

Evoluzione della terapia nello scompenso cardiaco

Laura Villa

I risultati dello studio SHIFT hanno dimostrato che l'aggiunta di ivabradina alla terapia raccomandata per lo scompenso può essere una valida strategia per ridurre la frequenza cardiaca e migliorare la prognosi dei pazienti

Negli ultimi anni un numero sempre maggiore di studi ha avuto come obiettivo la valutazione del ruolo della frequenza cardiaca (FC) come predittore di rischio di mortalità totale e cardiovascolare.

In particolare lo studio GISSI (*Eur Heart J* 1999; 1: H52-57), il Framingham (*Am Heart J* 1993; 125: 1148-54) e il registro CASS (*Eur Heart J* 2005; 26: 967-74), hanno evidenziato su diverse tipologie di pazienti il ruolo prognostico negativo di una elevata FC. Recentemente lo studio Beautiful ha riscontrato che nei cardiopatici valori di FC >70 bpm sono associati a una prognosi severa: rischio di infarto, scompenso cardiaco e mortalità aumentano progressivamente (*Lancet* 2008; 372: 817-21).

Queste evidenze hanno suggerito la possibilità di considerare la frequenza cardiaca uno specifico target terapeutico. In questo contesto, particolare interesse ha suscitato la disponibilità di ivabradina, capostipite di una nuova generazione di farmaci ad azione bradicardizzante "pura" e già utilizzata in pazienti con angina cronica stabile. Ivabradina agisce bloccando selettivamente e in modo specifico i canali I_f , che svolgono un ruolo determinante nella regolazione dell'attività pacemaker del nodo del seno, senza influenzare altri aspetti della funzione cardiaca (contrattilità miocardica, conduzione intracardiaca, ripolarizzazione ventricolare e pressione arteriosa), né causare importanti effetti extracardiaci. Recentemente sono stati pubblicati su *Lancet* (2010; 376: 875-85) i risultati dello studio SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment, with the I_f inhibitor Ivabradine Trial), un importante studio di morbi-mortalità concepito per stabilire se l'inibitore dei canali I_f possa ridurre gli eventi cardiovascolari, i sintomi e

migliorare la qualità di vita quando aggiunto alla terapia standard di pazienti con insufficienza cardiaca cronica e disfunzione sistolica.

I risultati hanno dimostrato che l'aggiunta di ivabradina alla terapia convenzionale può essere una valida strategia per migliorare la prognosi.

Risultati dello studio

SHIFT è uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, di confronto tra ivabradina e placebo, che ha coinvolto 6.505 pazienti in 700 centri di 37 paesi nel mondo, Italia compresa.

I pazienti presentavano insufficienza cardiaca cronica da moderata a grave (classe NYHA II-IV), frazione di eiezione ventricolare sinistra ≤ 35 e una frequenza cardiaca iniziale ≥ 70 bpm, in ritmo sinusale.

I soggetti erano in terapia ottimizzata, secondo le raccomandazioni delle linee guida (betabloccanti, ACE-inibitori, diuretici o antagonisti dell'aldosterone) ed erano stati ricoverati per peggioramento dello scompenso nei 12 mesi precedenti l'inizio dello studio. Il follow-up ha avuto una

durata media di 23 mesi.

L'endpoint primario composito era costituito da morte per cause cardiovascolari e ricovero ospedaliero per peggioramento dell'insufficienza cardiaca. Va segnalato che nella popolazione selezionata il 90% dei pazienti era in trattamento con ACE-inibitore e l'89% con betabloccante; di questi oltre il 50% assumeva una dose superiore al 50% di quella ritenuta ottimale (terapia ottimizzata).

Nei pazienti trattati con ivabradina si è registrata una riduzione della frequenza cardiaca, corretta per placebo, di 10.9 a 28 giorni; a un anno tale differenza era di 9.1.

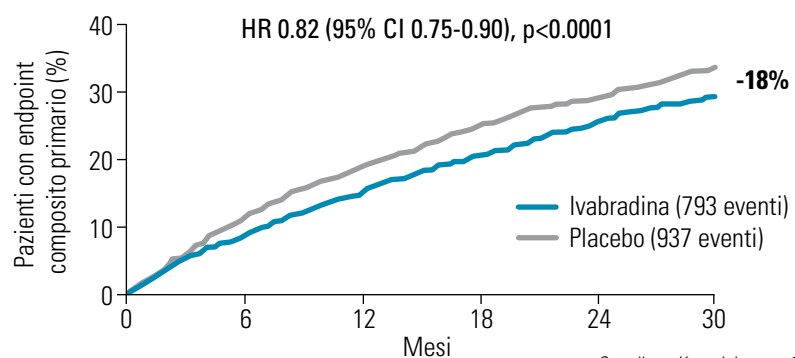
Ivabradina ha ridotto significativamente il rischio composito di ospedalizzazione per peggioramento dell'insufficienza cardiaca o di morte cardiovascolare del 18% ($p < 0.0001$) rispetto al placebo (figura 1).

Sulla base di questi dati, è stato stimato che sarebbe sufficiente trattare per un anno 26 pazienti al fine di evitare un decesso per cause cardiovascolari o un ricovero per scompenso cardiaco.

Si è anche osservata una riduzione del 26% ($p < 0.0001$) delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e una

Figura 1

Studio SHIFT: riduzione del rischio di ospedalizzazione e di morte



Swedberg K et al. *Lancet*. 2010

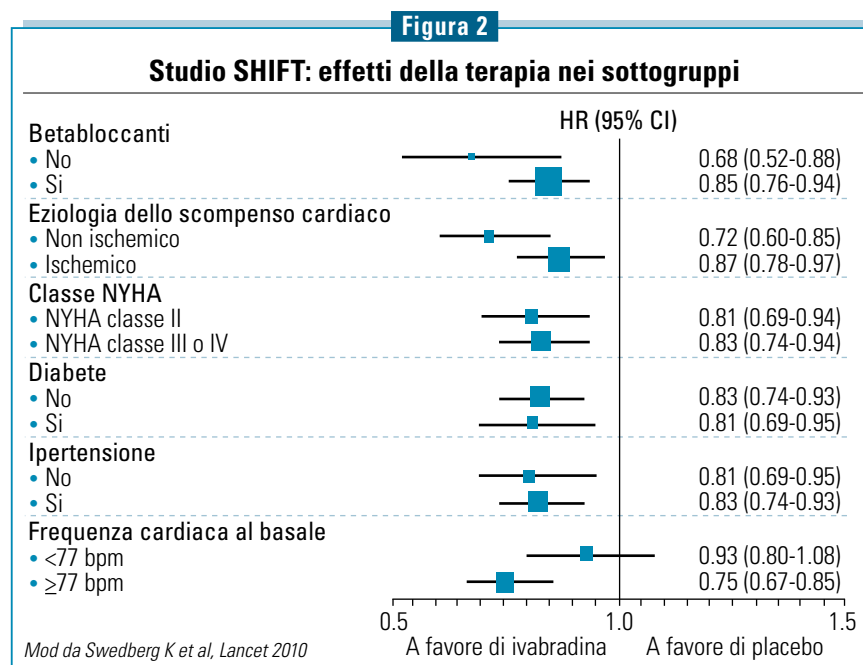
riduzione sempre del 26% ($p=0.014$) del rischio di morte per scompenso. Questi benefici sono stati osservati già dopo 3 mesi di trattamento.

I risultati sono stati omogenei in tutti i sottogruppi (sesso, età, eziologia dello scompenso, classe NYHA, presenza o meno di diabete o ipertensione arteriosa, ecc.), con maggior beneficio nei soggetti con FC ≥ 77 bpm (figura 2).

Anche nel sottogruppo in terapia con betabloccanti a dosi massimali si è assistito a un effetto favorevole dell'ivabradina con una riduzione del 10% della mortalità e del 19% delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco.

La sicurezza e la tollerabilità del farmaco si sono dimostrate buone, con un minor numero di eventi avversi registrato nel gruppo ivabradina rispetto al placebo (sospensione per bradicardia nell'ordine del 1% e insorgenza di fosfeni nel 3% dei casi).

I risultati dello studio SHIFT supportano, quindi, l'importanza della riduzione della frequenza cardiaca per migliorare la prognosi dello scom-



penso cardiaco, al punto da suggerire un possibile aggiornamento delle linee guida sullo scompenso cardiaco in questo senso.

In www.mdwebtv.it
sono disponibili video-interviste
di approfondimento sullo studio SHIFT