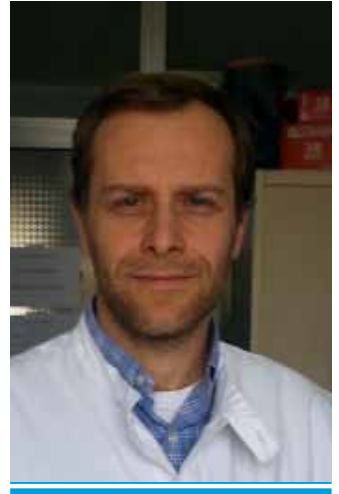


I benefici di Ivabradina nella cardiopatia ischemica: dai trial alla pratica clinica

ENRICO VIZZARDI

RICERCATORE CONFERMATO, DIPARTIMENTO DI SPECIALITÀ MEDICO-CHIRURGICHE, SCIENZE RADIOLOGICHE E SANITÀ PUBBLICA, UNIVERSITÀ DI BRESCIA



Riassunto Nonostante la diminuzione della mortalità complessiva per malattie cardiovascolari, da un lato per la ridotta incidenza delle coronaropatie e dall'altro per un migliorata sopravvivenza agli episodi acuti, la cardiopatia ischemica rimane la principale causa di morte nel mondo occidentale ed è uno dei problemi più rilevanti per la salute pubblica.

Nella gestione dei pazienti con angina stabile gli obiettivi del cardiologo sono la riduzione dei sintomi e il miglioramento della prognosi con riduzione degli eventi cardiovascolari acuti. Nei pazienti affetti da coronaropatia stabile, l'ivabradina è efficace nel migliorare la sintomatologia anginosa, la capacità d'esercizio, la prognosi "coronarica" ed è ben tollerata. Nei paragrafi successivi verranno descritti i principali trial clinici che hanno favorito l'introduzione dell'ivabradina nelle ultime Linee Guida Europee per il trattamento della CAD stabile.

Parole chiave Ivabradina, cardiopatia ischemica, angina stabile, disfunzione sistolica ventricolare sinistra

Corrispondenza Enrico Vizzardi, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Università di Brescia, Divisione di Cardiologia, p.le Spedali Civili 1, 25123 Brescia, E-mail: vizzardi@med.unibs.it

Epidemiologia della cardiopatia ischemica

Nonostante la diminuzione della mortalità complessiva per malattie cardiovascolari (CV), da un lato per la ridotta incidenza delle coronaropatie e dall'altro per una migliorata sopravvivenza agli episodi acuti, la cardiopatia ischemica rimane la principale causa di morte nel mondo occidentale ed è uno dei problemi più rilevanti per la salute pubblica.

L'espressione clinica più comune della cardiopatia ischemica cronica è costituita dall'"angina cronica stabile", condizione che identifica però un gruppo estremamente eterogeneo di pazienti, sia in termini sintomatologici sia prognostici.

I dati disponibili in letteratura indicano un'incidenza annuale di angina sintomatica nell'1% delle popolazioni occidentali di sesso maschile di età compresa tra 45-65 anni, con una più alta incidenza nelle donne di età inferiore ai 65 anni¹. È interessante notare come l'angina sia più frequente nelle donne di mezza età rispetto agli uomini, probabilmente a causa della maggiore prevalenza di malattia coronarica funzionale (angina microvascolare)².

La prevalenza della cardiopatia ischemica cronica nella popolazione è comunque in progressivo aumento per una serie di motivi, quali l'aumento dell'età media della popolazione, il declino della mortalità per eventi coronarici acuti, l'incremento di alcuni fattori di rischio, quali l'obesità e il miglioramento della diagnostica strumentale.

I dati riguardanti la prognosi, derivati da studi clinici, stimano tassi annui di mortalità tra l'1,2 e il 2,4%, con un'incidenza annuale di morte cardiaca tra lo 0,6 e l'1,4% e di infarto miocardico non-fatale tra lo 0,6% (RITA-2 trial)³ e il 2,7% (COURAGE trial)⁴. Queste stime sono coerenti con i dati dei registri osservazionali^{5,6}.

La valutazione prognostica è una parte importante della gestione dei pazienti con angina stabile. I fattori di rischio convenzionali per lo sviluppo di malattia coronarica, quali ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, sedentarietà, obesità, fumo e storia familiare, hanno un influsso negativo sulla prognosi nei pazienti con malattia conclamata, presumibilmente attraverso il loro effetto sulla progressione della malattia aterosclerotica. Inoltre, una frequenza cardiaca (FC) a riposo elevata è indicativa di una prognosi peggiore nei pazienti con sospetta o accertata coronaropatia, soprattutto in quelli con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra e insufficienza cardiaca, un maggior numero di vasi malati, stenosi coronariche prossimali, una maggiore gravità delle lesioni, area ischemica più estesa, ridotta capacità funzionale ed età avanzata. Un trattamento farmacologico appropriato può migliorare la prognosi di questi pazienti.

La terapia medica standard del paziente con cardiopatia ischemica stabile

Nella gestione dei pazienti con angina stabile gli obiettivi del car-

diologo sono la riduzione dei sintomi e il miglioramento della prognosi con riduzione degli eventi CV acuti. Questi due eventi sono modulati da meccanismi diversi. Infatti l'ischemia miocardica è in genere causata da aterosclerosi coronarica stabile avanzata con conseguente squilibrio tra apporto e domanda di ossigeno, mentre l'infarto miocardico o la morte improvvisa derivano generalmente dalla rottura di una placca instabile. Tali target terapeutici sono stati ripresi nuovamente nelle più recenti Linee Guida Europee della CAD stabile⁷.

I farmaci di prima scelta nel controllo della sintomatologia clinica rimangono i Beta-bloccanti e i Calcio-antagonisti non diidropiridinici (classe di raccomandazione Ia) e i Nitroderivati a breve durata d'azione (classe di raccomandazione Ib), vista la numerosità di trial clinici che hanno confermato la loro efficacia.

I più usati sono sicuramente i Beta-bloccanti, i quali contrastano l'ischemia riducendo il consumo miocardico di ossigeno sia a riposo sia sotto sforzo, in quanto riducono la contrattilità miocardica, la pressione arteriosa (PA) e, soprattutto, la FC. Tuttavia, a causa della scarsa tolleranza e delle controindicazioni in certe categorie di pazienti, si è reso necessario andare ad agire su nuovi target farmacologici, riportati nelle Linee Guide Europee come agenti di seconda linea (livello di raccomandazione IIa). In particolare l'lvabradina, andando a inibire selettivamente la corrente

“funny”, responsabile della depolarizzazione diastolica delle cellule del nodo seno atriale, riduce la FC senza alterare le proprietà contrattili e di rilasciamento del miocardio, la conduzione atrio-ventricolare e la PA sistemica (diversamente dai farmaci Beta-bloccanti e Calcio-antagonisti non diidropiridinici). Inoltre, mantiene inalterati i meccanismi fisiopatologici che modificano le resistenze coronariche in risposta all'aumento della richiesta miocardica di ossigeno in corso di stress fisico o psichico⁸.

Trial clinici sull'utilizzo di Ivabradina nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica

Il primo studio volto a valutare la tollerabilità e la sicurezza a breve e lungo termine del farmaco a diversi dosaggi (2,5, 5 o 10 mg BID) in una popolazione di pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica con ischemia inducibile e angina da sforzo, in aggiunta alla terapia usuale di allora (senza Beta-bloccanti), ha mostrato, dopo 2 settimane di trattamento, una riduzione significativa della FC, sia a riposo che al picco dell'esercizio, nel gruppo trattato con Ivabradina rispetto al placebo. Tale riduzione è stata inoltre associata a un significativo aumento del tempo di sottoslivellamento del tratto ST di 1 mm durante test da sforzo in modo dose-dipendente, con tendenza al miglioramento nel tempo di insorgenza dell'angina dopo 2 settimane. Durante il periodo di follow-up di un anno, l'Ivabradina ha dimostrato non

solo la sua efficacia, ma ha anche confermato l'assenza di tolleranza farmacologica⁹. I risultati del trial INITIATIVE, mettendo a confronto gli effetti di Atenololo e Ivabradina nei pazienti con angina stabile, hanno evidenziato come entrambe le dosi attualmente autorizzate di Ivabradina (10 mg/die e 15 mg/die), sono efficaci quanto Atenololo nell'aumento significativo della durata complessiva di esercizio, nella riduzione degli episodi di angina e nel consumo di Nitrati¹⁰. Analoghi sono stati i risultati in un trial che metteva a paragone l'uso di Ivabradina (5 mg bid titolati a 7,5 mg bid) e Amlodipina (10 mg/die)¹¹.

Nello studio ASSOCIATE sono stati valutati gli effetti dell'Ivabradina (10 e 15 mg/die) in associazione al Beta-bloccante (Atenololo 50 mg/die) vs. solo Beta-bloccante (Atenololo 50 mg/die) in pazienti con angina stabile. Anche in questo studio è stata dimostrata l'efficacia dell'aggiunta di Ivabradina al Beta-bloccante riguardo i tempi dell'esercizio, dell'insorgenza dei sintomi e del sottoslivellamento del tratto ST alla prova da sforzo. Tale associazione è stata ben tollerata¹². Questi risultati sono in linea con quelli del lavoro recentemente pubblicato da Amosova et al. che hanno mostrato un miglioramento della capacità di esercizio e della sintomatologia anginosa grazie a una migliore riserva cronotropa nei pazienti trattati con Ivabradina e basso dosaggio di Beta-bloccante (Bisoprololo 5 mg) rispetto a quelli trattati con Beta-bloccante ad

alto dosaggio (7,5 mg seguiti da 10 mg/die)¹³.

I risultati di tali studi potrebbero essere spiegati oltre che dalla riduzione della richiesta di ossigeno, anche dalla capacità dell'Ivabradina di migliorare il flusso, sia nelle coronarie epicardiche¹⁴, sia in quelle collaterali^{15,16}.

Come è stato già detto in precedenza, i pazienti affetti da malattia coronarica e disfunzione sistolica ventricolare sinistra sono a maggior rischio di eventi cardiaci e mortalità totale. Basandosi su questi presupposti è stato disegnato il trial BEAUTIFUL, uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, con la finalità di valutare la superiorità di Ivabradina rispetto al placebo nel ridurre gli eventi CV nei pazienti con malattia coronarica stabile e disfunzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione < 40%). Sebbene non ci sia stato un effetto significativo sull'endpoint primario composto di mortalità CV, ospedalizzazione per infarto miocardico o per scompenso cardiaco, nel sottogruppo di pazienti trattati con Ivabradina con FC \geq 70 bpm è stata dimostrata una riduzione significativa delle ospedalizzazioni per infarto miocardico fatale e non (-36%) e delle rivascolarizzazioni coronariche (-30%) (Fig. 1)¹⁷.

L'analisi nel sottogruppo di pazienti sintomatici per angina e FC \geq 60 bpm ha evidenziato un miglioramento dell'endpoint primario composto di mortalità CV e ricovero per scompenso cardiaco o infarto miocardico. In particolare, nei pazienti trattati con

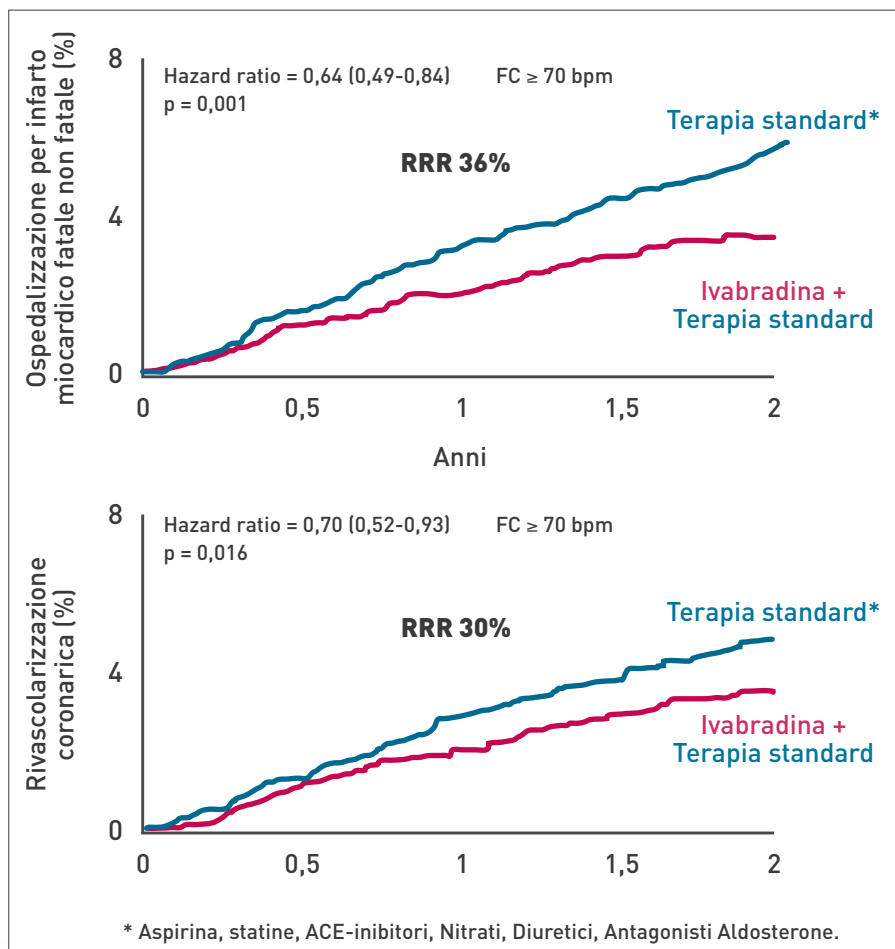


Figura 1
Risultati del trial BEAUTIFUL nel sottogruppo di pazienti con FC ≥ 70 bpm (da ¹⁷, mod.).

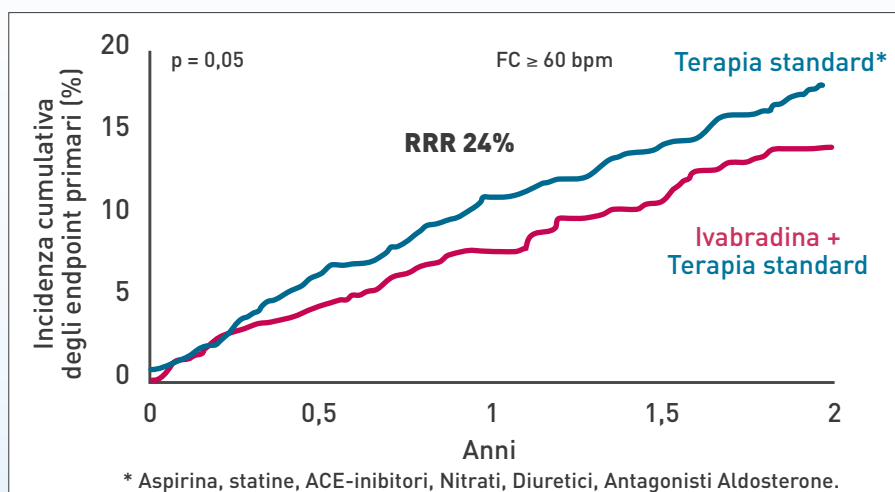


Figura 2
Risultati del trial BEAUTIFUL nel sottogruppo di pazienti con angina e FC ≥ 60 bpm sull'endpoint primario di mortalità CV e ospedalizzazione per scompenso cardiaco infarto miocardico (da ¹⁸, mod.).

Ivabradina si è ridotta l'ospedalizzazione per infarto miocardico (Figg. 2, 3) ¹⁸. Il beneficio dell'Ivabradina sugli endpoint coronarici può anche essere spiegato sulla base di alcuni studi sperimentali che hanno dimostrato un beneficio dell'Ivabradina sulla funzione endoteliale e sullo stress ossidativo, noti essere il *primum movens* della patologia coronarica e ischemica in generale ¹⁹⁻²¹. Il trial BEAUTIFUL è stato uno dei due studi sull'Ivabradina che ha mostrato una buona tolleranza del farmaco su un'ampia scala di pazienti, la maggior parte dei quali in trattamento con Beta-bloccante.

Nell'esperienza della pratica clinica, l'Ivabradina trova quindi utilizzo nei pazienti ischemici, ancora sintomatici nonostante la terapia standard. Riportiamo la nostra esperienza di utilizzo su un uomo di 74 anni, con storia di pregresso IMA inferiore trattato con PTCA + stent medicato sulla coronaria destra (CDX) media, FE conservata, iperteso e dislipidemico. All'ultima coronarografia (eseguita sei mesi prima dell'attuale valutazione per il persistere di angina), persistenza di buon risultato di pregressa PTCA con coronarosclosi residua su ramo primo marginale del 60% (ramo di piccolo calibro). Terapia domiciliare: Aspirina 100 mg, Rosuvastatina 10 mg, Bisoprololo 10 mg e Ramipril 2,5 mg. Giunge a valutazione ambulatoriale in seguito a recente test da sforzo, eseguito in altra sede, positivo per sintomi e segni ECG

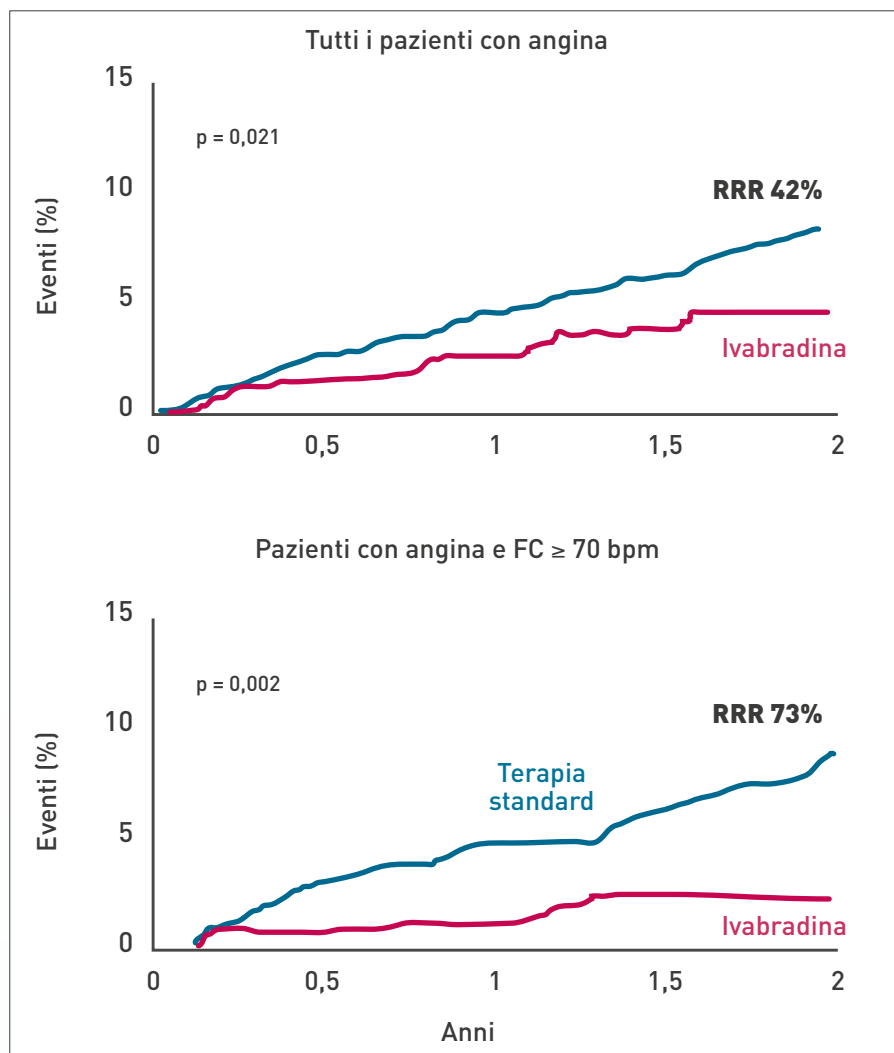


Figura 3
 Risultati del trial BEAUTIFUL nel sottogruppo di pazienti con angina limitante sul rischio di ospedalizzazione per infarto del miocardio (da ¹⁸, mod.).

grafici (sottoslivellamento del tratto ST in V5-V6 > 1 mm) al picco dell'esercizio (150 W per 2 min) (Fig. 4). Al controllo valori di pressione tendenzialmente bassi (PA 100/75 mmHg), FC 76 bpm, obiettività CV nei limiti della norma. Riferita angina per sforzi moderati (CCS 2-3). In considerazione del quadro coronarico noto, è stata introdotta terapia con Ivabradina 5 mg x 2/die, titolata poi nel mese

successivo fino al dosaggio massimo (7,5 mg x 2/die). Al controllo, dopo sei mesi di terapia, è stato notato un notevole miglioramento del grado di angina (CCS 1) con test da sforzo al carico di 150 W per 2 min (sottomassimale in terapia) pressoché negativo (Fig. 4).

Altra situazione clinica in cui Ivabradina trova applicazione pratica è quella di un paziente di 67

anni, che viene ricoverato per insorgenza di angina per sforzi moderati (da circa una settimana), affetto da insufficienza renale cronica (creatinina all'ingresso 2,6 mg/dL) e ipertensione arteriosa. Visto il quadro renale è stata posta indicazione, prima di eventuale studio coronarografico, a esecuzione di test da sforzo al cicloergometro risultato negativo per ischemia miocardica inducibile. Il paziente è stato quindi dimesso e iniziata terapia coronaroattiva con Nitrato, Aspirina e Statina, aggiunti ad Atenololo 100 mg (che il paziente assumeva già da tempo per l'ipertensione arteriosa con un buon controllo dei valori pressori). L'indagine scintigrafica da sforzo, eseguita ambulatorialmente, ha evidenziato una minima area di ipoperfusione reversibile in sede infero laterale e, in accordo con i colleghi emodinamisti, è stata posta indicazione a proseguire con la terapia coronaroattiva in atto (migliorato nel frattempo il grado di angina). Dopo l'aggiunta di Ivabradina 5 mg x 2/die, successivamente titolata a 7,5 mg x 2/die, il controllo scintigrafico dopo un anno ha dimostrato normoperfusione miocardica (Fig. 5). Il test è stato interrotto al carico di 90 W x 2 min con raggiungimento di una FC al picco di 135 bpm con una pressione arteriosa di 160/90 mmHg. Il paziente risultava asintomatico per angina.

Conclusioni

Dalla revisione della letteratura, si evince che nei pazienti affetti

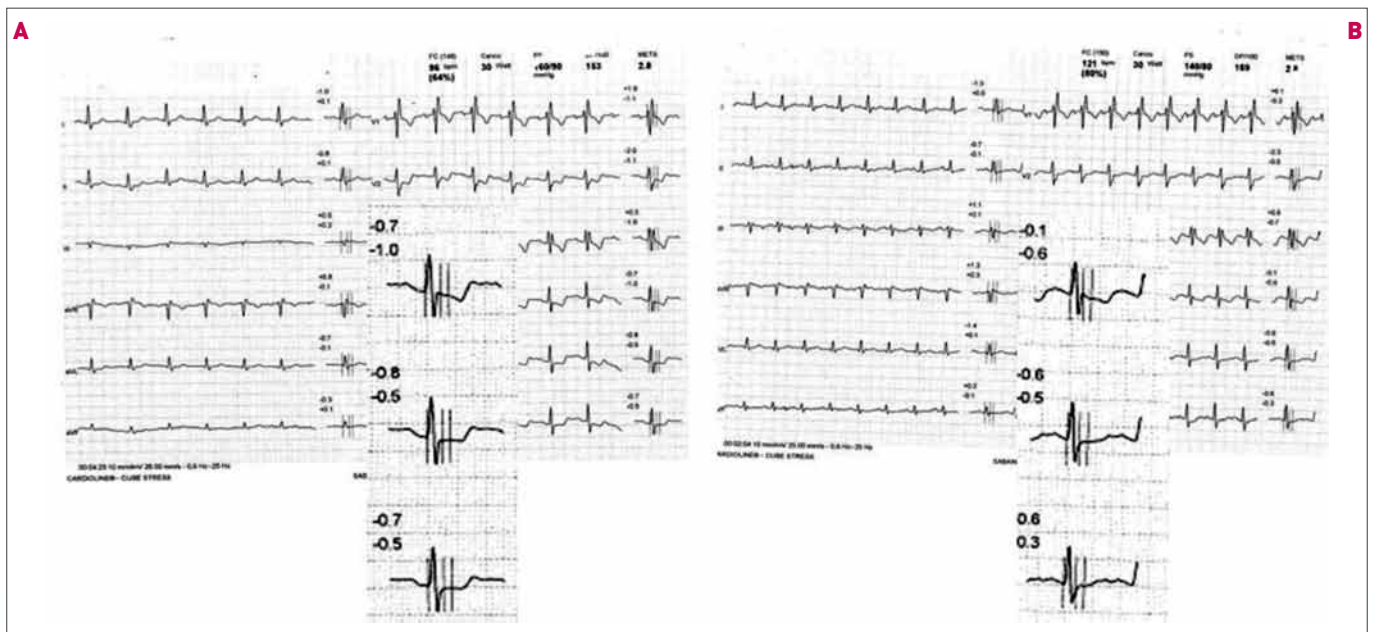


Figura 4
Test da sforzo al cicloergometro pre (A) e post (B) aggiunta della terapia con Ivabradina.

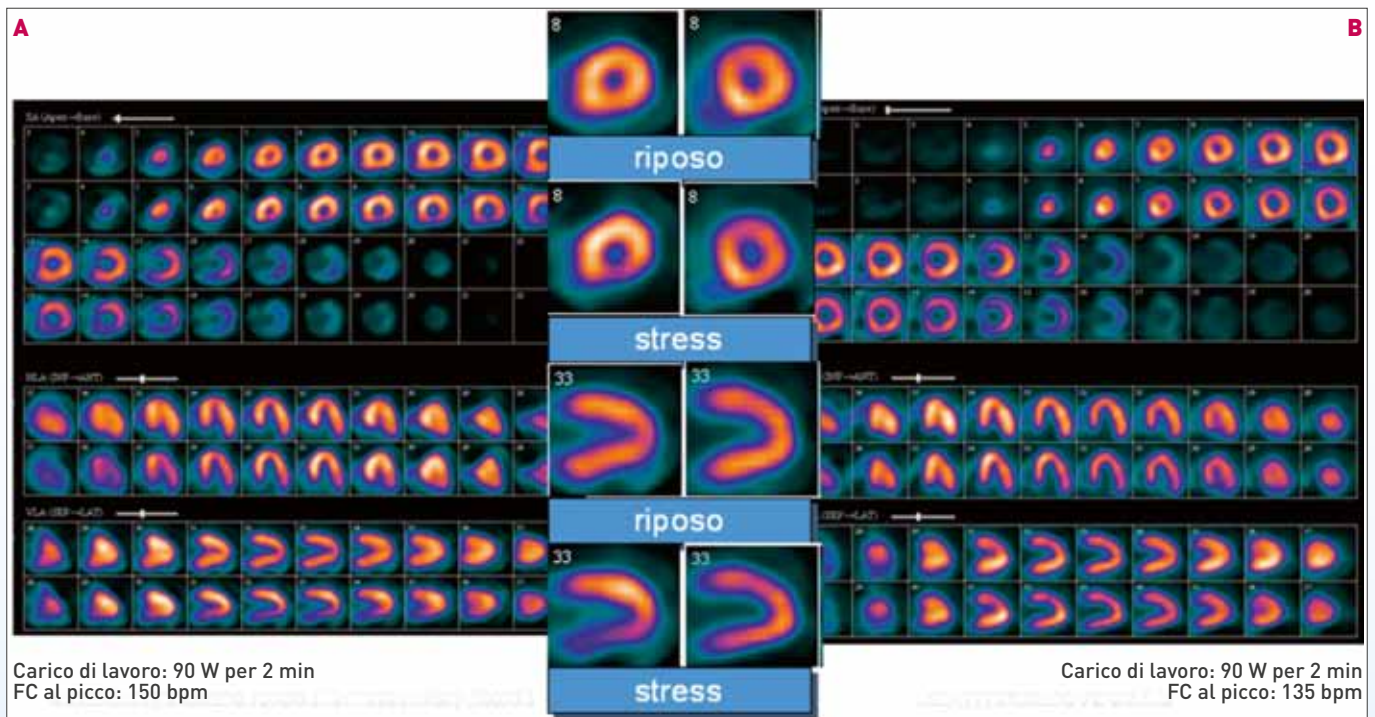


Figura 5
Scintigrafia miocardica da stress pre (A) e post (B) associazione con Ivabradina a distanza di un anno. Il controllo scintigrafico ha dimostrato normoperfusione miocardica dopo aggiunta di Ivabradina.

da coronaropatia stabile, l'ivabradina è efficace nel migliorare la sintomatologia anginosa, la capacità d'esercizio, la prognosi "coronarica" ed è ben tollerata,

come confermato dalla pratica clinica.

Come confermano le attuali linee guida ESC per il trattamento dei pazienti con CAD stabile, tali ef-

fetti possono essere riconducibili a una migliore perfusione miocardica e al miglioramento della funzione endoteliale.

Messaggi chiave

- ➔ L'angina stabile è una patologia a volte debilitante per i pazienti.
- ➔ Ivabradina è un farmaco efficace e sicuro per il miglioramento della sintomatologia nei pazienti con angina cronica stabile.
- ➔ La sua efficacia prognostica per i pazienti affetti da disfunzione sistolica ventricolare sinistra è stata dimostrata soprattutto per il miglioramento degli outcome coronarici.

Bibliografia

- 1 National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases*. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute 2012.
- 2 Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, et al. *Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study*. Am Heart J 2001;141:735-41.
- 3 Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. *Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy*. J Am Coll Cardiol 2003;42:1161-70.
- 4 Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. *Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease*. N Eng J Med 2007;356:1503-16.
- 5 Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, et al. *Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry*. Eur Heart J 2012;33:2831-40.
- 6 Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, et al. *Predicting prognosis in stable angina: results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study*. BMJ 2006;332:262-7.
- 7 Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J 2013;34:2949-3003.

- 8 Vizzardi E, Bonadei I, D'Aloia A, et al. *The importance of reducing heart rate in cardiovascular diseases: effects of Ivabradine*. Minerva Med 2011;102:373-9.
- 9 Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al. *Anti-anginal and anti-ischemic effects of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blinded, multicentered, placebo-controlled trial*. Circulation 2003;107:817-23.
- 10 Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al., INITIATIVE Investigators. *Efficacy of ivabradine, a new selective If(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina*. Eur Heart J 2005;26:2529-36.
- 11 Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, et al. *Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomized, double-blind, multicentre, noninferiority trial*. Drugs 2007;67:393-405.
- 12 Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. *Associate study investigators. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta blockers therapy: a 4 month, randomized, placebo-controlled trial*. Eur Heart J 2009;30:540-8.
- 13 Amosova E, Andrejev E, Zaderey I, et al. *Efficacy of ivabradine in combination with beta-blocker versus uptitration of beta-blocker in patients with stable angina*. Cardiovasc Drugs Ther 2011;25:531-7.
- 14 Skalidis EI, Hamilos MI, Chlouverakis G, et al. *Ivabradine improves coronary flow reserve in patients with stable coronary artery disease*. Atherosclerosis 2011;215:160-5.
- 15 Gloekler S, Traupe T, Stoller M, et al. *The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral*

- function in patients with chronic stable coronary artery disease*. Heart 2014;100:160-6.
- 16 Schirmer SH, Degen A, Baumhäkel M, et al. *Heart-rate reduction by If-channel inhibition with ivabradine restores collateral artery growth in hypercholesterolemic atherosclerosis*. Eur Heart J 2012;33:1223-31.
- 17 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.
- 18 Fox K, Ford I, Steg PG, et al.; BEAUTIFUL Investigators. *Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial*. Eur Heart J 2009;30:2337-45.
- 19 Custodis F, Baumhäkel M, Schlimmer N, et al. *Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice*. Circulation 2008;117:2377-87.
- 20 Baumhäkel M, Custodis F, Schlimmer N, et al. *Heart rate reduction with ivabradine improves erectile dysfunction in parallel to decrease in atherosclerotic plaque load in ApoE-knockout mice*. Atherosclerosis 2010;212:55-62.
- 21 Kröller-Schön S, Schulz E, Wenzel P, et al. *Differential effects of heart rate reduction with ivabradine in two models of endothelial dysfunction and oxidative stress*. Basic Res Cardiol 2011;106:1147-58.