

# I benefici di Ivabradina nello scompenso cardiaco: dai trial alla pratica clinica

**Riassunto** L'incidenza e la prevalenza di scompenso cardiaco sono in costante aumento e rappresentano un problema fondamentale per le ripetute ospedalizzazioni dei pazienti e per i costi sanitari che ne conseguono. Nelle ultime Linee Guida Europee è stata sottolineata l'importanza dell'ottimizzazione terapeutica nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico per migliorare la prognosi e ridurre le riospedalizzazioni di tali pazienti. Ciò è stato ulteriormente confermato dai risultati del trial SHIFT, volto a stabilire l'efficacia di Ivabradina in aggiunta alla terapia ottimizzata per lo scompenso cardiaco cronico. Nelle pagine successive verranno descritti i risultati clinici di Ivabradina in tali pazienti.

**Parole chiave** scompenso cardiaco, Ivabradina, SHIFT, SHIFT-ECHO, mortalità, ospedalizzazioni, rimodellamento ventricolare, Beta-bloccanti, comorbidità

## Introduzione

Negli ultimi anni è stato evidenziato un marcato incremento della prevalenza di scompenso cardiaco nella popolazione. I dati di un recente studio hanno evidenziato una prevalenza di patologia del 2,2%, con un range che va dallo 0,7% nelle persone di età compresa tra 45 e 54 anni all'8,4% per quelle dai 75 anni in su<sup>1</sup>, mentre l'incidenza è aumentata da 2,5/1.000 anni-persona (nella fascia di età 55-64 anni) a

44/1.000 anni-persona (nella fascia di età dagli 85 anni in su). Prima del 1990, data che segna l'inizio dell'era dei trattamenti moderni, il 60-70% dei pazienti moriva entro 5 anni dalla diagnosi ed erano frequenti e ricorrenti le ospedalizzazioni per riacutizzazione di scompenso cardiaco.

L'introduzione in terapia di ACE-inibitori e Beta-bloccanti, nonché l'indicazione a impianto di defibrillatore nei quadri più severi della patologia, ha migliorato gli

endpoint di mortalità cardiovascolare e riospedalizzazione per scompenso cardiaco, con una relativa riduzione dei ricoveri del 30-50% e una leggera diminuzione della mortalità negli ultimi anni<sup>2-4</sup>. Nonostante tali progressi la prognosi della malattia è rimasta particolarmente severa.

La presenza di comorbidità, quali insufficienza renale cronica, diabete mellito e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), oltre a peggiorare ulteriormente

la prognosi di questi pazienti, non permette di raggiungere i dosaggi target ottimali della terapia per lo scompenso cardiaco, dettata dalle ultime Linee Guida Europee. Prendendo per esempio in considerazione i Beta-bloccanti, meno di un terzo dei pazienti attualmente ne assume una dose ottimale: di questi, solo il 50% arriva a una titolazione pari alla metà della dose consigliata, mentre la restante parte ne assume dosi insufficienti o non ne assume affatto a causa di comorbidità, come asma bronchiale, arteriopatia obliterante degli arti inferiori o ipotensione arteriosa. Attualmente, i risultati di grandi trial multicentrici hanno contribuito in modo eclatante a migliorare ulteriormente la terapia dello scompenso cardiaco, come indicato nelle ultime Linee Guida

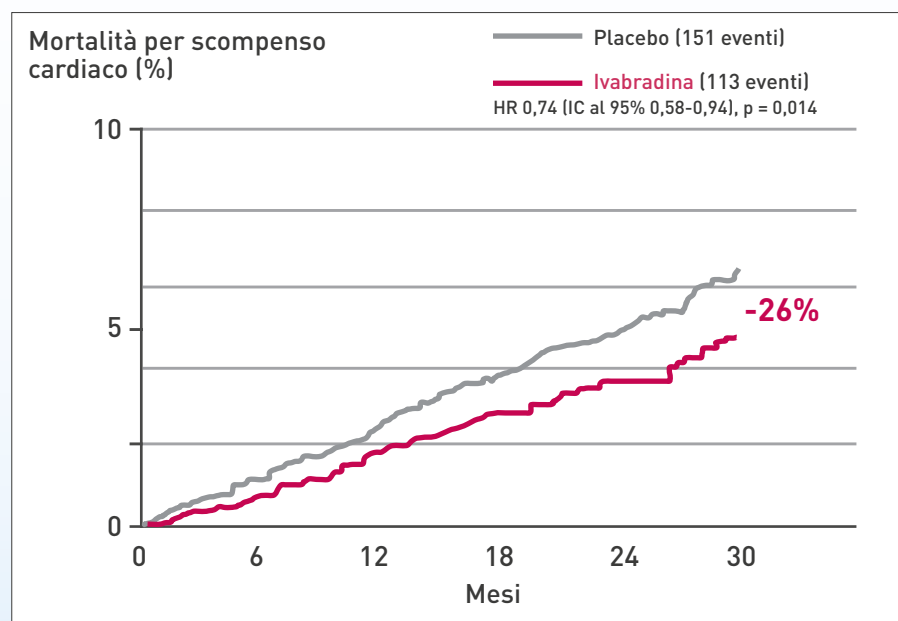
Europee<sup>5</sup>. In particolare, rispetto alle Linee Guida del 2008, è stata introdotta l'ivabradina in combinazione alla terapia standard con ACE-inibitori e Beta-bloccanti. Con questa revisione illustreremo l'efficacia di Ivabradina nel migliorare vari endpoint nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico.

### Ivabradina nello scompenso cardiaco cronico

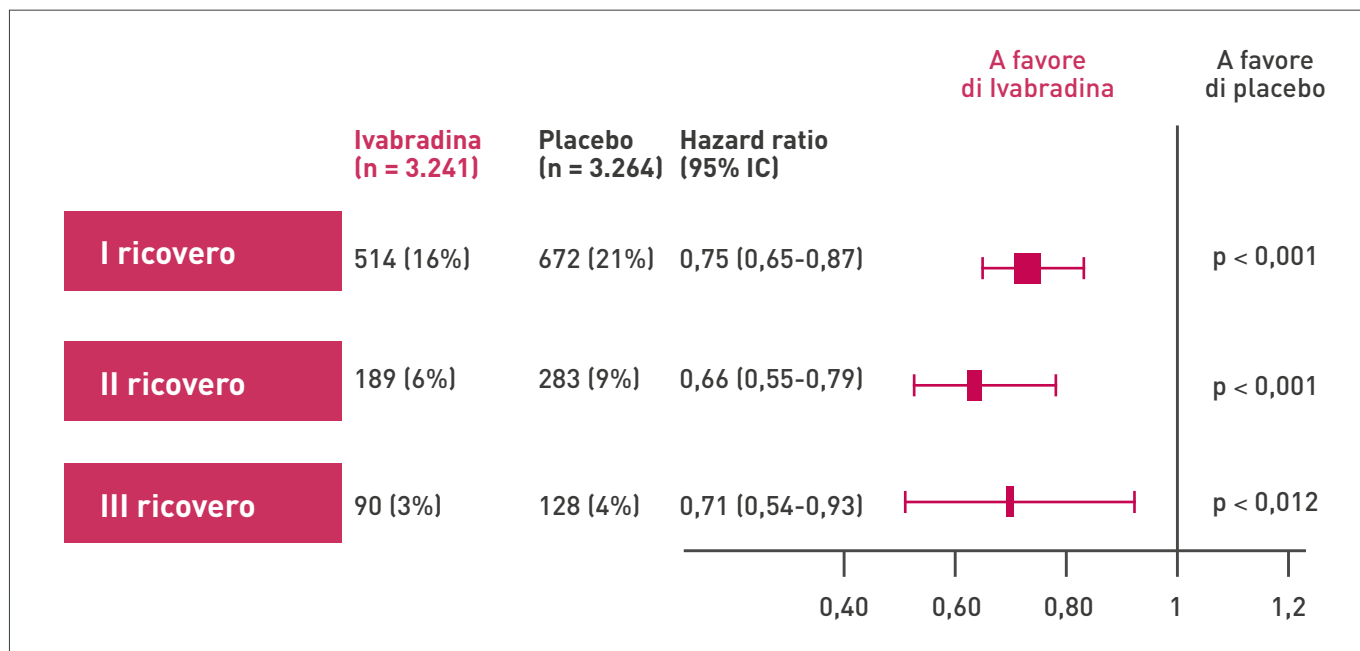
Nei pazienti affetti da scompenso cardiaco sintomatico con disfunzione sistolica ventricolare sinistra è stato eseguito lo studio SHIFT<sup>6</sup>. Il trial è stato condotto in 677 centri, dove 6.558 pazienti in classe NYHA tra II e IV e con almeno una ospedalizzazione per riacutizzazione di insufficienza cardiaca nell'anno precedente, sono stati randomizzati a riceve-

re Ivabradina a una dose iniziale di 5 mg due volte al giorno. Tutti i pazienti erano trattati al top della terapia, con ACE-inibitori o Sartani (90%), Beta-bloccanti (90%) e Anti Aldosteronici (60%), in accordo con le Linee Guida. Il follow-up medio è stato di 23 mesi. I pazienti che hanno ricevuto Ivabradina hanno mostrato una riduzione significativa del 18% dell'endpoint primario dello studio, composto di morte cardiovascolare e ospedalizzazione per riacutizzazione di scompenso e una riduzione significativa del 26% degli endpoint secondari, quali morte per scompenso cardiaco (Fig. 1) e ospedalizzazione per scompenso, soprattutto per quanto riguarda i ricoveri ripetuti per riacutizzazione dello scompenso cardiaco<sup>7</sup> (Fig. 2), indipendentemente dalla gravità della patologia<sup>8</sup>.

Un'interessante sottoanalisi del trial SHIFT ha analizzato l'effetto della terapia con Ivabradina in quattro sottogruppi di pazienti: quelli che non assumevano Beta-bloccanti, quelli che erano trattati con dose 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. Nei pazienti che non potevano assumere i Beta-bloccanti o nei due sottogruppi nei quali la dose target era inferiore al 50% (dose < 25% e compresa tra 25-50%) si è avuta una riduzione statisticamente significativa dell'endpoint primario (composito di morte cardiovascolare e



**Figura 1**  
 Riduzione della morte per scompenso cardiaco con Ivabradina, come evidenziato nello studio SHIFT (elaborato da<sup>6</sup>).



**Figura 2**

Riduzione dei ricoveri ripetuti per riacutizzazione di scompenso cardiaco con Ivabradina, come evidenziato nello studio SHIFT (da <sup>7</sup>).

ospedalizzazione per scompenso) e secondario (peggioramento dello scompenso con necessità di ricovero) nei pazienti trattati con Ivabradina vs. placebo (rispettivamente  $p = 0,012$ ,  $p = 0,007$ ,  $p = 0,029$  per l'endpoint primario e  $p = 0,003$ ,  $p = 0,005$  e  $p = 0,09$  per quello secondario). Nei pazienti che assumevano un dosaggio più elevato di Beta-bloccante (> 50% della dose target) si è evidenziato un trend di efficacia dell'Ivabradina all'aumentare della dose di Beta-bloccante <sup>9</sup>. Uno dei motivi fondamentali per cui non è stata raggiunta la dose target di Beta-bloccante è stata la presenza di BPCO; per tale motivo è stata eseguita un'ulteriore sottoanalisi dello studio che ha mostrato che l'Ivabradina è efficace e sicura, in combinazione con i Beta-bloc-

canti, nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica con o senza BPCO <sup>10</sup>.

Dal trial SHIFT sono stati ricavati alcuni sottostudi, in modo particolare quello riguardante la qualità della vita <sup>11</sup> e quello riguardante il rimodellamento ventricolare sinistro (SHIFT-ECHO) <sup>12</sup>.

Nel primo sottostudio sono stati analizzati i dati su 1.944 dei 6.505 pazienti analizzati nel trial principale. I dati relativi alla qualità della vita, espressa dal Kansas Score, sono stati valutati a 4, 12 e 24 mesi. È stata osservata una significativa correlazione inversa fra Kansas Score ed eventi clinici ed è stato documentato un miglioramento significativo del Kansas Score "clinico" (+1,8,  $p = 0,018$ ) e "globale" (+2,4,  $p < 0,001$ ) a 12 mesi <sup>11</sup>. Tali risultati sono in li-

nea anche con quelli dello studio CARVIVA-HF, in cui è stato dimostrato che il test del cammino in 6 minuti, la durata al test da sforzo cardio-polmonare, il consumo di ossigeno al picco e la qualità di vita sono migliorati significativamente nei pazienti in terapia con la sola Ivabradina, o con l'associazione Ivabradina/Carvedilolo, mentre non si sono rilevati cambiamenti di questi parametri nel gruppo con il solo Carvedilolo <sup>13</sup>. Nel secondo sottostudio SHIFT sono stati analizzati i dati al basale e a 8 mesi relativi a 411 pazienti dei 6.505 pazienti analizzati nel trial principale. Il trattamento con Ivabradina ha ridotto, rispetto al placebo, l'endpoint primario di volume telesistolico indicizzato [ $-7 \pm 16,3$  vs.  $-0,9 \pm 17,1$  ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ] e il volume tele-

diastolico indicizzato  $[-7,9 \pm 18,9$  vs.  $-1,8 \pm 19$  ml/m<sup>2</sup>,  $p = 0,002$ ], con un incremento della frazione d'iezione ventricolare sinistra  $[+2,4 \pm 7,7\%$  vs.  $-0,1 \pm 8\%$ ;  $p < 0,001$ ) e una riduzione dei volumi di fine sistole e fine diastole <sup>12</sup> (Fig. 3).

Questi risultati di Ivabradina sono stati confermati nella nostra esperienza clinica. Ad esempio, una donna di 66 anni, nota al nostro reparto per storia di cardiomiopatia dilatativa idiopatica, con severa disfunzione sistolica ventricolare sinistra, con due ospedalizzazioni per peggioramento del compenso emodinamico nell'ultimo anno, viene ricoverata in pronto soccorso per dispnea ingravescente nelle ultime due settimane. In anamnesi la pa-

ziente presenta diabete mellito tipo 2, in terapia ipoglicemizzante orale, ipertensione arteriosa e insufficienza renale cronica di grado moderato; in terapia domiciliare con Ramipril 2,5 mg/die, Spironolattone 100 mg/die, Carvedilolo 25 mg/die, Acetilsalicilico 100 mg/die, Furosemide 125 mg/die e Glibenclamide 5 mg/die. Giunta in reparto francamente ortopnoica e con segni di scompenso cardiaco, viene eseguito NT pro BNP, risultato al di fuori della norma (10950 ng/mL). L'ECG evidenzia tachicardia sinusale in presenza di blocco di branca sinistra completo (la paziente era già portatrice di AICD in prevenzione primaria) e la radiografia del torace mostra segni di stasi polmonare.

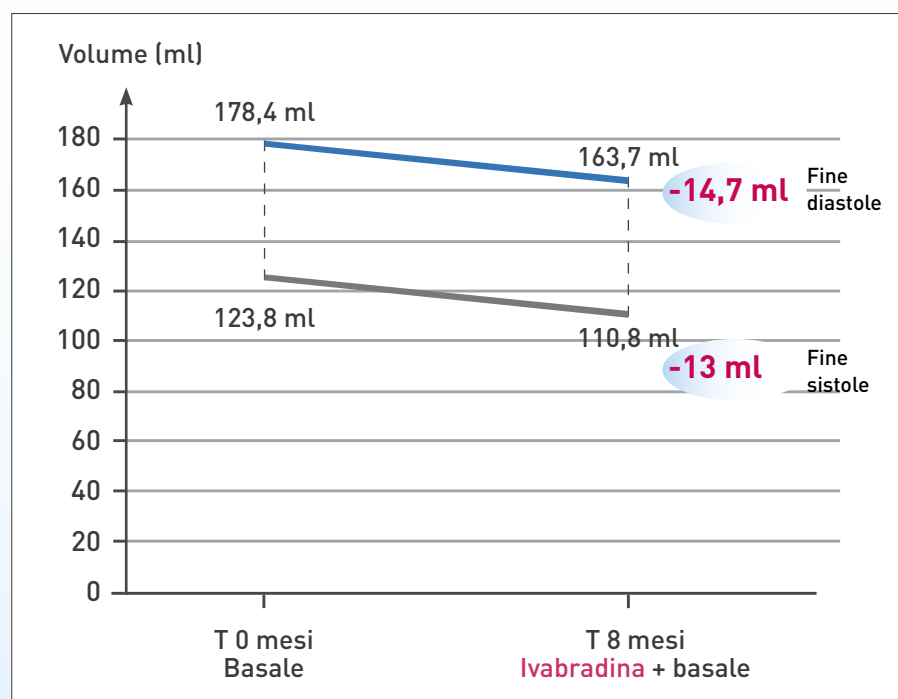
In reparto è stata iniziata infusione di diuretico con progressivo e graduale miglioramento del compenso emodinamico. In quarta giornata, vista l'impossibilità di titolare ulteriormente la terapia Beta-bloccante per bassi valori pressori, è stata iniziata la terapia con Ivabradina 5 mg x 2/die, ben tollerata.

La paziente viene dimessa in quinta giornata, in buon compenso emodinamico, in classe NYHA II, con indicazione a proseguire la terapia, già precedentemente in atto, in aggiunta a Ivabradina 5 mg x 2/die. Rivista in visita ambulatoriale dopo tre mesi, la paziente si presentava in classe NYHA II, emodinamicamente stabile; in tale occasione la terapia con Ivabradina è stata titolata a 7,5 mg x 2/die.

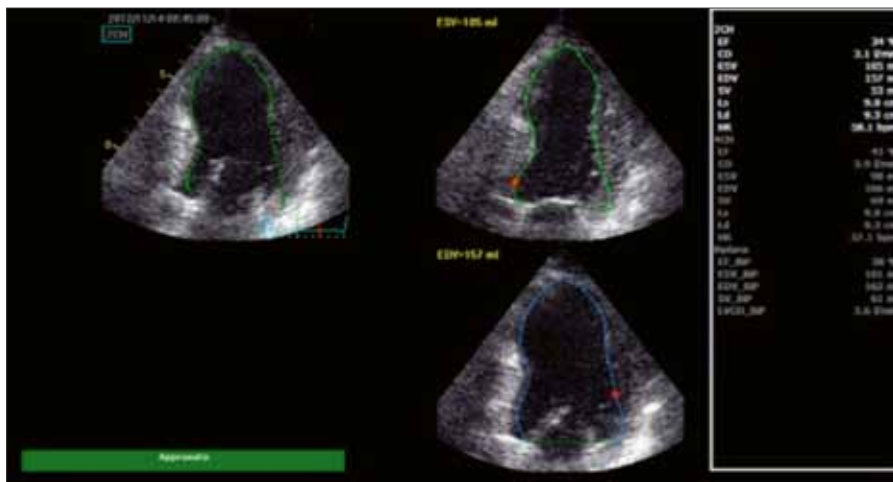
A un anno di distanza la paziente si manteneva in buon compenso emodinamico, in assenza di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco.

Anche nel miglioramento del quadro clinico sulla base della classificazione NYHA e della frazione di eiezione, la nostra esperienza è concorde con i risultati di SHIFT.

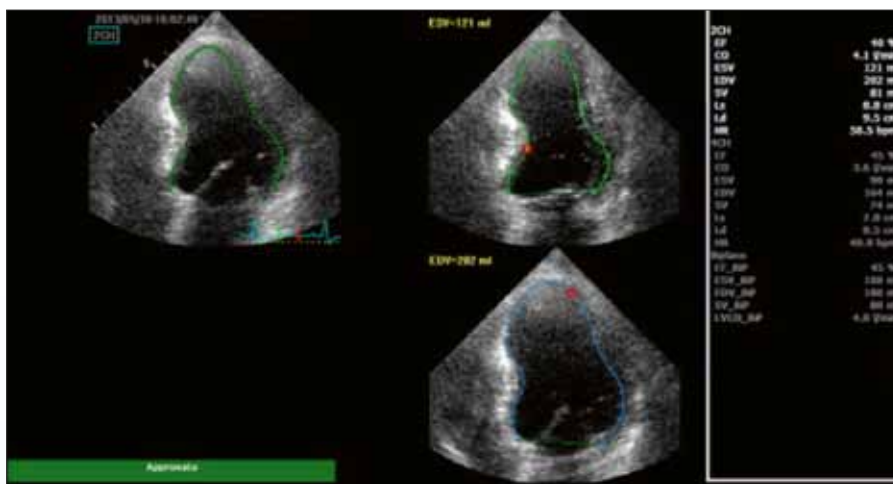
Ad esempio, un paziente di 72 anni, affetto da insufficienza cardiaca cronica con severa disfunzione sistolica ventricolare sinistra (NHYA III), sindrome delle apnee ostruttive notturne (in ASV) e ipertensione arteriosa in terapia domiciliare con Spironolattone 100 mg/die, Enalapril 20 mg/die, Carvedilolo 25 mg/die e Furosemide 50 mg/die, giunge a valutazione ambulatoriale per follow-



**Figura 3**  
Riduzione dei volumi di fine sistole e fine diastole con Ivabradina, come evidenziato nello studio SHIFT-ECHO (da <sup>12</sup>, mod.).



**Figura 4**  
 Ecocardiogramma TT che evidenzia severa disfunzione sistolica ventricolare sinistra (FE 38-40%).



**Figura 5**  
 Ecocardiogramma dopo 6 mesi di trattamento con Ivabradina con evidenza di FE, passata dal 38-40 al 45%.

up clinico e strumentale. Al controllo presenta classe NYHA stabile, discreto compenso emodinamico, ritmo sinusale tendenzialmente tachicardico con blocco di branca sinistra all'ECG. All'ecocardiogramma

viene confermata cardiopatia dilatativa con severa disfunzione sistolica ventricolare sinistra (FE 38-40%) (Fig. 4). Come da Linee Guida, è stata introdotta la terapia con Ivabradina 5 mg x 2/die. Alla rivalutazione clinica, dopo

6 mesi di terapia, è stato notato un miglioramento della classe funzionale di scompenso cardiaco (da NYHA III a NYHA II) e della frazione d'eiezione (da 38-40% a 45%, Fig. 5).

### Conclusioni

Ivabradina è il primo farmaco in grado di ridurre la frequenza cardiaca con effetto neutro sulla contrattilità, il rilasciamento miocardico e la pressione arteriosa. Lo studio SHIFT ha dimostrato che, nei pazienti con scompenso cardiaco, l'ivabradina, in combinazione con la terapia medica ottimale per lo scompenso cardiaco, ha ridotto le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, ha aumentato la sopravvivenza e migliorato i sintomi dei pazienti, riducendo il rimodellamento ventricolare sinistro, come confermato dalla nostra pratica clinica. Pertanto la terapia con Ivabradina, in associazione ai Beta-bloccanti o da sola (qualora il trattamento con Beta-bloccante sia controindicato o mal tollerato), costituisce una scelta terapeutica razionale e sinergica per il miglioramento della prognosi e della qualità di vita nei pazienti con scompenso cardiaco cronico.

## Messaggi chiave

- ↳ Sia l'incidenza sia la prevalenza dello scompenso cardiaco sono in continuo aumento.
- ↳ L'Ivabradina migliora la prognosi dei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico.
- ↳ L'Ivabradina è un farmaco efficace e sicuro anche in presenza di comorbidità e in pazienti che non possono assumere la terapia Beta-bloccante.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202.
- <sup>2</sup> Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, et al. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315-22.
- <sup>3</sup> Stewart S, Ekman I, Ekman T, et al. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:573-80.
- <sup>4</sup> Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009;119:515-23.
- <sup>5</sup> McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* *Eur J Heart Fail* 2012;14:803-69.
- <sup>6</sup> Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. *Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study.* *Lancet* 2010;376:875-85.
- <sup>7</sup> Borer JS, Böhm M, Ford I, et al.; SHIFT Investigators. *Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study.* *Eur Heart J* 2012;33:2813-20.
- <sup>8</sup> Borer JS, Böhm M, Ford I, et al.; SHIFT Investigators. *Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study).* *Am J Cardiol* 2014;113:497-503.
- <sup>9</sup> Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. *Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?* *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1938-45.
- <sup>10</sup> Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, et al.; SHIFT Investigators. *Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an efficacy and safety analysis of SHIFT study.* *Int J Cardiol* 2013;170:182-8.
- <sup>11</sup> 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.
- <sup>12</sup> Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, et al. *Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography study.* *Eur Heart J* 2011;32:2507-15.
- <sup>13</sup> Volterrani M, Cice G, Caminiti G, et al. *Effect of carvedilol, ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with heart failure (the CAR-VIVA HF trial).* *Int J Cardiol* 2011;151:218-24.