

I rischi della frequenza cardiaca elevata

Il grande studio internazionale BEAUTIFUL sta indagando se la riduzione selettiva della frequenza cardiaca ottenuta con ivabradina è in grado di ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare in pazienti con coronaropatia stabile e disfunzione ventricolare sinistra

Una frequenza cardiaca (FC) a riposo elevata costituisce un fattore di rischio cardiovascolare indipendente sia in chi è apparentemente sano, sia soprattutto nell'individuo con cardiopatia ischemica. È ben noto che la frequenza cardiaca è un determinante chiave dell'ischemia: un aumento della FC a riposo comporta un aumento del consumo di ossigeno da parte del muscolo cardiaco e in pazienti con cardiopatia ischemica, soprattutto se presentano anche una concomitante disfunzione ventricolare sinistra, ciò può scatenare le classiche manifestazioni ischemiche come l'angina e l'infarto. La riduzione della FC riduce il fabbisogno di ossigeno del cuore ed è stato dimostrato che la riduzione di 10 bpm della FC a riposo si accompagna a una diminuzione di circa il 30% del rischio di morte cardiaca in pazienti che hanno avuto un infarto miocardico acuto.

I betabloccanti sono farmaci efficaci per ridurre la FC in soggetti con cardiopatia ischemica, ma circa un terzo dei pazienti non viene adeguatamente trattato, prevalentemente per ragioni di tollerabilità, e solo a una parte di essi viene prescritto in alternativa un calcioantagonista capace di ridurre la FC. In ultima analisi, si stima che in circa un quarto dei casi i pazienti con cardiopatia ischemica non ricevano alcun trattamento in grado di ridurre la FC.

Da alcuni mesi è disponibile anche in Italia l'ivabradina, farmaco che riduce selettivamente la frequenza cardiaca attraverso una inibizione selettiva e specifica della corrente pacemaker cardiaca I_f , che controlla la depolarizzazione diastolica spontanea nel nodo del seno e regola la frequenza cardiaca. Impiegato alle dosi raccomandate di 7.5 mg due volte al giorno, l'ivabradina permette di ridurre di circa 10 bpm la FC a riposo e sotto sforzo, senza che si

manifestino gli effetti collaterali caratteristici dei betabloccanti che frequentemente limitano il proseguimento della terapia. Nei trial clinici finora completati, che hanno incluso circa cinquemila pazienti, ivabradina ha dimostrato di migliorare l'ischemia in pazienti coronaropatici con disfunzione ventricolare sinistra, con pochi effetti collaterali di modesta entità.

L'AIFA ha autorizzato l'impiego dell'ivabradina con l'indicazione "trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile in pazienti con normale ritmo sinusale, che abbiano una controindicazione o intolleranza ai betabloccanti" (classe A con piano terapeutico specialistico). Il farmaco è altresì sottoposto a un programma di monitoraggio d'uso che ha come obiettivo principale la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva e del profilo di sicurezza nel mondo reale. Il monitoraggio è condotto su pazienti con diagnosi di angina stabile eseguita da specialisti cardiologi ospedalieri o del territorio, convenzionati con il Ssn, e poi seguiti nella pratica clinica quotidiana dai medici di famiglia (dettagli e aggiornamenti di questo programma sono riportati sul sito <http://cardiologi.agenziafarmaco.it>).

■ Lo studio BEAUTIFUL

Al prossimo congresso della European Society of Cardiology a Monaco di Baviera (30 agosto-3 settembre) saranno presentati i risultati del grande studio BEAUTIFUL (MorBidity-mortality Evaluation of I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction), che valuta la possibilità di ridurre gli eventi cardiovascolari in pazienti con malattia coronarica stabile e disfunzione ventricolare sinistra attraverso la riduzione della frequenza cardiaca ottenuta con ivabradina

aggiunta al convenzionale trattamento.

Lo studio BEAUTIFUL, iniziato nel 2005, include 10.917 pazienti reclutati in 781 centri di 33 paesi. L'età media dei pazienti è 65 anni, 83% di sesso maschile, 88% con pregresso infarto miocardico, con ridotta frazione di eiezione (media 32.3%), 37% con diabete e 40% con sindrome metabolica. All'inizio dello studio i pazienti erano in trattamento con le convenzionali terapie raccomandate dalle linee guida: betabloccanti (87%), antitrombotici (94%), ACE-inibitori o ARBs (89%), ipolipemizzanti (76%). La frequenza cardiaca media era 71.6 bpm, nonostante la terapia betabloccante seguita dalla grande maggioranza dei pazienti.

I pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco al trattamento con ivabradina 5 mg due volte al giorno oppure placebo, in aggiunta alle terapie in corso; il dosaggio di ivabradina era aumentato a 7.5 mg due volte al giorno se dopo le prime due settimane la FC era ≥ 60 bpm. Il follow-up previsto è di 36 mesi.

L'obiettivo primario è dimostrare la superiorità dell'ivabradina rispetto al placebo nella riduzione della mortalità cardiovascolare, nelle ospedalizzazioni per infarto miocardico acuto, per nuova insorgenza o peggioramento di scompenso cardiaco. Obiettivi secondari sono la mortalità per cause cardiovascolari, la mortalità per qualsiasi causa e la combinazione dei seguenti endpoint: ospedalizzazioni per sindrome coronarica acuta, nuovo scompenso cardiaco o peggioramento di uno scompenso preesistente, rivascolarizzazione coronarica.

Dal momento che i pazienti dello studio BEAUTIFUL risultano adeguatamente trattati per la loro patologia, ogni beneficio ottenuto nel gruppo ivabradina sarà da attribuirsi esclusivamente alla specifica azione del farmaco sulla riduzione della frequenza cardiaca.