

Nuove opportunità terapeutiche nel paziente con scompenso cardiaco: dalle nuove linee guida alla pratica clinica

MAURIZIO VOLTERRANI

DIRETTORE DIPARTIMENTO CARDIOLOGIA, IRCCS SAN RAFFAELE PISANA



Corrispondenza Maurizio Volterrani, Direttore Dipartimento Cardiologia, IRCCS San Raffaele Pisana, via della Pisana 235, 00163 Roma, E-mail: maurizio.voltterrani@sanraffaele.it

Riassunto si calcola che nel mondo ci siano circa 23 milioni di pazienti con scompenso cardiaco, la cui incidenza aumenta con l'età. L'insufficienza cardiaca cronica è responsabile del 5% di tutte le ospedalizzazioni, si trova nel 10% di tutti gli ospedalizzati, è responsabile della reospedalizzazione nel 40% dei pazienti. Nonostante negli ultimi anni le terapie farmacologiche e l'uso di devices (defibrillatori impiantabili, resincronizzazione cardiaca) abbiano migliorato gli esiti della patologia, la prognosi di tale patologia è ancora severa. Come dimostrato da numerosi studi di coorte prospettici, studi clinici randomizzati e metanalisi, la riduzione della frequenza cardiaca (FC) riveste un ruolo chiave nel miglioramento della mortalità cardiovascolare. Da qui la necessità di un farmaco in grado di ridurre la FC evitando i tipici effetti collaterali di beta-bloccante e Ca-antagonista. Ivabradina, inibitore specifico della corrente If nel nodo seno atriale, è il primo farmaco in grado di ridurre la FC senza influenzare l'attività di altri canali nel sistema cardiocircolatorio e, contrariamente ai beta-bloccanti, senza modificare la contrattilità e il rilassamento del miocardio o la conduzione intracardiaca, anche nei pazienti con funzione sistolica compromessa. Lo studio SHIFT ha dimostrato l'efficacia di ivabradina nel trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA da II a IV, disfunzione sistolica e ritmo sinusale, riducendo la morte cardiovascolare e le ospedalizzazioni del 18% (endpoint primario) e le ospedalizzazioni per scompenso del 26%. Tali evidenze hanno determinato la modifica delle linee guida della Società Europea di Cardiologia, che raccomandano il trattamento con classe di evidenza IIa livello B. Gli studi SHIFT ecocardiografico e SHIFT PRO hanno dimostrato come ivabradina determini un effetto positivo sul rimodellamento del ventricolo sinistro, e sulla qualità della vita con l'aumento del punteggio clinico (*Clinical Summary Score*), riguardante perlopiù i sintomi clinici, e quello del punteggio globale (*Overall Summary Score*), comprendente gli aspetti clinici e sociali, fino a due volte superiore nel gruppo di pazienti che hanno ricevuto ivabradina. Nello studio Carviva, ivabradina, da sola o in combinazione con carvedilolo, risulta essere più efficace del solo carvedilolo nel migliorare la tolleranza all'esercizio e la qualità di vita dei pazienti con scompenso cardiaco. Infine, si propone un algoritmo per l'implementazione ottimale della terapia, secondo le recenti linee guida, nei pazienti con scompenso cardiaco.

Parole chiave scompenso cardiaco, linee guida, beta-bloccanti, ivabradina

L'epidemia scompenso cardiaco

Si calcola che nel mondo ci siano circa 23 milioni di pazienti con scompenso cardiaco ¹, la cui incidenza aumenta con l'età (prevalenza di 47/1000 nei soggetti di più di 70 anni), con un incremento del 33% dei casi negli anni tra il 2000 e il 2007, essenzialmente dovuto a un aumento dell'età media e alla maggior sopravvivenza agli eventi acuti. Lo scompenso cardiaco cronico in Europa ² affligge circa 6,5 milioni di pazienti (dal 2 al 3% dell'intera popolazione) e rappresenta una delle prime cause di disabilità e di costi sociali. **L'insufficienza cardiaca cronica è responsabile del 5% di tutte le ospedalizzazioni, si trova nel 10% di tutti gli ospedalizzati, è responsabile della reospedalizzazione nel 40% dei pazienti ³, con conseguenti alti costi sanitari.** È la prima causa di ospedalizzazione nel nostro Paese (dopo il parto naturale), con circa 250 mila ricoveri all'anno. In Italia, la spesa totale per lo scompenso cardiaco assorbe l'1,4% della spesa sanitaria nazionale. Il costo di ricovero medio per scompenso cardiaco in Italia è di 3.236 Euro, e un paziente può necessitare fino a 3 ospedalizzazioni l'anno, con una media di 9 giorni di degenza/ricovero ⁴. Per rendere l'idea dell'enormità del problema, **basti pensare che lo scompenso cardiaco cronico è causa del doppio delle morti rispetto al tumore della mammella e della vescica, causa più morti del tumore della prostata e all'incirca lo stesso numero di morti del tumore del colon ⁴.**

Terapia: il mondo reale

Nonostante negli ultimi anni le terapie farmacologiche e l'uso di devices (defibrillatori impiantabili, resincronizzazione cardiaca) abbiano migliorato gli esiti della patologia, la prognosi di tale patologia è ancora severa.

In realtà gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone e i beta-bloccanti abbiano dimostrato una riduzione della mortalità negli studi clinici, tale terapia nella pratica quotidiana spesso non viene assunta alle dosi ottimali, soprattutto per la difficoltà che incontriamo giornalmente nella titolazione dei farmaci nel mondo reale. Meno di un terzo dei pazienti assume una dose ottimale di beta-bloccante, solo il 50% di questi arriva a una titolazione pari a metà della dose consigliata e la restante parte o assume dosi insufficienti di beta-bloccante o non le assume affatto, a causa dell'insorgere di effetti collaterali quali stanchezza, facile affaticabilità e ipotensione marcata ⁵, soprattutto quando alte dosi di diuretici sono necessarie per mantenere l'equilibrio emodinamico. Una survey ha dimostrato che per i 3 trattamenti, carvedilolo-bisoprololo-metoprololo, solo nel 37, 21 e 21% rispettivamente dei pazienti, si raggiungeva la dose target di farmaco consigliata nelle linee guida ⁵. La **Tabella 1** riporta i dosaggi farmacologici raggiunti nello studio ESC HF PilotSurvey, confrontandoli con la dose target raccomandata.

Il trattamento farmacologico standard dello scompenso cardiaco prevedeva, sino a pochi mesi or-

sono (maggio 2012), l'uso di diuretici e di antagonisti del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) di beta-bloccanti, antagonisti del sistema mineralocorticoide, bloccanti dei recettori ATII (se intolleranti agli ACE-inibitori), digitale nei pazienti con fibrillazione atriale. In particolare gli ACE-inibitori e i beta-bloccanti hanno mostrato di migliorare la sopravvivenza ^{6,7}.

Come dimostrato, da numerosi studi di coorte prospettici, da studi clinici randomizzati e da metanalisi, **la riduzione della frequenza cardiaca (FC) riveste un ruolo chiave nel miglioramento della mortalità cardiovascolare ⁸.** Da qui la necessità di un farmaco in grado di ridurre la FC evitando i tipici effetti collaterali di beta-bloccante e Ca-antagonista.

Lo studio SHIFT

Ivabradina, inibitore specifico della corrente I_f nel nodo seno atriale, è il primo farmaco in grado di ridurre la FC senza influenzare l'attività di altri canali nel sistema cardiocircolatorio e, contrariamente ai beta-bloccanti, senza modificare la contrattilità e il rilasciamento del miocardio, la conduzione intracardiaca, anche nei pazienti con funzione sistolica compromessa ⁹. Ivabradina è stata inizialmente proposta per il trattamento di pazienti affetti da coronaropatia, in ritmo sinusale, in associazione ai beta-bloccanti laddove non adeguatamente controllati in termini di FC o sintomatologia ¹⁰. Ulteriori studi hanno tuttavia dimostrato che nei pazienti con angina cronica stabile, ivabradina ha

Tabella 1. Dosaggi farmacologici raggiunti confrontati con quelli target nel registro ESC HF Pilot Study ⁵.

	Pazienti (%)	Dosaggio (mg/die), mediano (IQR)	Pazienti a dose target (%)
Quantità e dose ACE-i (n = 2078 pazienti)			
Ramipril	50,1	5 (3,75-10)	38,2 (dose target 10 mg/die)
Enalapril	27,8	10 (10-20)	46,2 (dose target 20 mg/die)
Altri ACE-i	22,1		
Quantità e dose ARBs (n = 864 pazienti)			
Candesartan	34,7	16 (8-32)	28,0 (dose target 32 mg/die)
Losartan	26,4	50 (25-50)	19,7 (dose target 100 mg/die)
Valsartan	25,7	160 (80-160)	16,7 (dose target 320 mg/die)
Altri ARBs	13,2		
Quantità e dose beta-bloccanti (n = 2774 pazienti)			
Carvedilol	42,8	25 (12,5-50)	37,3 (dose target 50 mg/die)
Bisoprolol	32,3	5 (2,5-7,5)	20,7 (dose target 10 mg/die)
Metoprolol	18,9	100 (50-150)	21,4 (dose target 200 mg/die)
Altri beta-bloccanti	6,0		
Quantità e dose antagonisti dell'aldosterone (n = 1396 pazienti)			
Spironolactone	59,7	25 (25-25)	22,2 (dose target 50 mg/die)
Canrenone	27,3	50 (25-50)	61,3 (dose target 50 mg/die)
Eplerenone	10,5	25 (25-50)	32,7 (dose target 50 mg/die)
Altri antagonisti dell'aldosterone	2,5		
IQR: inter-quartile range; ACE-i: angiotensin-converting enzyme-inhibitor; ARBs: angiotensin II receptor blockers.			

un'efficacia sinergica a quella dei beta-bloccanti. Infatti, ivabradina presenta un'ottima efficacia e sicurezza in associazione con la terapia ottimale della cardiopatia ischemica, come dimostrato nello studio BEAUTIFUL (*Morbidity-Mortality Evaluation of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction*). Nella coronaropatia stabile con ventricolo sinistro disfunzionante si è dimostrata una riduzione significativa di ricoveri per infarto miocardico (-36%) e di necessità di rivascolarizzazione (-30%), a dimostrazione di un'ef-

ficace protezione di ivabradina contro gli eventi ischemici nei pazienti con FC > 70 bpm.

Più recentemente, **la dimostrazione clinica dell'efficacia dell'ivabradina nel trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA da II a IV, disfunzione sistolica e ritmo sinusale, ha portato all'approvazione di tale farmaco per il trattamento di questa patologia da parte dell'European Medicines Agency (EMA).**

Il parere positivo per l'impiego dell'ivabradina nel trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco cronico è stata consequenziale

alla divulgazione dei risultati di uno studio condotto sullo scompenso cardiaco cronico, lo studio SHIFT (*Systolic Heart Failure Treatment with If inhibitor Ivabradine Trial*)¹¹. Lo studio SHIFT ha arruolato 6.505 pazienti in 37 paesi, Italia compresa, di entrambi i sessi e con un'età di almeno 18 anni, affetti da scompenso cardiaco cronico stabile, da moderato a severo (classe NYHA 2-4), in terapia medica ottimale, con una frazione di eiezione del ventricolo sinistro ≤ 35%, una FC a riposo ≥ 70 bpm, in ritmo sinusale e con almeno un ricovero per scompenso cardiaco nei 12 mesi precedenti. I

principali criteri di esclusione dallo studio sono stati: recente infarto del miocardio (< 2 mesi), pacing ventricolare o atrio-ventricolare operativo per almeno il 40% della giornata, fibrillazione o flutter atriale, ipotensione sintomatica. I pazienti dovevano essere trattati in modo ottimale secondo le linee guida internazionali e in terapia stabile da almeno 4 settimane. L'endpoint primario di tipo composito era rappresentato da mortalità per cause cardiovascolari e ricovero per peggioramento dello scompenso cardiaco. Il primo di quelli secondari era costituito da mortalità per cause cardiovascolari o ricovero per peggioramento dello scompenso cardiaco in pazienti trattati con almeno il 50% della dose giornaliera standard di beta-bloccante al momento della randomizzazione. Altri endpoint secondari erano rappresentati da mortalità per tutte le cause, mortalità per qualunque causa cardiovascolare, ricovero per peggioramento dello scompenso cardiaco, ricovero per tutte le cause, ricovero per problemi cardiovascolari, mortalità per scompenso cardiaco e un composito di mortalità per cause cardiovascolari, ricovero per peggioramento dello scompenso cardiaco e ricovero per infarto del miocardio non fatale.

Dopo un periodo di run-in della durata di 14 giorni, durante il quale il farmaco in studio non è stato somministrato, sono stati randomizzati a ivabradina alla dose di 5 mg per due volte al giorno (n = 3.268) (titolata fino a un massimo di 7,5 mg/bid) oppure al placebo (n = 3.290). Il dosaggio dell'ivabradina veniva

aumentato o ridotto in relazione alla tollerabilità del farmaco e alla FC del singolo paziente.

Dei 6.505 pazienti arruolati 3.268 sono stati randomizzati a ricevere ivabradina e 3.290 placebo. La durata media del follow-up è stata di 22,9 mesi. Nel gruppo assegnato all'ivabradina l'utilizzo dei beta-bloccanti era pari all'89% (ma solo il 26% dei pazienti assumeva la dose target), l'utilizzo di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina/antagonisti recettoriali dell'angiotensina era del 91% e l'assunzione di antagonisti dell'aldosterone era pari al 61%. Le caratteristiche demografiche dei pazienti e della malattia al basale sono risultate ben bilanciate tra i due gruppi di trattamento: età media 60,4 anni (11% ≥ 75); 76% dei pazienti di sesso maschile e 89% di razza caucasica; battito cardiaco medio 79,9 bpm (DS 9,6) e frazione di eiezione ventricolare sinistra media 29,0%.

Il 24% dei pazienti del gruppo trattato con ivabradina e il 29% di quelli trattati con placebo hanno mostrato un evento dell'endpoint primario composito (HR 0,82; IC 95% 0,75-0,90; $p < 0,0001$). Tali effetti sono stati determinati principalmente dai ricoveri per peggioramento dello scompenso cardiaco (21% dei pazienti trattati con placebo rispetto al 16% con ivabradina; 0,74; 0,66-0,83; $p < 0,0001$) e dai decessi per scompenso cardiaco (5% dei pazienti trattati con placebo rispetto al 3% con ivabradina; 0,74; 0,58-0,94, $p = 0,014$).

La mortalità per tutte le cause non differiva significativamente tra i due gruppi di trattamento ($p = 0,092$), mentre i ricoveri per tutte le cause sono risultati significativamente ridotti nei pazienti trattati con ivabradina (0,89; 0,82-0,96; $p = 0,003$); non è stata rilevata alcuna differenza tra i due gruppi relativamente agli altri decessi causa-specifici.

Nel sottogruppo di pazienti con FC ≥ 75 bpm l'aggiunta di ivabradina alla terapia standard ha ridotto la mortalità totale (HR 0,83; IC 95%; 0,72-0,96; $p = 0,0109$) e la mortalità cardiovascolare (HR 0,83; IC 95%; 0,71-0,97; $p = 0,0166$) entrambe del 17% (Fig. 1).

Le interruzioni del trattamento si sono verificate nel 21% dei pazienti assegnati al gruppo con ivabradina e nel 19% dei pazienti trattati con placebo (1,14; 1,02-1,27; $p = 0,017$). Nel gruppo ivabradina si sono verificati eventi avversi meno gravi (3.388 eventi), rispetto al gruppo placebo (3.847; $p = 0,025$). Il 5% dei pazienti trattati con ivabradina ha manifestato bradicardia sintomatica rispetto all'1% dei pazienti trattati con placebo ($p < 0,0001$). Sono stati riportati effetti collaterali visivi (fosfeni) solo nel 3% dei pazienti trattati con ivabradina e nell'1% dei pazienti trattati con placebo ($p < 0,0001$).

Riassumendo i risultati del trial, possiamo affermare che in pazienti con scompenso cardiaco, dopo più di 10 anni di stasi in termini di risultati terapeutici positivi, ivabradina si è dimostrata un'arma efficace nel ridurre la mortalità permettendo

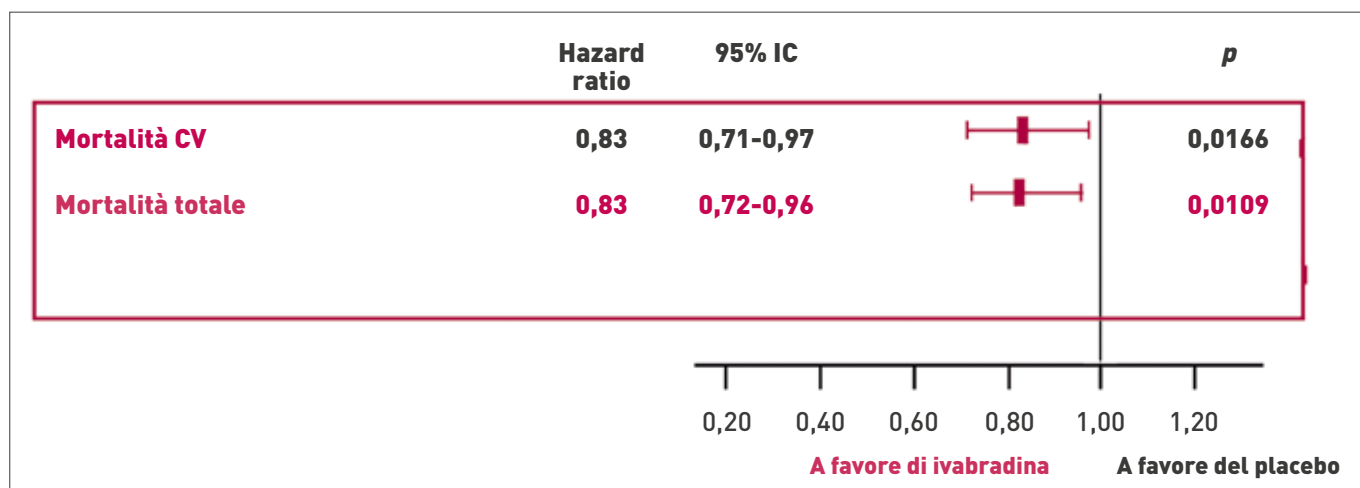


Figura 1
Efficacia di ivabradina sulla mortalità (in pazienti con FC \geq 75 bpm) ¹².

di raggiungere il più basso tasso di mortalità mai ottenuto prima nei soggetti con bassa frazione di eiezione e ritmo sinusale.

Nello studio SHIFT l'aggiunta di ivabradina alla terapia ottimale (89% dei pazienti in beta-bloccante, 56% con metà della dose ottimale, 26% a dose piena; 91% dei pazienti in terapia con ACE-inibitori o sartani; 61% con an-

tialdosteronico) ha dimostrato un beneficio del 18% sull'endpoint principale combinato di morte cardiovascolare e di ospedalizzazione per scompenso (Fig. 2). Altamente significativa è la differenza fra ivabradina e placebo sulla morte per scompenso: ivabradina riduce del 26% la mortalità per scompenso cardiaco. Ivabradina, inoltre, riduce del 26%

l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Nella pratica clinica è necessario trattare solo 26 pazienti in un anno per prevenire un endpoint primario e solo 27 per prevenire un'ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Da notare che **l'effetto dell'aggiunta di ivabradina alla terapia ottimale è estremamente precoce e sinergica (Fig. 3):** già dopo il ven-

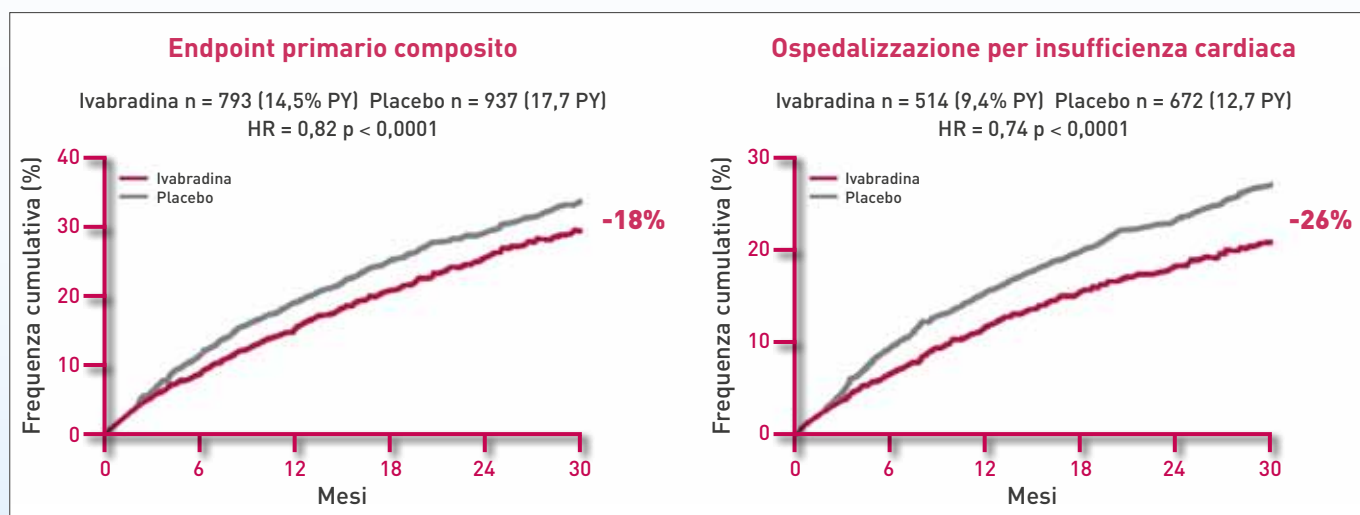


Figura 2
Curve Kaplan Meier per i differenti endpoint nello studio SHIFT ¹¹.

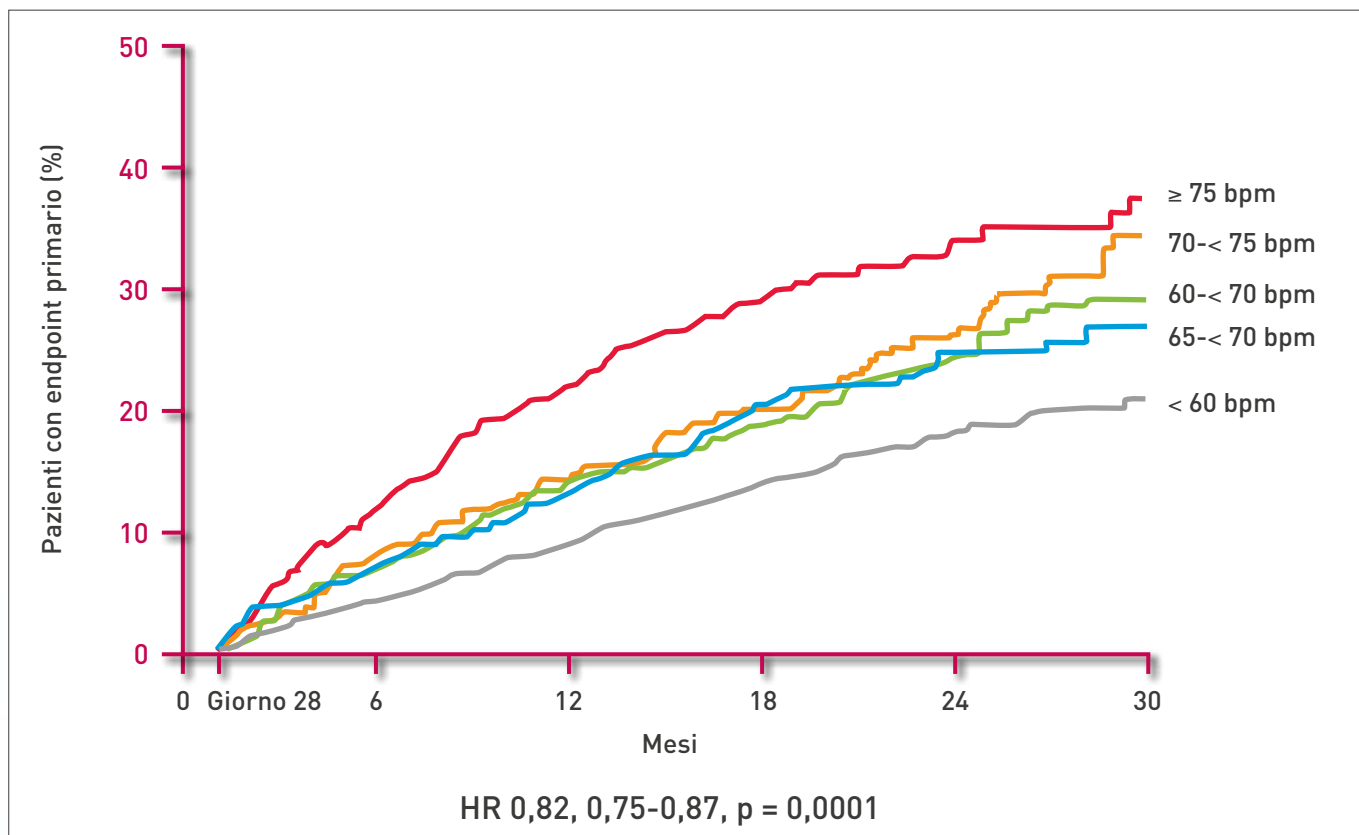


Figura 3

Endpoint primario in accordo con il valore di FC raggiunto al 28 giorno, nel gruppo ivabradina ¹³.

totesimo giorno di trattamento, i pazienti che ottengono una FC basale < 60 bpm hanno una miglior sopravvivenza per tutta la durata dello studio.

In una recente analisi dello studio SHIFT, ivabradina ha dimostrato non solo di ridurre del 25% la prima ospedalizzazione per peggioramento di scompenso, ma anche le successive (seconda e terza reospedalizzazione) rispettivamente del 34 e del 29%.

Alla luce dei dati e delle considerazioni sopra riportate le recenti linee guida europee (maggio 2012) sullo scompenso cardiaco hanno inserito la racco-

mandazione (livello B e Classe di evidenza IIa) di implementare la terapia con ivabradina in pazienti con diagnosi di scompenso cardiaco cronico, in ritmo sinusale che permangono in classe NYHA 2-4, con una FC ≥ 70 battiti/min, nonostante i trattamenti raccomandati alla dose massima tollerata.

Analisi critica dei risultati: il problema beta-bloccante

L'idea che la riduzione della FC ottenuta nei pazienti trattati con ivabradina + beta-bloccanti o con sola ivabradina (perché intolleranti al beta-bloccante), si potes-

se raggiungere con una titolazione più spinta del beta-bloccante oppure con l'uso della digitale, trova una risposta definitiva nella recente sottoanalisi dello studio SHIFT pubblicata su JACC nel 2012 ¹⁴, che ha analizzato l'effetto della terapia con ivabradina in quattro sottogruppi di pazienti: quelli che non assumevano beta-bloccanti, quelli che erano trattati con dosi di beta-bloccante al di sotto del 25%, tra il 25 e 50%, tra il 50 e 100% e quelli che raggiungevano il 100% della dose target raccomandata dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia. La ragione più frequente

per non aver dato il beta-bloccante o non averne raggiunto la dose target (nonostante il coordinamento dello studio lo richiedesse e obbligasse a creare un report ad hoc per giustificare il mancato incremento) è stata ancora una volta la presenza di BPCO, ipotensione, asma, instabilità dello scompenso, un eccesso di bradicardia, la facile faticabilità, la dispnea o la vertigine. Fattori indipendenti di non raggiungimento della dose target di beta-bloccante erano l'età avanzata, il concomitante uso di amiodarone, calcio-antagonista o digitale.

Anche la diversa demografia e quindi l'eterogeneità della popolazione concorrono a spiegare le differenze di trattamento con beta-bloccanti della popolazione SHIFT. Nelle popolazioni asiatiche, per esempio, dove esiste una maggior incidenza di BPCO circa 1/5 dei pazienti non assumeva beta-bloccanti, mentre la popolazione bianca arrivava circa al 10%. Così come negli Asiatici la percentuale massima di pazienti trattati con beta-bloccante era pari al 20% indipendentemente dal gruppo di osservazione, mentre nella popolazione bianca la percentuale era del 76,5%.

Nei pazienti che non potevano assumere i beta-bloccanti o nei due sottogruppi nei quali la dose target era inferiore al 50% si è avuta una riduzione statisticamente significativa dell'endpoint primario e secondario (peggioramento dello scompenso con necessità di ricovero) nei pazienti trattati con ivabradina vs. placebo (rispet-

tivamente $p = 0,012$, $p = 0,007$, $p = 0,029$ per l'endpoint primario e $p = 0,003$, $p = 0,005$ e $p = 0,009$ per quello secondario), anche se in quei pazienti che assumevano un dosaggio più elevato di beta-bloccante (> 50% dose target) si è evidenziato solo un trend di minor efficacia (dato non statisticamente significativo) dell'implementazione della terapia con ivabradina all'aumentare della dose di beta-bloccante.

Riassumendo, **la sottoanalisi ha dimostrato che l'effetto dell'aggiunta di ivabradina sull'endpoint primario dello studio SHIFT, nel follow-up di 3 anni, non è correlato al dosaggio del beta-bloccante raggiunto al momento dell'arruolamento, essendo al contrario decisiva la riduzione della FC sotto i 70 battiti al minuto.** L'analisi delle differenze dell'endpoint raggiunte non mostra variazioni significative rispetto a tale diversità pre randomizzazione e permette di concludere che sono indipendenti dai dosaggi di beta-bloccante di partenza (P di eterogeneità = 0,35). In realtà i dosaggi delle terapie consigliate dalle linee guida Europee del 2008 per lo scompenso cardiaco sono basate su studi in cui l'ottimizzazione terapeutica con ACE-inibitori o antagonisti aldosteronici era decisamente meno aggressiva rispetto a quella proposta nella popolazione di SHIFT, così come diversa è quella dei beta-bloccanti. Un elemento per tutti: i valori pressori rispettivamente sistolici e diastolici pre randomizzazione

dei pazienti SHIFT erano di $121,5 \pm 16$ mmHg e $75,6 \pm 9,5$ mmHg, configurando chiaramente una precisa attenzione all'uso degli altri trattamenti raccomandati. Una riflessione attenta merita infine l'età media dei pazienti nello studio che è risultata essere relativamente più vicina al mondo reale ($60,3 \pm 11,4$), motivo ulteriore per il ridotto dosaggio medio dei beta-bloccanti usati nella popolazione dello studio.

I sottostudi SHIFT

Lo studio SHIFT ecocardiografico¹⁵ ha dimostrato come ivabradina determini un effetto positivo sul rimodellamento del ventricolo sinistro. In particolare i pazienti trattati con ivabradina hanno mostrato una riduzione dell'indice telediastolico del ventricolo sinistro ($-7,0 + 16,3$ vs. $-0,9 + 17,1$ mL/m², $p < 0,001$), così come un incremento della frazione di eiezione ($2,4 + 7,7\%$) rispetto a quelli nel gruppo placebo. In altre parole otto mesi di trattamento con ivabradina riducono i diametri del ventricolo sinistro e migliorano la frazione di eiezione, entrambi predittori di mortalità, in pazienti con scompenso cardiaco.

Lo studio SHIFT sulla qualità della vita¹⁶ ha coinvolto 1.944 pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica e provenienti da 24 paesi. La qualità della vita è stata oggetto di valutazione per due anni tramite l'utilizzo del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ), un sistema di valutazione convalidato e specifico per la

malattia, in grado di valutare la capacità funzionale e la qualità della vita dei pazienti. Il KCCQ è un questionario autogestito che quantifica i vari aspetti della vita quotidiana come le limitazioni fisiche, i sintomi, l'autonomia quotidiana e la vita sociale nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica. In un'analisi specifica, da cui sono stati esclusi i pazienti deceduti, l'aumento del punteggio clinico (*Clinical Summary Score, CSS*), riguardante perlopiù i sintomi clinici, e del punteggio Globale (*Overall Summary Score, OSS*), comprendente gli aspetti clinici e sociali, è risultato fino a due volte superiore nel gruppo di pazienti che hanno ricevuto ivabradina. **Il fatto che ivabradina determini, oltre a un effetto positivo sulla prognosi della malattia, un miglioramento della qualità della vita in soggetti affetti da scompenso cardiaco cronico rappresenta un'ulteriore novità**, visto che i farmaci attualmente utilizzati per il trattamento dell'insufficienza cardiaca, quali i beta-bloccanti ad esempio, non la influenzano o non la migliorano affatto e al contrario di altri come i diuretici che migliorano la qualità della vita ma non hanno dimostrato effetti positivi sulla sopravvivenza.

Lo studio CARVIVA

Un altro punto a favore dell'utilizzo di ivabradina nei pazienti con scompenso cardiaco è rappresentato dai risultati dello studio Carviva¹⁷ che ha dimostrato come ivabradina, da sola o in combinazione con carvedilolo, risulti essere più

efficace del solo carvedilolo (al dosaggio massimo) nel migliorare la tolleranza all'esercizio e la qualità di vita dei pazienti con scompenso cardiaco. Lo scopo dello studio, randomizzato, prospettico, cieco per endpoint (PROBE), è stato quello di valutare l'effetto della riduzione della FC ottenuta con i due farmaci, singolarmente e in associazione, in pazienti in trattamento con dosi massimali di ACE-inibitori. Dopo una fase di adattamento, i soggetti sono stati suddivisi in 3 gruppi di trattamento: carvedilolo, fino a 25 mg/bid (n = 38); ivabradina, fino a 7,5 mg/bid (n = 41); carvedilolo/ivabradina, fino a 12,5/5 mg bid (n = 42). La dose massima di trattamento nel corso dello studio è stata più frequentemente tollerata nei

soggetti in terapia con ivabradina (36/41) rispetto a quelli del gruppo carvedilolo (18/38) o in terapia di combinazione (32/42). La FC è apparsa ridotta in tutti e 3 i gruppi, ma in misura maggiore con la combinazione di farmaci. I pazienti trattati con la sola ivabradina e quelli in associazione hanno mostrato una maggiore percentuale di miglioramento di almeno una classe NYHA. **Il test del cammino in 6 minuti e la durata del test da sforzo cardiopolmonare sono migliorati significativamente nei pazienti in terapia con ivabradina o con l'associazione, così come il consumo di ossigeno al picco, mentre non si sono rilevati cambiamenti di questi parametri nel gruppo carvedilolo** ($+3,8 \pm 2,0$, $+2,3 \pm 1,7$ e $-0,6 \pm 1,2$ mL/kg/min,

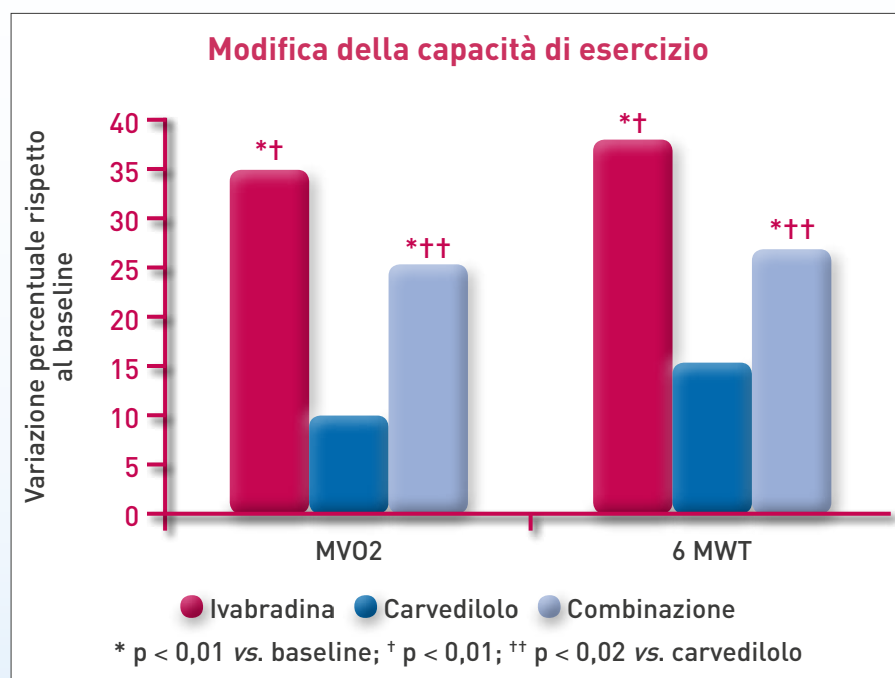


Figura 4 Modificazioni del massimo consumo di ossigeno (MV02) e test dei sei minuti (6 MWT) nei pazienti in terapia con ivabradina, carvedilolo e la loro associazione¹⁷.

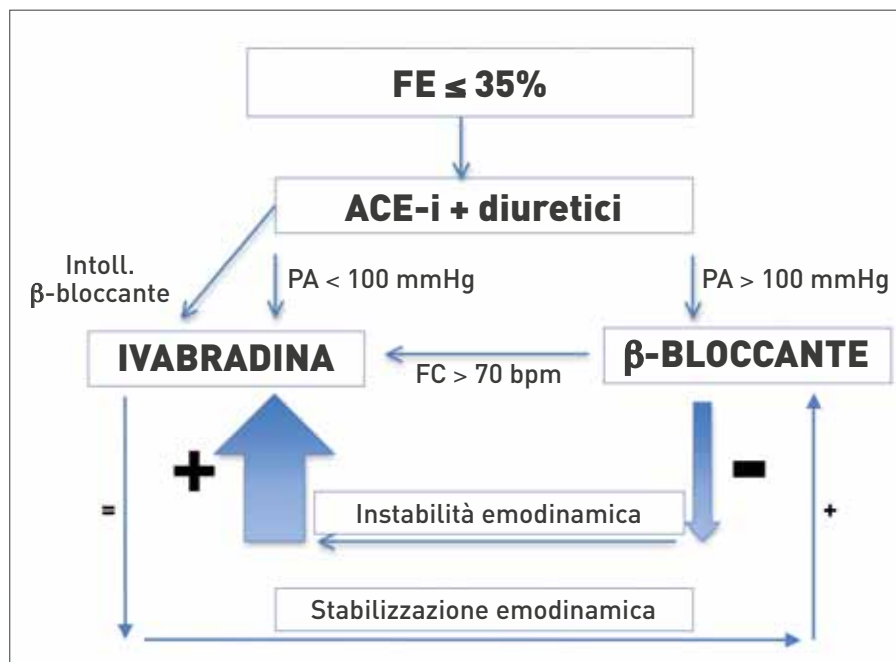


Figura 5

Proposta di algoritmo per l'implementazione della terapia ottimale in pazienti con SCC secondo le ultime linee guida ESC.

rispettivamente; $p < 0,01$ per ivabradina e $p < 0,03$ per la combinazione verso carvedilolo (rispettivamente) (Fig. 4). Anche l'indice di affaticamento muscolare (grado di affaticabilità della muscolatura scheletrica volontaria periferica) si è ridotto significativamente nei gruppi ivabradina o associazione. Infine, i nostri dati hanno confermato che i pazienti in trattamento con ivabradina o con l'associazione mostrano una migliore qualità di vita rispetto ai soggetti in terapia con carvedilolo a dose massima, nei quali non si evidenziava alcun cambiamento.

Considerazioni finali

Sulla base delle informazioni e indicazioni fornite dagli enti regolatori e dell'inclusione nelle recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia di nuovi trattamenti per lo scompenso cardiaco è possibile disegnare una flow-chart di trattamento che è riportata in Figura 5.

Partendo dagli stessi presupposti è altrettanto possibile valutare quale sia la popolazione di pazienti che possa beneficiare del trattamento con ivabradina. Le linee guida di trattamento dello scompenso cardiaco con disfunzione ventricolare sinistra prevedono l'utilizzo di ACE-

inibitori e diuretici come prima linea. Dopo piena implementazione della terapia con ACE-inibitori e diuretici, possiamo stimare, sulla base di dati della letteratura consolidati, che un 25% di pazienti, essendo in fibrillazione atriale non ha indicazione al trattamento con ivabradina. Allo stesso modo è ragionevole supporre che:

- un 25% di pazienti abbia valori pressori che non permettano di iniziare una terapia con beta-bloccanti;
- un altro 25% di pazienti mostri valori pressori sistolici < 120 mmHg, in cui, grazie alle evidenze sopra riportate, sarebbe preferibile l'implementazione contemporanea di beta-bloccanti e ivabradina;
- un ulteriore 25% di pazienti in cui non vi è alcuna controindicazione all'implementazione della terapia con beta-bloccanti. Tuttavia, in questa ultima categoria di pazienti almeno il 50% non otterrà una riduzione adeguata della FC con il solo beta-bloccante (dati dei registri IMPACT RECO III, HF Outcome, ESC pilot HF) e quindi beneficeranno dell'aggiunta di ivabradina. **Si stima quindi che la terapia con ivabradina possa essere implementata nel 60-65% di tutti i pazienti con scompenso cardiaco e disfunzione ventricolare sinistra.**

Key message

↳ La riduzione della frequenza cardiaca (FC) riveste un ruolo chiave nel miglioramento della mortalità cardiovascolare

↳ Ivabradina è il primo farmaco in grado di ridurre la FC senza influenzare contrattilità

e rilasciamento miocardico e pressione arteriosa

↳ Lo studio SHIFT ha dimostrato nei pazienti trattati con ivabradina una riduzione di mortalità e di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco

comprese quelle ricorrenti

↳ In associazione ai beta-bloccanti l'ivabradina costituisce una scelta terapeutica razionale e sinergica per il miglioramento della prognosi e della qualità di vita dei pazienti scompensati

Bibliografia

¹ Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association*. *Circulation* 2010;121:e46-215.

² Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. *The epidemiology of heart failure*. *Eur Heart J* 1997;18:208-25.

³ Cowie MR, Fox KF, Wood DA, et al. *Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study*. *Eur Heart J* 2002;23:877-85.

⁴ *Rapporto annuale sullo stato di salute del paese*. Ministero della Salute 2010.

⁵ Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al.; Heart Failure Association of ESC (HFA). *EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot)*. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1076-84.

⁶ *Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)*. *CONSENSUS Trial Study Group*. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.

⁷ Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. *The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients*

with chronic heart failure. *U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group*. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.

⁸ 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.

⁹ Di Francesco D, Camm JA. *Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease*. *Drugs* 2004;64:1757-65.

¹⁰ Fox K, Ford I, Steg PG, et al.; BEAUTIFUL Investigators. *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 Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al.; SHIFT Investigators. *Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study*. *Lancet* 2010;376:875-85.

¹² Böhm M, Borer J, Ford I, et al. *Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study*. *Clin Res Cardiol* 2012 May 11 [Epub ahead of print].

¹³ Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al.; SHIFT Investigators. *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.

¹⁴ Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al.; SHIFT Investigators. *Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study*. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1938-45.

¹⁵ 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.

¹⁶ Ekman I, Chassany O, Komajda M, et al. *Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study*. *Eur Heart J* 2011;32:2395-404.

¹⁷ Volterrani M, Cice G, Caminiti G, et al. *Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure [the CARVIVA HF trial]*. *Int J Cardiol* 2011;151:218-24.