

Προθεραπεία με ιβαμπραδίνη σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αξονική στεφανιογραφία (CCTA)

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΤΣΙΑΔΑΣ¹, ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΚΟΡΚΟΝΙΚΗΤΑΣ¹, ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΤΣΙΠΡΑ², ΜΑΡΙΑ ΑΛΟΥΣΗ², ΣΤΑΜΑΤΙΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ², ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΦΑΓΚΡΕΖΟΣ², ΠΕΤΡΟΣ ΜΑΝΙΑΤΗΣ², ΣΩΤΗΡΙΟΣ ΠΑΤΣΙΛΙΝΑΚΟΣ¹

¹ Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας “Κωνσταντοπούλειο”

² Τμήμα Αξονικού Τομογράφου, Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας “Κωνσταντοπούλειο”

Λέξεις ευρετηρίου

Ιβαμπραδίνη, αξονική στεφανιογραφία, καρδιακή συχνότητα

Επικοινωνία

Νικόλαος Κατσιάδας, Καρδιολόγος
Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας “Κωνσταντοπούλειο”
Θεοδώρου Κωνσταντοπούλου 3-5, Νέα Ιωνία, ΤΚ: 142 33,
Τηλέφωνο: 2132057701
E-mail: nikos5189@hotmail.com

Σκοπός

Για την αύξηση της διακριτικής ικανότητας της αξονικής στεφανιογραφίας (CCTA) και την αποφυγή “artifacts” είναι απαραίτητη η μείωση της καρδιακής συχνότητας σε επίπεδα <60 bpm. Αυτό γίνεται κυρίως με χρήση β αποκλειστών όμως σε ένα ποσοστό των ασθενών αντενδείκνυται η χρήση τους ή δεν είναι αποτελεσματική. Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να εξετάσει αν η χρήση ιβαμπραδίνης πέντε ημέρες προ της CCTA αποτελεί αποτελεσματική εναλλακτική επιλογή για την μείωση της καρδιακής συχνότητας.

Μέθοδος και αποτελέσματα

Μελετήθηκε ένα σύνολο 44 ασθενών οι οποίοι είχαν αντένδειξη να λάβουν β αποκλειστή και είχαν φλεβοκομβικό ρυθμό και καρδιακή συχνότητα ηρεμίας > 60 bpm δέκα ημέρες προ της CCTA. Οι ασθενείς έλαβαν 10 mg ιβαμπραδίνης πέντε ημέρες προ της διενέργειας CCTA και 15 mg 24 ώρες προ της CCTA. Από τους 44 ασθενείς το 81,8% των ασθενών έφτασε τον στόχο της καρδιακής συχνότητας προ της διενέργειας CCTA και δεν χρειάστηκε να λάβει επιπλέον αγωγή για την μείωση της καρδιακής συχνότητας. Στους υπόλοιπους χορηγήθηκαν 40 mg βεραπαμίλης επιπλέον εφάπαξ.

Συμπεράσματα

Το πρωτόκολλο αυτό αποτελεί μία οικονομική και εύκολη επιλογή, κυρίως για ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε CCTA και έχουν φλεβοκομβικό ρυθμό με καρδιακή συχνότητα ηρεμίας μεγαλύτερη από 60 bpm και έχουν αντένδειξη να λάβουν β αποκλειστή.

Ivabradine pretreatment in patients undergoing cardiac computed tomography (CCTA)

NIKOLAOS KATSIADAS¹, PANAGIOTIS KORKONIKITAS¹, EUAGGELIA TSIPRA², MARIA ALOUSI², STAMATIOS KONSTANTINIDIS², DIMITRIOS FAGKREZOS², PETROS MANIATIS², SOTIRIOS PATSILINAKOS¹

¹ Department of Cardiology, Konstantopoulio General Hospital, N. Ionia, Greece

² Department of Computed Tomography, Konstantopoulio General Hospital, N. Ionia, Greece

Keywords

Ivabradine, cardiac computed coronary angiography, heart rate

Contact

Nikolaos Katsiadas, Cardiologist
Konstantopoulio General Hospital, N. Ionia, Greece
Theodorou Konstantopoulou 3-5, N. Ionia, TK: 142 33,
Telephone: 2132057701
E-mail: nikos5189@hotmail.com

Background

To increase the spatial resolution of cardiac computed coronary angiography (CCTA) and to avoid artifacts, it is necessary to reduce the heart rate to levels <60 bpm. This is done mainly with the use of b-blockers, but in a percentage of patients their use is contraindicated or ineffective. The purpose of this study is to examine whether ivabradine use five days before CCTA is an effective alternative for lowering heart rate.

Methods and results

A total of 44 patients were studied who had a contraindication to taking b-blocker and had a sinus rhythm and resting heart rate > 60 bpm ten days before CCTA. Patients received 10 mg ivabradine five days before CCTA and 15 mg 24 hours before CCTA. 81.8% of these patients reached the heart rate target prior to CCTA and did not need additional treatment to reduce heart rate. The rest were given an additional 40 mg of verapamil once.

Conclusions

This protocol is an inexpensive and easy option for patients who are about to undergo CCTA and have a sinus rhythm with a resting heart rate greater than 60 bpm and are contraindicated to take b-blocker.

Εισαγωγή

Η αξονική στεφανιογραφία (CCTA) αποτελεί μια τεκμηριωμένη μέθοδο για την αξιολόγηση της παρουσίας στεφανιαίας νόσου με πολύ υψηλή αρνητική προγνωστική αξία που φτάνει το 93% - 100% σε επιλεγμένους ασθενείς.¹⁻⁵ Από την CCTA ωφελούνται κυρίως οι μικρού έως ενδιάμεσου καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενείς καθώς μπορεί να αποκλειστεί η παρουσία στεφανιαίας νόσου μέσω απεικόνισης του αυλού των στεφανιαίων αγγείων χωρίς να προβούμε σε επεμβατικές μεθόδους.⁶ Ωστόσο λόγω του μικρού μεγέθους των στεφανιαίων αγγείων καθώς επίσης και της κίνησης της καρδιάς μπορεί να έχουμε παρουσία “artifacts” που μπορεί να οδηγήσουν σε διαγνωστικά προβλήματα.⁵⁻⁷ Παρόλο που τα τελευταία χρόνια με την ανάπτυξη της πολυτομικής ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας (MSCT) και την εξέλιξη της τεχνολογίας αυτής με συστήματα 64 τομών έως και 320 τομών βελτιώθηκε η διακριτική ικανότητα η παρουσία φυσιολογικού ρυθμού και η μείωση της καρδιακής συχνότητας σε τιμές <65 bpm και ιδανικά <60 bpm παραμένει αναπόσπαστο κομμάτι για την βέλτιστη ποιότητα εικόνας και αποφυγή “artifacts” στην CCTA.⁷ Για την μείωση της καρδιακής συχνότητας χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο β αποκλειστές χωρίς όμως να υπάρχει ένα τεκμηριωμένο και “gold standard” πρωτόκολλο ενώ πολλές φορές η λήψη των φαρμάκων αυτών είτε αντενδείκνυται είτε σχετίζεται με ανεπιθύμητες δράσεις όπως πχ η αρνητική ινότροπη δράση, η υπόταση ή ο βρογχόσπασμος, γεγονός που καθιστά την χρήση της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων απαγορευτική σε ορισμένες κατηγορίες ασθενών.⁵ Μία εναλλακτική επιλογή που έχει προταθεί τα τελευταία χρόνια για την μείωση της καρδιακής συχνότητας σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε CCTA είναι η χρήση

ιβαμπραδίνης.⁷⁻⁹ Η ιβαμπραδίνη αποτελεί έναν εκλεκτικό αναστολέα των διαύλων του If ρεύματος του φλεβοκόμβου η οποία έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της καρδιακής συχνότητας.¹⁰⁻¹² Μεγάλο πλεονέκτημα της ιβαμπραδίνης είναι ότι δεν επηρεάζει καθόλου την ινότροπη δράση της καρδιάς και την αρτηριακή πίεση ενώ αποτελεί μια καλή εναλλακτική επιλογή σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν β αποκλειστές.¹⁰⁻¹² Διάφορα πρωτόκολλα και εδώ έχουν προταθεί χωρίς ωστόσο να έχει τεκμηριωθεί κάποιο. Στόχος της μελέτης αυτής είναι η πρόταση ενός νέου πρωτοκόλλου χρήσης της ιβαμπραδίνης με στόχο την μείωση της καρδιακής συχνότητας σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε CCTA.

Μέθοδος

Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε το χρονικό διάστημα από τον Ιανουάριο του 2019 έως και τον Δεκέμβριο του 2021 στο ΓΝ Νέας Ιωνίας-Πατησίων “Κωνσταντοπούλειο”. Στο χρονικό αυτό διάστημα αξιολογήθηκαν όλοι οι ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε CCTA με οποιαδήποτε ένδειξη, τουλάχιστον δέκα ημέρες προ της διενέργειας της εξέτασης, με ατομικό και κληρονομικό αναμνηστικό, πλήρη κλινική εξέταση, μέτρηση καρδιακής συχνότητας ηρεμίας και μέτρηση αρτηριακής πίεσης. Ο στόχος της καρδιακής συχνότητας ηρεμίας για την διενέργεια της CCTA ορίστηκε στις 60 bpm. Στην μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών που επρόκειτο να υποβληθούν σε CCTA είτε για αξιολόγηση παρουσίας στεφανιαίας νόσου είτε με κάποια άλλη ένδειξη και οι οποίοι είχαν αντένδειξη ή δυσανεξία στο να λάβουν β αποκλειστές και είχαν καρδιακή συχνότητα ηρεμίας > 60 bpm με φλεβοκομβικό ρυθμό (Πίνακας 1).

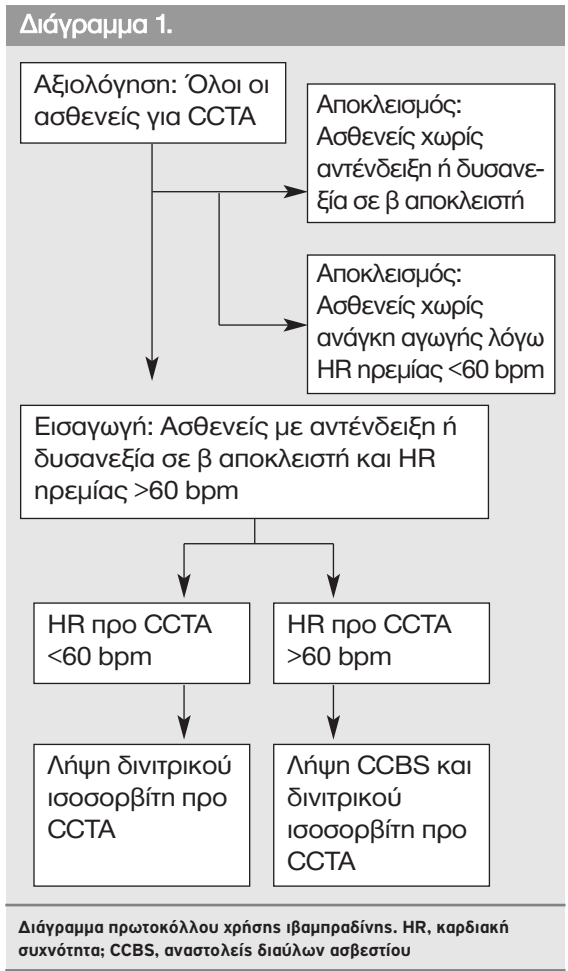
Πίνακας 1.

Αντενδείξεις λήψης β αποκλειστή

Απόλυτες	Σχετικές
Άσθμα Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου Αλλεργία σε β αποκλειστές Σοβαρή περιφερική αγγειακή νόσος Καρδιακή συχνότητα <60 bpm Απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας 2ου ή 3ου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός	Συστολική αρτηριακή πίεση <110 mmHg Σοβαρού βαθμού αορτική στένωση Φαινόμενο Raynaud Σακχαρώδης διαβήτης και υπογλυκαιμία

Σχετικές και απόλυτες αντενδείξεις για την λήψη β αποκλειστή

Στους ασθενείς αυτούς που πληρούσαν τα πιο πάνω κριτήρια έγινε έναρξη ιβαμπραδίνης 5 mg δύο φορές την ημέρα (πρωί και βράδυ) πέντε ημέρες προ της διενέργειας της CCTA ενώ 24 ώρες προ της εξέτασης οι ασθενείς έλαβαν 15 mg ιβαμπραδίνης (7,5 mg το πρωί και 7,5 mg το βράδυ). Την ημέρα της εξέτασης τουλάχιστον μία ώρα προ της διενέργειας της CCTA έγινε έλεγχος της καρδιακής συχνότητας ηρεμίας και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Στους ασθενείς στους οποίους η καρδιακή συχνότητα ηρεμίας ήταν μεγαλύτερη από 60 bpm δόθηκε επιπλέον αναστολέας διαύλων ασβεστίου με αρνητική χρονότροπη δράση και συγκεκριμένα 40 mg βεραπαμίλης. Όλοι οι ασθενείς οι οποίοι είχαν συστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 90 mmHg έλαβαν μισή ώρα προ της διενέργειας της εξέτασης 2,5 mg δινιτρικού ισοσορβίτη για μέγιστη στεφανιαία αγγειοδιαστολή και καλύτερη διακριτική ικανότητα (Διάγραμμα 1). Κατά την διάρκεια της CCTA σε όλους τους ασθενείς υπήρχε συνεχής παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης.



Αποτελέσματα

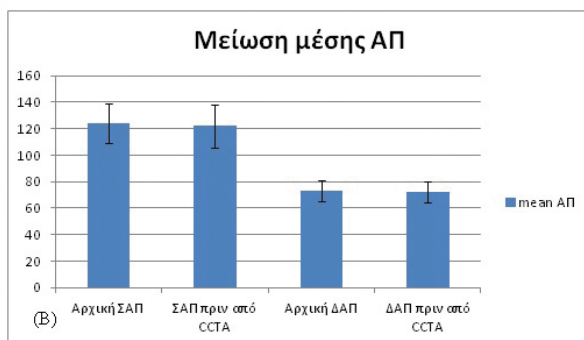
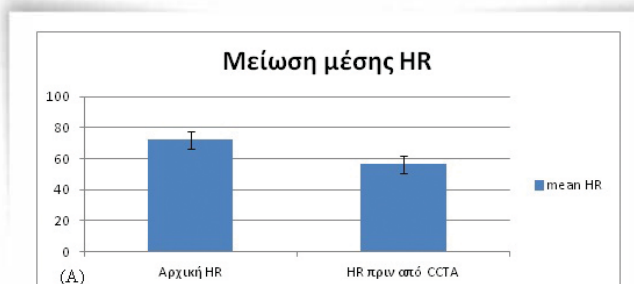
Συνολικά κατά το χρονικό διάστημα 1/2019 έως 12/2021 αξιολογήθηκαν 224 ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε CCTA για οποιοδήποτε λόγο και οι οποίοι είχαν φλεβοκομβικό ρυθμό. Από αυτούς 175 ασθενείς έλαβαν κανονικά β αποκλειστή ενώ 5 ασθενείς δεν έλαβαν κάποια αγωγή λόγω καρδιακής συχνότητας ηρεμίας <60 bpm. Στο πρωτόκολλο της ιβαμπραδίνης συμπεριλήφθηκαν συνολικά 44 ασθενείς (19,6%) οι οποίοι είτε είχαν αντένδειξη να λάβουν β αποκλειστή ή δυσανεξία και είχαν καρδιακή συχνότητα ηρεμίας >60 bpm. Η αρχική μέση καρδιακή συχνότητα των ασθενών αυτών ήταν 72,1 bpm ενώ η μέση αρχική συστολική και διαστολική πίεση ήταν 124,1 mmHg και 73,1 mmHg αντίστοιχα (Πίνακας 2).

Πίνακας 2.	
	Συνολικά
Ασθενείς (n)	44
Αρχικά	
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	72,1 +/- 5,4 bpm
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	124,1 +/- 15,1 mmHg
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	73,1 +/- 7,9 mmHg
Προ της CCTA	
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	56,4 +/- 5,4 bpm
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	122,1 +/- 16,1 mmHg
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	72,1 +/- 8,1 mmHg
Κατά την διάρκεια της CCTA	
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	53 +/- 3,4 bpm
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	114,1 +/- 13,1 mmHg
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	68,8 +/- 7,2 mmHg
Ασθενείς στο στόχο HR (n)	36 (81,8%)
Ασθενείς που έλαβαν επιπλέον CCBS	8 (19,2%)
Πίνακας αποτελεσμάτων της μέσης καρδιακής συχνότητας, μέσης συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά την αρχική εκτίμηση (προ λήψης ιβαμπραδίνης), πριν και κατά την διάρκεια της CCTA σε ασθενείς που έλαβαν ιβαμπραδίνη. CCBS, αναστολείς διαύλων ασβεστίου	

Μία ώρα προ της διενέργειας της CCTA η μέση καρδιακή συχνότητα των ασθενών ήταν 56,4 bpm, μειωμένη κατά 22% από την μέση αρχική καρδιακή συχνότητα (Διάγραμμα 2-A). Η μέση συστολική αρτηριακή πίεση προ της CCTA ήταν 122,1 mmHg και η μέση διαστολική αρτηριακή πίεση 72,1 mmHg (μείωση κατά 0,015% και 0,012% αντίστοιχα από αρχικές τιμές) (Διάγραμμα 2-B). Από το σύνολο των 44 ασθενών οι 36 ασθενείς είχαν φτάσει τον στόχο που είχε τεθεί για την καρδιακή συχνότητα < 60 bpm (81,8% των ασθενών). Οκτώ ασθενείς (18,2% των ασθενών) δεν είχαν φτάσει την επιθυμητή καρδιακή συχνότητα μία ώρα προ της CCTA και χρειάστηκε να λάβουν επιπλέον 40 mg βεραμίλης για να φτάσουν την καρδιακή συχνότητα στόχου. Κατά την διάρκεια της διενέργειας της CCTA η μέση καρδιακή συχνότητα στο σύνολο των ασθενών ήταν 53 bpm ενώ η μέση συστολική και η μέση διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν 114,1 mmHg και 68,8 mmHg αντίστοιχα.

Συζήτηση

Η μείωση της καρδιακής συχνότητας σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε CCTA αποτελεί αναπόσπαστο και σημαντικό κομμάτι για την ποιοτική απεικόνιση των στεφανιαίων αγγείων με ελαχιστοποίηση των “artifacts”.¹⁻⁵ Γι’ αυτό τον λόγο τα περισσότερα κέντρα χρησιμοποιούν φάρμακα για την μείωση της καρδιακής συχνότητας με κυρίαρχα τους β αποκλειστές με σκοπό να πετύχουν καρδιακή συχνότητα μικρότερη από 65 bpm και πολλές φορές κάτω από 60 bpm.⁵ Οι β αποκλειστές αποτελούν μία πολύ καλή επιλογή καθώς έχουν ποσοστό επιτυχίας περίπου 60-65% στην μείωση της καρδιακής συχνότητας σε χορήγηση είτε από του στόματος είτε ενδοφλεβίως ενώ υπάρχουν διάφορα πρωτόκολλα χορήγησης αναλόγως του εργαστήριου.¹³⁻¹⁷ Ωστόσο παρόλο το αρκετά υψηλό ποσοστό επιτυχίας στην χρήση των φαρμάκων αυτών και την ευρεία χρήση υπάρχουν αρκετοί ασθενείς οι οποίοι είτε έχουν αντένδειξη για να λάβουν την αγωγή αυτή ή έχουν δυσανεξία. Ένα μεγάλο μειονέκτημα της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων είναι ότι έχουν αρνητική ινότροπη δράση. Μια καλή εναλλακτική επιλογή που έχει προταθεί τα τελευταία χρόνια για την μείωση της καρδιακής συχνότητας στους ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε CCTA αποτελεί η ιβαμπραδίνη.⁷⁻⁹ Η ιβαμπραδίνη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των διαύλων του ρεύματος If στον φλεβόκομβο γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της καρδιακής συχνότητας ενώ δεν επηρεάζει την αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών καθώς έχει μικρή επίδραση στην αρτηριακή πίεση.¹¹⁻¹³ Επίσης η ιβαμπραδίνη δύναται να χορηγείται σε ασθενείς οι οποίοι έχουν είτε δυσανεξία είτε αντένδειξη να λάβουν β αποκλειστές όπως πχ ασθενείς με βρογχικό άσθμα γεγονός που καθιστά το φάρμακο αυτό μια πολύ καλή εναλλακτική επιλογή για την μείωση της καρδιακής συχνότητας πριν από την διενέργεια της CCTA.¹⁰ Διάφορα πρωτόκολλα έχουν προταθεί για την χορήγηση της ιβαμπραδίνης τα όποια έχουν αποδειχθεί ασφαλή και ικανά για την μείωση της καρδιακής συχνότητας χωρίς ωστόσο να υπάρχει κάποιο το οποίο να είναι επικυρωμένο.



Διάγραμμα 2.

(Α) Μέση καρδιακή συχνότητα κατά την αρχική εκτίμηση (προ λήψης ιβαμπραδίνης) και πριν από την διενέργεια CCTA (μετά την λήψη ιβαμπραδίνης)

(Β) Μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση κατά την αρχική εκτίμηση (προ λήψης ιβαμπραδίνης) και πριν από την διενέργεια CCTA (μετά την λήψη ιβαμπραδίνης), ΣΑΠ, Συστολική αρτηριακή πίεση ; ΔΑΠ, Διαστολική αρτηριακή πίεση ; HR, Καρδιακή συχνότητα

Οι Guaricci et al. έδειξαν ότι η χρήση ιβαμπραδίνης πέντε ημέρες πριν από την διενέργεια της CCTA ήταν επαρκής για την μείωση της καρδιακής συχνότητας.¹⁸ Οι Adile et al. συνέκριναν την προθεραπεία από του στόματος ιβαμπραδίνη σε σχέση με την από του στόματος μετοπρολόλη σε 100 ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε CCTA 48 ώρες πριν από την διενέργεια της εξέτασης.⁸ Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ιβαμπραδίνη ήταν πιο αποτελεσματική σε σχέση με την μετοπρολόλη χωρίς να επηρεάζει καθόλου την συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση.⁸ Στην παρούσα μελέτη ανεδείχθη ότι η χρήση ιβαμπραδίνης 5 mg δύο φορές την ημέρα πέντε ημέρες προ της CCTA και ακολούθως 7,5 mg δύο φορές την ημέρα 24 ώρες προ της CCTA πέτυχε μείωση της αρχικής μέσης καρδιακής συχνότητας κατά 22% χωρίς να μεταβάλει σημαντικά την μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση (διαφορά μέσης αρχικής συστολικής και διαστολικής πίεσης με προ εξέτασης μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη από 1%). Το 81,8% των ασθενών αυτών κατάφερε να πετύχει τον στόχο της καρδιακής συχνότητας που είχε τεθεί (<60 bpm) χωρίς να χρειαστεί να λάβει επιπλέον αγωγή ενώ το υπόλοιπο 18,2% των ασθενών που δεν κατάφεραν να φτάσουν τον στόχο καρδιακής συχνότητας έλαβαν επιπλέον 40 mg βεραπαμίλης και πέτυχαν τον στόχο για την διενέργεια της CCTA. Το πρωτόκολλο αυτό αποτελεί μία φθηνή και εύκολη επιλογή για ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε CCTA και έχουν φλεβοκομβικό ρυθμό με καρδιακή συχνότητα ηρεμίας μεγαλύτερη από 60 bpm και είτε έχουν αντένδειξη να λάβουν β αποκλειστή ή δυσανεξία. Επίσης θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και σε ασθενείς οι οποίοι δεν επιθυμούν να λάβουν β αποκλειστή καθώς και σε νέους ασθενείς στους οποίους πολλές φορές απαιτούνται πολύ μεγάλες δόσεις β αποκλειστή για την επίτευξη της επιθυμητής καρδιακής συχνότητας.

Βιβλιογραφία

1. Dewey M, Vavere AL, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Sara L, Cox C, Gottlieb I, Yoshioka K, Paul N, Hoe J, de Roos A, Lardo AC, Lima JA, Clouse ME. Patient characteristics as predictors of image quality and diagnostic accuracy of MDCT compared with conventional coronary angiography for detecting coronary artery stenoses: CORE-64 Multicenter International Trial. *Am J Roentgenol* 2010;194:93–102.
2. de Graaf FR, Schuijff JD, van Velzen JE, Kroft LJ, de Roos A, Sieders A, Jukema JW, Schalij MJ, van der Wall EE, Bax JJ. Evaluation of contraindications and efficacy of oral beta blockade before computed tomographic coronary angiography. *Am J Cardiol* 2010;105:767–72.
3. Stolzmann P, Goetti R, Baumüller S, Plass A, Falk V, Scheffel H, Feuchtner G, Marincek B, Alkadhi H, Leschka S. Prospective and retrospective ECG-gating for CT coronary angiography perform similarly accurate at low heart rates. *Eur J Radiol*. 2011 Jul; 79(1):85-91.
4. Ropers U, Ropers D, Pflöderer T, Anders K, Kuetner A, Stilianakis NI, Komatsu S, Kalender W, Bautz W, Daniel WG, Achenbach S. Influence of heart rate on the diagnostic accuracy of dual-source computed tomography coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Dec 18;50(25):2393-8.
5. Abbara S, Blanke P, Maroules CD, Cheezum M, Choi AD, Han BK, Marwan M, Naoum C, Norgaard BL, Rubinshtein R, Schoenhagen P, Villines T, Leipsic J. SCCT guidelines for the performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography: A report of the society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee: Endorsed by the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016 Nov-Dec;10(6):435-449.
6. Motevalli M, Ghanaati H, Firouznia K, Kargar J, Aliyari Ghasabeh M, Shahriari M, Jalali AH, Shakiba M. Diagnostic efficacy of vessel specific coronary calcium score in detection of coronary artery stenosis. *Iran Red Crescent Med J*. 2014 Dec 30;16(12): e26010.
7. Celik O, Atasoy MM, Erturk M, Yalcin AA, Aksu HU, Diker M, Akturk FI, Erkanli K, Atasoy I, Kiris A. Comparison of different strategies of ivabradine premedication for heart rate reduction before coronary computed tomography angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2014 Jan-Feb;8(1):77-82.
8. Adile KK, Kapoor A, Jain SK, Gupta A, Kumar S, Tewari S, Garg N, Goel PK. Safety and efficacy of

- oral ivabradine as a heart rate-reducing agent in patients undergoing CT coronary angiography. *Br J Radiol.* 2012 Aug;85(1016):e424-8.
9. Qiu S, Shi S, Ping H, Zhou S, Wang H, Yang B. Efficacy of Ivabradine versus β -Blockers for Heart Rate Reduction during Computed Tomography Coronary Angiography: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiology.* 2016;135(3):133-140.
 10. Ogawa M, Kawamura A, Akabane R, Sakatani A, Miyakawa H, Hsu HH, Miyagawa Y, Takemura N. Effects of ivabradine and atenolol on heart rate and heart rate variability in healthy cats over a 24 h period: A pilot study. *Vet Rec Open.* 2022 Feb 9;9(1):e28.
 11. Xing R, Moerman AM, Ridwan RY, Gaalen KV, Meester EJ, van der Steen AFW, Evans PC, Gijzen FJH, Van der Heiden K. The effect of the heart rate lowering drug Ivabradine on hemodynamics in atherosclerotic mice. *Sci Rep.* 2018 Sep 18;8(1):14014.
 12. Oliphant CS, Owens RE, Bolorunduro OB, Jha SK. Ivabradine: A Review of Labeled and Off-Label Uses. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016 Oct;16(5):337-47.
 13. Guler EC, Yam Y, Jia K, El Mais H, Hossain A, Chow BJW, Small GR. Effectiveness of point-of-care oral ivabradine for cardiac computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2021 May-Jun;15(3):226-231.
 14. Rovere G, Meduri A, Savino G, Flammia FC, Lo Piccolo F, Carafa MRP, Larici AR, Natale L, Merlino B, Marano R. Practical instructions for using drugs in CT and MR cardiac imaging. *Radiol Med.* 2021 Mar;126(3):356-364.
 15. Roberts WT, Wright AR, Timmis JB, Timmis AD. Safety and efficacy of a rate control protocol for cardiac CT. *Br J Radiol.* 2009 Apr;82(976):267-71. doi: 10.1259/bjr/24574758. Epub 2008 Dec 19.
 16. Sadamatsu K, Koide S, Nakano K, Yoshida K. Heart rate control with single administration of a long-acting β -blocker at bedtime before coronary computed tomography angiography. *J Cardiol.* 2015 Apr;65(4):293-7.
 17. Yamazaki D, Shimura Y, Enjoji Y, Nishinaga M, Kanmatuse K, Endo M. Pilot study of bisoprolol 8mg transdermal patch at bedtime before coronary computed tomography angiography. *J Cardiol.* 2020 Apr;75(4):394-399. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.09.013. Epub 2019 Oct 16.
 18. Guaricci AI, Schuijff JD, Cademartiri F, Brunetti ND, Montrone D, Maffei E, Tedeschi C, Ieva R, Di Biase L, Midiri M, Macarini L, Di Biase M. Incremental value and safety of oral ivabradine for heart rate reduction in computed tomography coronary angiography. *Int J Cardiol.* In press.