghiệm có đối chứng với quy mô lớn liên quan đến bệnh nhân với CCS (5, 6), nhưng những loại thuốc này vẫn là một công cụ không thể thiếu để giảm các triệu chứng và cải thiện chất lượng cuộc sống. Trong bối cảnh này, sự hiểu biết cơ chế về rối loạn (hoặc các rối loạn) làm cơ sở cho các triệu chứng đau thắt ngực và các phương thức tác động của thuốc chống đau thắt ngực có ý nghĩa then chốt đối với liệu pháp dược lý tối ưu, đặc biệt khi một số lo ngại đã được bày tỏ về tính an toàn của nitrat (7, 8).

2. CƠ CHẾ HOẠT ĐỘNG CỦA THUỐC CHỐNG ĐAU THẮT NGỰC



Hình 1. Các phương thức hoạt động của thuốc chống đau thắt ngực, ảnh hưởng đến việc tiêu thụ hoặc cung cấp oxy

Thuốc chống đau thắt ngực giúp giảm triệu chứng bằng cách giảm tiêu thụ oxy của cơ tim hoặc tăng cung cấp O₂. Các yếu tố quyết định chính đến mức tiêu thụ oxy của cơ tim là nhịp tim, sức co bóp của tim và sức căng của thành tâm thất. Thuốc chẹn β và thuốc chẹn kênh canxi (CCB) không dihydropyridine hoạt động ở nhiều cấp độ bằng cách giảm nhịp tim, sức co bóp và hậu tải tâm thất. Ivabradine làm giảm nhịp tim một cách chọn lọc. Tác dụng giãn tĩnh mạch của nitrat làm giảm tiền tải, một yếu tố quyết định sức căng của tâm thất. Một chiến lược khác để giảm tiêu thụ oxy của cơ tim là điều chỉnh hướng cơ chất bằng cách ức chế quá trình oxy hóa axit béo. Cung cấp oxy cho cơ tim được tăng lên nhờ các thuốc giãn mạch như CCB, nitrat và nicorandil, cũng có hiệu quả chống lại chứng đau thắt ngực do co thắt mạch.

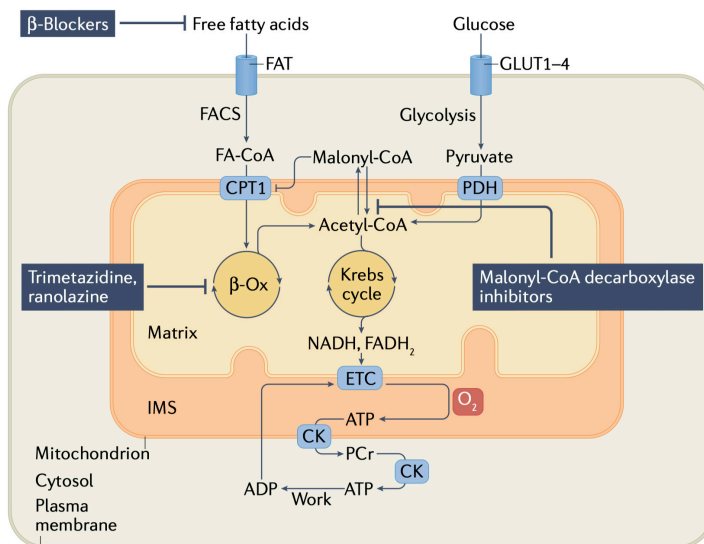
Mục tiêu bao trùm của các liệu pháp chống đau thắt ngực là thay đổi sự cân bằng giữa cung cấp oxy cho vùng thiếu máu cục bộ và tiêu thụ oxy ở vùng xa không thiếu máu cục bộ theo hướng cung cấp oxy nhiều hơn cho vùng thiếu máu cục bộ và tiêu thụ oxy ít hơn ở vùng không thiếu máu cục bộ (Hình 3). Ba cơ chế chính có thể đạt được sự thay đổi cân bằng này: cải thiện cung cấp oxy bằng cách gia tăng dòng chảy mạch vành hoặc bàng hệ (chẳng hạn như sử dụng nitrat hoặc CCB); can thiệp huyết động làm giảm tiêu thụ oxy ở vùng không thiếu máu cục bộ và làm giảm hiện tượng trộm máu thông qua giảm huyết áp

và quan trọng hơn là nhịp tim (nghĩa là, CCB, thuốc chẹn β hoặc ivabradine); và cải thiện hiệu quả sử dụng nhiên liệu trong tế bào cơ tim bằng cách chuyển sự ưa thích chất nền sang glucose và tránh sử dụng axit béo, vì chất trước đây có thể tạo ra nhiều ATP hơn cho bất kỳ oxy tiêu thụ nào (chẳng hạn như khi sử dụng ranolazine hoặc trimetazidine) (Bảng 1). Ngoài ra, một số hợp chất có đặc tính phụ trợ bằng cách kích hoạt các kênh ion ty thể ngăn chặn sự mở lỗ liên quan tính thấm của ty thể và quá trình hoại tử hoặc chết có chương trình tiếp theo (gọi là điều hòa trước) ngoài các đặc tính giãn mạch của chúng (ví dụ, nicorandil).

Bảng 1. Các nhóm thuốc điều trị đau thắt ngực

Nhóm thuốc	Cơ chế hoạt động	Kết quả lâm sàng	Tác dụng phụ	Tài liệu tham khảo
Thuốc chẹn kênh canxi không phải DHP	Hiệu ứng chronotropic, dromotropic và inotropic tiêu cực (giảm tiêu thụ oxy của cơ tim, tăng thời gian tâm trương); giãn mạch (tăng cung cấp oxy, giảm hậu gánh)	Giảm triệu chứng	Phù ngoại vi, blocc nhĩ thất, hạ huyết áp, đỏ bừng, nhức đầu và táo bón (verapamil > diltiazem)	(9)
DHP thuốc chẹn kênh canxi	Giãn mạch (tăng cung cấp oxy và giảm hậu tải)	Giảm triệu chứng và giảm sự tiến triển của xơ vữa động mạch	Phù ngoại vi, đỏ bừng, nhức đầu và nhịp tim nhanh theo phản xạ	(10, 11)
Nitrat hữu cơ	Giãn mạch (tăng cung cấp oxy); giảm tiền tải và hậu tải (giảm tiêu thụ oxy của cơ tim); tăng lưu lượng máu tuần hoàn bàng hệ	Giảm triệu chứng	Đỏ bừng mặt, nhức đầu, hạ huyết áp và đánh trống ngực	(12)
Nicorandil	Giãn mạch (tăng cung cấp oxy); giảm tiền tải và hậu tải (giảm tiêu thụ oxy của cơ tim); hiệu quả trên các tiểu động mạch có đường kính <100 μ m	Giảm triệu chứng và giảm nguy cơ biến cố mạch vành lớn	Đỏ mặt, đánh trống ngực và nôn mửa	(13)
β -Blockers	Hiệu ứng chronotropic và inotropic tiêu cực (giảm tiêu thụ oxy của cơ tim và tăng thời gian tâm trương)	Giảm tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim gần đây hoặc HFrEF mạn tính	Nhịp tim chậm, blocc nhĩ thất, co thắt phế quản, không dung nạp gắng sức, mệt mỏi, hạ huyết áp tư thế, giảm các triệu chứng hạ đường huyết, rối loạn cương dương và táo bón	(14)
Ivabradine	Hiệu ứng chronotropic tiêu cực (giảm tiêu thụ oxy của cơ tim và tăng thời gian tâm trương)	Tăng thời gian thiếu máu cục bộ khi tập thể dục và giảm tỷ lệ nhập viện do suy tim nặng hơn ở bệnh nhân HFrEF	Rối loạn thị giác (phosphenes) và đau đầu	(15)

Ranolazine	Giảm sức căng thành tâm thất (giảm tiêu thụ oxy của cơ tim); giảm β -oxy hóa axit béo (tăng hiệu quả oxy của cơ tim)	Tăng hiệu suất tập thể dục, tăng thời gian thiếu máu cục bộ trong khi tập thể dục và giảm mức HbA _{1c} ; tác dụng chống loạn nhịp tim	Buồn nôn, suy nhược, nhức đầu, táo bón và kéo dài khoảng QT (16)
Trimetazidine	Giảm β -oxy hóa axit béo (tăng hiệu quả oxy của cơ tim)	Tăng thời gian gắng sức đỉnh kéo dài và thời gian đến đoạn ST chênh xuống 1 mm	Nôn mửa và tiêu chảy



Hình 2. Điều hòa chuyển hóa ở tim để điều trị cơn đau thắt ngực

Các chất chống đau thắt ngực thông qua điều hòa chuyển hoá ở tim để làm giảm các triệu chứng đau thắt ngực hoạt động bằng cách giảm sử dụng các axit béo và tăng sử dụng glucose. Sự thay đổi chuyển hóa này có thể đạt được bằng cách giảm phân phối axit béo đến cơ tim thứ phát do ức chế phân giải lipid trong mô mỡ (thuốc chẹn β), ức chế hấp thu axit béo ty thể bằng cách tăng mức malonyl-CoA (chất ức chế malonyl-CoA decarboxylase), hoặc ức chế của quá trình oxy hóa β (β -Ox; trimetazidine và ranolazine). CK, creatine kinase; CPT1, carnitine palmitoyltransferase 1; ETC, chuỗi vận chuyển điện tử; FA-CoA, acyl-CoA béo; FACS, tổng hợp axit béo-CoA; FAT, axit béo translocase; GLUT, chất vận chuyển glucose; IMS, không gian liên màng; PCr, phosphocreatine; PDH, pyruvate dehydrogenase.

3. QUAN ĐIỂM VỀ LÂM SÀNG

Điều trị hội chứng vành mạn có hai mục tiêu chính: thứ nhất, cải thiện các triệu chứng đau thắt ngực và chất lượng cuộc sống, và thứ hai, giảm nguy cơ biến cố tim mạch chính. Thật không may, hiện nay, không có phương pháp điều trị đau thắt ngực hay tái thông mạch vành đã chứng minh được lợi ích tiên lượng ở những bệnh nhân bệnh mạch vành ổn định, ngoại trừ phẫu thuật cầu nối động mạch vành ở những người bị hẹp thân chung động mạch vành trái hoặc rối loạn chức năng thất trái. Do đó, tái thông mạch vành và điều trị chống đau thắt ngực chủ yếu là các phương pháp điều trị triệu chứng có thể cải thiện chất lượng

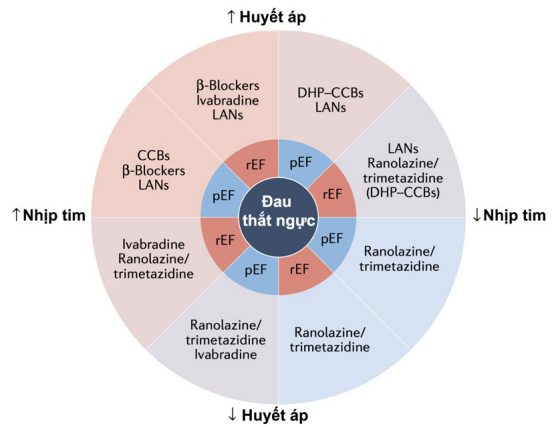
cuộc sống. Trong số các loại thuốc chống đau thắt ngực được khuyến cáo trong các khuyến cáo hiện tại của ESC về hội chứng động mạch vành mạn, không có bằng chứng nào cho thấy hợp chất nào tốt hơn hợp chất khác về hiệu quả chống đau thắt ngực hoặc các kết cục khác. Kể từ khi khuyến cáo của ESC năm 2013 về bệnh động mạch vành ổn định đã phân loại thuốc chống đau thắt ngực thành nhóm thuốc đầu tay và nhóm thuốc hàng hai, một nhóm chuyên gia đã chỉ trích khuyến cáo này và thay vào đó đề xuất một “phương pháp tiếp cận kim cương” để điều chỉnh thuốc chống đau thắt ngực cho phù hợp với các bệnh đi kèm hoặc điều kiện huyết động của bệnh nhân đau

thất ngực, mà không có sự phân loại thành các nhóm thuốc đầu tay hay là hàng hai. Tuy nhiên, trong khuyến cáo mới nhất (2019) của ESC về hội chứng mạch vành mạn, thuốc chẹn β và chẹn canxi lại được khuyến cáo như một liệu pháp đầu tay, trong khi các hợp chất mới hơn với bằng chứng triển vọng đáng kể về độ an toàn trong các thử nghiệm ngẫu nhiên lớn, chẳng hạn như ranolazine, ivabradine và trimetazidine, được khuyến cáo là phương pháp điều trị hàng thứ hai hoặc thứ ba. Hơn nữa, một số khuyến cáo khác với các khuyến cáo về điều trị bệnh nhân suy tim. Ví dụ, nitrat tác dụng kéo dài được khuyến cáo ngang hàng với ivabradine ở bệnh nhân HFrEF, mặc dù bằng chứng tiên lượng ở nhóm bệnh nhân này ủng hộ ivabradine. Cuối cùng, chiến lược từng bước được đề xuất để chống thiếu máu cục bộ kéo dài trong hướng dẫn năm 2019 về hội chứng động mạch vành mạn là chưa thực tế khi nhiều điều kiện đặc biệt (chẳng hạn như nhịp tim thấp và huyết áp thấp hoặc rối loạn chức năng thất trái) cùng tồn tại.

4. HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ CHỐNG ĐAU THẮT NGỰC

Bằng cách kết hợp các cân nhắc về sinh lý bệnh, huyết động và dược lý trong tổng quan với các khuyến cáo của hướng dẫn điều trị hội chứng mạch vành mạn và suy tim hiện hành từ ESC, cần thiết đề xuất một “la bàn chống đau thắt ngực” để hỗ trợ các bác sĩ trong việc lựa chọn phương pháp điều trị tối ưu cho bệnh nhân với hội chứng động mạch vành mạn và đau thắt ngực (Hình 6). Trong la bàn này, các điều kiện của “giảm huyết áp” hoặc “giảm nhịp tim” như điều kiện mà có thể ngăn cản sự chuẩn độ các loại thuốc có thể làm giảm hơn nữa các thông số huyết động tương ứng. Việc lựa chọn các hợp chất là dễ dàng nhất ở những bệnh nhân tăng huyết áp và nhịp tim nhanh, vì các thuốc chẹn canxi và thuốc chẹn β có thể được điều chỉnh dễ dàng. Ở những bệnh nhân HFrEF, lợi ích về tiên lượng và triệu chứng của thuốc chẹn β và ivabradine (khi ở nhịp xoang với nhịp tim ≥ 70 lần/phút) nên được xem xét ưu tiên các thuốc này, trong khi bằng chứng về nitrat trong HFrEF chỉ giới hạn ở một sự kết hợp cố định của ISDN với hydralazine ở các cá nhân người Mỹ gốc Phi tự báo cáo, và việc sử dụng chẹn canxi bị chống chỉ định và giới hạn nghiêm ngặt trong các điều kiện có “chỉ định bắt buộc” cho việc sử dụng chúng. Ở những bệnh nhân bị huyết áp thấp hoặc nhịp tim chậm, ranolazine và trimetazidine có thể

được sử dụng một cách an toàn cho những bệnh nhân có hoặc không có HFrEF.



Hình 6. La bàn chống đau thắt ngực. Khuyến cáo sử dụng thuốc trên cơ sở bằng chứng và hướng dẫn điều trị cho bệnh nhân có hội chứng mạch vành mạn có hoặc không kèm theo suy tim. Các điều kiện “huyết áp↓” hoặc “nhịp tim↓” được coi là các điều kiện ngăn cản việc chuẩn độ thuốc có thể làm giảm thêm thông số huyết động học tương ứng. CCB, thuốc chẹn kênh canxi; DHP, dihydropyridine; LAN, nitrat tác dụng lâu dài; pEF, bất kỳ điều kiện nào có phân suất tống máu thất trái (LVEF) $\geq 40\%$; rEF, suy tim với giảm phân suất tống máu.

5. KẾT LUẬN

Các liệu pháp điều trị bằng thuốc chống đau thắt ngực thay đổi sự cân bằng giữa việc cung cấp và tiêu thụ oxy cho toàn bộ tim. Những loại thuốc này cải thiện việc cung cấp oxy bằng cách tăng lưu lượng mạch vành đến cơ tim thiếu máu cục bộ, giảm tiêu thụ oxy ở cơ tim ở vùng không bị ảnh hưởng và làm giảm hiện tượng trộm máu thông qua giảm huyết áp hoặc nhịp tim, hoặc cải thiện hiệu quả sử dụng nhiên liệu trong tế bào cơ tim bằng cách thay đổi sự ưu tiên của cơ chất khỏi axit béo theo hướng sử dụng glucose. Mặc dù cả phương pháp tiếp cận nội khoa và can thiệp để giảm thiếu máu cục bộ đều mang lại lợi ích tiên lượng đã được chứng minh ở bệnh nhân hội chứng mạch vành mạn, tuy nhiên, những cách tiếp cận này giúp giảm triệu chứng và cải thiện chất lượng cuộc sống. Hiểu rõ hơn về cơ chế của đau thắt ngực và các thuốc chống đau thắt ngực là rất quan trọng để lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp cho từng bệnh nhân theo cách tiếp cận cá nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Crea F., Camici, P. G., Bairey Merz, C. N. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J.* 2014;35:1101–11.
2. Knuuti J, et al., ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2019;41:407–77.
3. Xaplanteris P., et al. . Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med.* 2018;379:250–9.
4. Maron DJ, et al., . Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2020;382:1395–407.
5. Sorbets E, et al. β -blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *Eur Heart J.* 2019;40:1399–407.
6. Ferrari R., et al. Efficacy and safety of trimetazidine after percutaneous coronary intervention (ATPCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;396:830–8.
7. Glasser S. P., et al. Is randomization to placebo safe? Risk in placebo-controlled angina trials: angina risk meta-analysis. *Cardiology.* 2011;120:174–81.
8. Takahashi J, et al. Prognostic impact of chronic nitrate therapy in patients with vasospastic angina: multicentre registry study of the Japanese coronary spasm association. *Eur Heart J.* 2015;36:228–37.
9. Eisenberg MJ, Brox, A. & Bestawros, A. N. Calcium channel blockers: an update. *Am J Med.* 2004;116:35–43
10. Lüscher T, F. et al.,. A randomized placebo-controlled study on the effect of nifedipine on coronary endothelial function and plaque formation in patients with coronary artery disease: the ENCORE II study. *Eur Heart J.* 2009;30:1590–7.
11. Preston Mason R. Pleiotropic effects of calcium channel blockers. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14:293–303.
12. Daiber A, Wenzel, P., Oelze, M. & Munzel, T. . New insights into bioactivation of organic nitrates, nitrate tolerance and cross-tolerance. *Clin Res Cardiol.* 2008;97:12–20.
13. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet.* 2002;359:1269–75.
14. Bangalore S, Messerli, F. H., Kostis, J. B. & Pepine, C. J. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2007:563–72.
15. Koruth JS, Lala, A., Pinney, S., Reddy, V. Y. & Dukkipati, S. R. The clinical use of ivabradine. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1777–84.
16. Rayner-Hartley E., Sedlak T.,. Ranolazine: a contemporary review *J Am Heart Assoc.* 2016;5.