

Μελέτες με την ιβαμπραδίνη στη στεφανιαία νόσο και στην καρδιακή ανεπάρκεια

Ιωάννης Α. Λακουμέντας

Διευθυντής ΕΣΥ, Β' Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Εύαγγελισμός»

Ευάνθια Ν. Παππά

Άναισθησιολόγος - Έντατικολόγος, Μ.Ε.Θ., Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

Άντώνης Μ. Σιδέρης

Συντονιστής Διευθυντής ΕΣΥ, Β' Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Εύαγγελισμός»

Εισαγωγή

Η ιβαμπραδίνη είναι άμιγής παράγοντας μείωσης της καρδιακής συχνότητας με άμεση και έκλεκτική αναστολή του ρεύματος *If* στον φλεβοκόμβο. Η αναστολή της ιοντικής ροής διαμέσου των *F* καναλιών μειώνει την κλίση της διαστολικής εκπόλωσης του δυναμικού ενέργειας των κυττάρων του φλεβοκόμβου και επιβραδύνει την καρδιακή συχνότητα. Η ιβαμπραδίνη δεν έχει επίδραση στη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα (ή χάλαση), στην κοιλιακή επαναπόλωση ή στην ένδοκαρδιακή αγωγιμότητα και μειώνει την καρδιακή συχνότητα ανάλογα με την αρχική καρδιακή συχνότητα (πρὸ τῆς χορήγησης τοῦ φαρμάκου). Ὅσο ὑψηλότερη εἶναι ἡ ἀρχική καρδιακή συχνότητα, τόσο μεγαλύτερη εἶναι καὶ ἡ μείωση ποὺ ἐπιτυγχάνεται, καὶ ἀντιστρόφως.

Ἡ ιβαμπραδίνη εἶναι ἐγκεκριμένη γιὰ τὴ θεραπεία ἀσθενῶν μὲ σταθερὴ στηθάγχη καὶ φλεβοκομβικὸ ρυθμὸ μὲ καρδιακὴ συχνότητα (HR) >60 bpm, ποὺ εἶναι ἀνεπαρκῶς ἐλεγχόμενοι μὲ τὴ βέλτιστη δόση τοῦ β-ἀναστολέα ἢ δὲν ἀνέχονται τοὺς β-ἀναστολεῖς ἢ ἔχουν ἀντένδειξη γιὰ τὴ χρήση τους (ἐνδειξη Ια, Β ὡς ἀντιστηθαγγικὸ φάρμακο δεύτερης γραμμῆς -European guidelines 2013)¹. Ἡ Ἐπιτροπὴ Φαρμακευτικῶν Προϊόντων Ἀνθρώπινης Χρήσης τοῦ Εὐρωπαϊκοῦ Ὄργανισμοῦ Φαρμάκων ἐπιβεβαίωσε τὸ 2014, μετὰ τὰ ἀποτελέσματα τῆς μελέτης SIGNIFY, τὸ θετικὸ ἰσοζύγιο ὀφέλους-κινδύνου τῆς ιβαμπραδίνης γιὰ τὴ θερα-

πευτικὴ ἀντιμετώπιση τῶν στηθαγγικῶν συμπτωμάτων καὶ συνέστησε τὴ χορήγηση τοῦ φαρμάκου σὲ HR τουλάχιστον 70 bpm μὲ ἐναρκτήρια δόση τὰ 5 mg δύο φορὲς τὴν ἡμέρα καὶ μέγιστη δόση τὰ 7,5 mg δύο φορὲς τὴν ἡμέρα². Ἐπιπλέον, ἔθεσε καὶ τοὺς περιορισμοὺς τῆς μὴ ταυτόχρονης χορήγησης μὲ τὰ φάρμακα βεραπαμίλη ἢ διλτιαζέμη, καθὼς καὶ τῆς παρακολούθησης γιὰ πιθανὴ ἐμφάνιση κολπικῆς μαρμαρυγῆς.

Ἐπίσης, ἡ ιβαμπραδίνη ἐνδείκνυται γιὰ τὴ μείωση τοῦ κινδύνου νοσηλείας ἀσθενῶν μὲ καρδιακὴ ἀνεπάρκεια (κλάσμα ἐξώθησης τῆς ἀριστερῆς κοιλίας LVEF≤35%), φλεβοκομβικὸ ρυθμὸ καὶ HR≥70 bpm, ποὺ παραμένουν συμπτωματικοὶ (λειτουργικὴ τάξη II-IV κατὰ NYHA) παρὰ τὴν χορηγηθεῖσα θεραπεία μὲ τὴ βέλτιστη δόση (ἢ τὴ μέγιστη ἀνεκτή) β-ἀναστολέα, ἀναστολέα τοῦ μετατρεπτικοῦ ἐνζύμου τῆς ἀγγειοτασίνης (ἢ ἀναστολέα τῶν ὑποδοχέων τῆς ἀγγειοτασίνης II) καὶ ἀνταγωνιστῆ τῶν ὑποδοχέων τῆς ἄλδοστερόνης (ἐνδειξη Ια, Β- European guidelines 2012)³.

Μελέτες με την ιβαμπραδίνη στη στεφανιαία νόσο

Α. Ἡ ιβαμπραδίνη στη σταθερὴ στηθάγχη

Ἡ ιβαμπραδίνη σὲ ἀσθενεῖς μὲ σταθερὴ στηθάγχη ὡς μονοθεραπεία ἐναντι εἰκονικοῦ φαρμάκου.

1. Borer JS et al., 2003: Antianginal and Antiischemic Effects of Ivabradine, an If Inhibitor, in Stable

Angina⁴.

Τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, έλεγχόμενη με placebo, πολυκεντρική μελέτη.

Διενεργήθηκε σε 360 άσθενείς με σταθεροποιημένη στεφανιαία νόσο και χρόνια σταθερή στηθάγχη. Διάρκεια: 2 εβδομάδες με επέκταση σε 2-3 μήνες.

Σύγκριση ιβαμπραδίνης 5 mg x 2 ή 10 mg x 2 με εικονικό φάρμακο.

Αποτελέσματα:

Σε δοκιμασία κόπωσης, δοσοεξαρτώμενη βελτίωση παραμέτρων με την ιβαμπραδίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο: 1. Σημαντική αύξηση του χρόνου για εμφάνιση πτώσης του ST διαστήματος 1 mm (44.1 και 46.2 έναντι 9.0 sec, $p=0.016$), 2. Σημαντική μείωση του διπλού γινομένου στη μέγιστη άσκηση ($p=0.011$), 3. Έμφάνιση άνοχης στην άσκηση σε μεγαλύτερο έργο.

Σε επέκταση της μελέτης σε 2-3 μήνες: 1. Μείωση των στηθαγγικών επεισοδίων από 4.14 την εβδομάδα σε 0.95 ($p < 0.001$), 2. Μείωση της χρήσης υπογλώσσιων δισκίων νιτρώδους από 2.28 την εβδομάδα σε 0.50 ($p < 0.001$).

Σημαντική μείωση της καρδιακής συχνότητας ήρεμίας και άσκησης ($p < 0.05$ για το καθένα έναντι placebo).

Η ιβαμπραδίνη σε άσθενείς με σταθερή στηθάγχη ως μονοθεραπεία έναντι β-άναστολέα.

1. Tardif J-C et al, 2005: INITIATIVE (International Trial of the Anti-anginal effects of Ivabradine compared to atenolol)⁵.

Τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, πολυκεντρική μελέτη.

Διενεργήθηκε σε 939 άσθενείς με στεφανιαία νόσο και σταθερή στηθάγχη. Διάρκεια: 16 εβδομάδες.

Σύγκριση ιβαμπραδίνης 7.5 ή 10 mg x 2 με άτενολόλη 50-100 mg x 1. Έλεγχος του συνολικού χρόνου άσκησης σε δοκιμασία κόπωσης και των ισχαιμικών επεισοδίων ανά εβδομάδα.

Αποτελέσματα:

Αύξηση του συνολικού χρόνου άσκησης σε δοκιμασία κόπωσης με ιβαμπραδίνη και άτενολόλη με μη κατωτερότητα της ιβαμπραδίνης (+86.8

και +91.7 s με ιβαμπραδίνη 7.5 και 10 mg x 2, έναντι 78.8 s με άτενολόλη 50-100 mg x 1, μέση διαφορά 10.3 και 15.7 s, $p < 0.001$ για μη κατωτερότητα). Τάση για μεγαλύτερη βελτίωση όλων των παραμέτρων της δοκιμασίας με ιβαμπραδίνη (χρόνος για έναρξη της στηθάγχης, χρόνος υποχώρησης της στηθάγχης και χρόνος εμφάνισης πτώσης του διαστήματος ST 1 mm).

Παρόμοια μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων ανά εβδομάδα με τις δύο θεραπείες (-2.2 και -2.3 με ιβαμπραδίνη 7.5 και 10 mg x 2 έναντι -2.7 με άτενολόλη).

Η καρδιακή συχνότητα ήρεμίας μειώθηκε κατά 14.3 και 14.31 bpm με ιβαμπραδίνη 7.5 και 10 mg x 2 έναντι 15.6 bpm με άτενολόλη.

Η ιβαμπραδίνη σε άσθενείς με σταθερή στηθάγχη ως μονοθεραπεία έναντι ανταγωνιστή άσβεστίου.

1. Ruzyllo et al., 2007: Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris⁶.

Τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, πολυκεντρική μελέτη.

Διενεργήθηκε σε 1.195 άσθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη. Διάρκεια: 3 μήνες.

Σύγκριση ιβαμπραδίνης 7.5 ή 10 mg x 2 με άμλοδιπίνη 10 mg x 1. Έλεγχος του συνολικού χρόνου άσκησης σε δοκιμασία κόπωσης και των ισχαιμικών επεισοδίων ανά εβδομάδα.

Αποτελέσματα:

Αύξηση του συνολικού χρόνου άσκησης σε δοκιμασία κόπωσης με ιβαμπραδίνη και άμλοδιπίνη με μη κατωτερότητα της ιβαμπραδίνης (+27.6 και +21.7 s με ιβαμπραδίνη 7.5 και 10 mg x 2, έναντι 31.2 s με άμλοδιπίνη 10 mg x 1, μέση διαφορά 1.8 και 6.6 s, $p < 0.001$ για μη κατωτερότητα της ιβαμπραδίνης). Επίσης, η ιβαμπραδίνη δεν ήταν κατώτερη της άμλοδιπίνης στη βελτίωση της άνοχης στην άσκηση, στην αύξηση του χρόνου για έναρξη της στηθάγχης, στο χρόνο υποχώρησης της στηθάγχης και στο χρόνο εμφάνισης πτώσης του διαστήματος ST 1 mm, ενώ εμφάνισε μια μεγαλύτερη μείωση του διπλού γινομένου.

Παρόμοια μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων ανά εβδομάδα με τις δύο θεραπείες (-3.0 και

-3.2 με ίβαμπραδίνη 7.5 και 10 mg x 2 έναντι -3.0 με αμλοδιπίνη).

Συνδυαστική θεραπεία ίβαμπραδίνης με β-άναστολέα σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη.

1. Tardif JC et al, 2012: ASSOCIATE (evaluation of the Antianginal efficacy and Safety of the aSSociation OF the If Current Inhibitor ivAbradine with a beta-blocker)⁷.

Τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, πολυκεντρική μελέτη, έλεγχομένη με εικονικό φάρμακο.

Σε 889 ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, που λάμβαναν άτενολόλη, προστέθηκε ίβαμπραδίνη 5 mg x 2 για 2 μήνες που αύξηθηκε σε 7.5 mg x 2 τους επόμενους 2 μήνες ή προστέθηκε placebo στο ίδιο διάστημα. Διάρκεια: 4 μήνες.

Έγινε έλεγχος παραμέτρων δοκιμασίας κόπωσης μετά από 2 μήνες επιπρόσθετης χορήγησης ίβαμπραδίνης 5 mg x 2 ή placebo σε άτενολόλη 50 mg x 1 και μετά 4 μήνες επιπρόσθετης χορήγησης ίβαμπραδίνης 7.5 mg x 2 ή placebo στον ίδιο β-άναστολέα.

Αποτελέσματα:

Βελτίωση παραμέτρων δοκιμασίας κόπωσης. Αύξηση του συνολικού χρόνου άσκησης, του χρόνου για έναρξη της στηθάγχης, του χρόνου υποχώρησης της στηθάγχης και του χρόνου εμφάνισης πτώσης του διαστήματος ST 1 mm στην ομάδα της ίβαμπραδίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου (p <0.001) στους 2 και, ιδιαίτερα, στους 4 μήνες θεραπείας.

2. Werdan K et al, 2012: ADDITIONS (practical Daily efficacy and safety of procoralan In combination with beta blockerS)⁸.

Πολυκεντρική, open-label μελέτη παρατήρησης.

Σε 2.330 ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, που λάμβαναν β-άναστολέα, προστέθηκε ίβαμπραδίνη 2.5 - 7.5 mg x 2. Διάρκεια: 4 μήνες.

Αποτελέσματα:

Σημαντική μείωση με προσθήκη ίβαμπραδίνης στη κλασική αγωγή της καρδιακής συχνότητας (από 85 σε 65.5 bpm, p <0.0001), του αριθμού των στηθαγχικών επεισοδίων την εβδομάδα (από 1.7 σε 0.3, p <0.0001) και της κατανάλωσης νιτρο-

δών την εβδομάδα (από 2.3 σε 0.4, p <0.0001).

Επίσης βελτίωση της ποιότητας ζωής, όπως εκτιμήθηκε με scores ερωτηματολογίων.

3. Koster R et al, 2009: REDUCTION (Reduction of ischaemic Events by reduction of hearT rate In the treatment OF stable aNgina with ivabradine)⁹.

Πολυκεντρική, open-label μελέτη παρατήρησης.

Σε 4.954 ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, που λάμβαναν β-άναστολέα προστέθηκε ίβαμπραδίνη 2.5 - 7.5 mg x 2. Διάρκεια: 4 μήνες.

Αποτελέσματα:

Σημαντική μείωση με προσθήκη ίβαμπραδίνης στη κλασική αγωγή της καρδιακής συχνότητας ήρεμίας (-12.4 bpm, p <0.0001 vs baseline), του αριθμού των στηθαγχικών επεισοδίων την εβδομάδα (από 2.8 σε 0.5, p <0.0001 vs baseline) και της κατανάλωσης νιτροδών την εβδομάδα (από 3.7 σε 0.7, p <0.0001 vs baseline).

Σε ύπομελέτη της REDUCTION σε 382 ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών καταγράφηκε ανάλογη σημαντική μείωση της καρδιακής συχνότητας, των στηθαγχικών επεισοδίων και της κατανάλωσης νιτροδών βραχείας δράσης με την προσθήκη ίβαμπραδίνης (all p <0.0001 vs baseline). Η ίβαμπραδίνη βρέθηκε αποτελεσματική στους ηλικιωμένους.

Η ίβαμπραδίνη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

1. Fox K et al, 2008: BEAUTIFUL (morbidity-mortality EvALUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left-ventricULar dysfunction)¹⁰.

Τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, πολυκεντρική μελέτη, έλεγχομένη με εικονικό φάρμακο.

Σε 10.917 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και κλάσμα εξώθησης <40%, που λάμβαναν συμβατική αγωγή, όπως συνιστάται από τις κατευθυντήριες οδηγίες, προστέθηκε ίβαμπραδίνη 5-7.5 mg x 2 ή placebo. Διάρκεια: 19 μήνες.

Σύνθετα πρωτογενή καταληκτικά σημεία: καρδιαγγειακός θάνατος - εισαγωγή στο νοσοκο-

μείο για όξυ έμφραγμα του μυοκαρδίου - εισαγωγή για πρωτοεμφανιζόμενη ή επιδεινούμενη καρδιακή ανεπάρκεια.

Αποτελέσματα:

Πρωτογενή καταληκτικά σημεία παρόμοια στην ομάδα της ιβαμπραδίνης και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (15.4% έναντι 15.3%, $p=0.94$). Πιθανή έρμηγεία: ή χαμηλή baseline καρδιακή συχνότητα και ή ανεπαρκής μείωση της καρδιακής συχνότητας με την ιβαμπραδίνη (5.6 bpm).

Όμως:

Στην υποομάδα 5.392 ασθενών με καρδιακή συχνότητα ≥ 70 bpm ή ιβαμπραδίνη μείωσε την εισαγωγή για MI κατά 36% ($p=0.001$) και τη στεφανιαία επαναγγείωση κατά 30% ($p=0.016$). Στην υποομάδα 1.507 ασθενών με σταθερή στηθάγχη τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία μειώθηκαν κατά 24% ($p=0.05$) και οι εισαγωγές για MI κατά 42% ($p=0.021$). Στην ήχοκαρδιογραφική υπομελέτη 590 ασθενών σε 12 μήνες καταγράφηκε σημαντική βελτίωση του δείκτη τελοσυστολικού όγκου και του κλάσματος έξώθησης.

Η ιβαμπραδίνη σε σταθερή στεφανιαία νόσο, χωρίς κλινικά έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια.

1. Fox K. et al, 2014: SIGNIFY (Study assessInG the morbidity-mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronarY artery disease).¹¹⁻¹²

Τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, πολυκεντρική μελέτη, έλεγχομένη με εικονικό φάρμακο.

Έντάχθηκαν 19.102 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, χωρίς κλινικά έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια (μέσο EF:56,4%) και HR ≥ 70 bpm (12.049 παρουσίασαν στηθάγχη κλάσης $\geq II$ κατά την ταξινόμηση της Καναδικής Καρδιαγγειακής Έταιρείας, CCS). Στη συμβατική, βασισμένη στις κατευθυντήριες οδηγίες, θεραπεία προστέθηκε ιβαμπραδίνη σε μέση δόση 8,2 \pm 1,7 mg x 2 στους 9.550 ασθενείς και εικονικό φάρμακο στους 9.552. Διάρκεια: 27.8 μήνες.

Σύνθετα πρωτογενή καταληκτικά σημεία: καρδιαγγειακή θνητότητα ή μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία: καρδιαγγειακή θνητότητα, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, συνολική θνητότητα.

Αποτελέσματα:

Δέν υπήρξε διαφορά στα πρωτογενή (6,8% έναντι 6,4%, $p=0.20$) και στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία μεταξύ των δύο ομάδων. Υπήρξε όμως μια μικρή, αλλά σημαντική αύξηση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου (αύξιμος κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου και μη θανατηφόρου έμφράγματος) στους ασθενείς που έλαβαν ιβαμπραδίνη και παρουσίασαν στην αρχή της μελέτης στηθάγχη κλάσης $\geq II$ κατά CCS (7,6% έναντι 6,5%, $p=0.02$).

Επιπλέον ή ιβαμπραδίνη αύξησε σημαντικά την επίπτωση βραδυκαρδίας έναντι του εικονικού φαρμάκου (18,0% έναντι 2,3%, $p < 0.001$).

Β. Η ιβαμπραδίνη στο όξυ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI).

Η ιβαμπραδίνη στο STEMI ως μονοθεραπεία.

1. PG Steg et al, 2013: VIVIFY (eValuation of the IntraVenous If inhibitor ivabradine after ST-segment elevation myocardial infarction).¹³

Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, έλεγχομένη με placebo, πιλοτική μελέτη.

Σε 121 ασθενείς με STEMI, μέσης ηλικίας 59.4 \pm 11.0 έτη, που υποβλήθηκαν σε πρωτογενή άγγειοπλαστική (PPCI) και είχαν φλεβοκομβικό ρυθμό με μέση καρδιακή συχνότητα 87 \pm 9.3 bpm και συστολική αρτηριακή πίεση >90 mmHg, χορηγήθηκαν iv ιβαμπραδίνη (σε 82 ασθενείς, 5 mg έφ' άπαξ σε 30 sec και άκολουθως 5 mg σε συνεχή έγχυση για 8 ώρες) ή placebo (σε 42 ασθενείς).

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν ή καρδιακή συχνότητα και ή αρτηριακή πίεση.

Αποτελέσματα:

Σημαντική μείωση της καρδιακής συχνότητας καταγράφηκε με προσθήκη ιβαμπραδίνης έναντι placebo στις 8 ώρες (22.2 \pm 1.3 έναντι 8.9 \pm 1.8 bpm, $p < 0.001$), χωρίς διαφορά στην αρτηριακή πίεση μεταξύ των δύο ομάδων. Οι διαφορές εξομοιώθηκαν μετά τις 48 ώρες. Δέν καταγράφηκε διαφορά στις τιμές των δεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης, ούτε στο κλάσμα έξώθησης, ενώ οι τελοδιαστο-

λικοί και οί τελουστολικοί ὄγκοι τῆς ἀριστερῆς κοιλίας ἦσαν σημαντικὰ μικρότεροι μὲ τὴν ἱβαμπραδίνη στὶς 1.16±0.98 μέρες μετὰ τὴν ἔναρξη τῆς θεραπείας.

Φάνηκε ὅτι ἡ χορήγηση iv ἱβαμπραδίνης στὸ STEMI προκαλεῖ μιὰ ταχεῖα καὶ ἀναστρέψιμη ἐπιβράδυνση τῆς καρδιακῆς συχνότητας, ποὺ βρέθηκε ἀσφαλὴς καὶ καλὰ ἀνεκτὴ. Μὲ MRI καρδιάς δὲν ὑπῆρξε διαφορὰ στὸ μέγεθος τοῦ ἐμφράγματος, ἂν καὶ τὸ δείγμα ἦταν μικρὸ γιὰ συμπεράσματα κλινικῆς ἔκβασης.

Ἡ ἱβαμπραδίνη ἐναντι β-ἀναστολέα στὴν πρώιμη φάση προσθίου STEMI μετὰ ἀπὸ ἐπιτυχῆ PPCI.

1. Sergio Fasullo et al, Palermo Italy 2009: Comparison of Ivabradine Versus Metoprolol in Early Phases of Reperfused Anterior Myocardial Infarction With Impaired Left Ventricular Function: Preliminary Findings.¹⁴

Τυχαιοποιημένη μελέτη.

Διενεργήθηκε σὲ 155 ἀσθενεῖς (105 ἄντρες, 50 γυναῖκες), ἡλικίας 18 ἕως 75 ἐτῶν μὲ πρῶτο πρόσθιο STEMI, κλάση κατὰ KillipI-II, ἀποδεκτὸ ἠχοκαρδιογραφικὸ παράθυρο, εἰσαγωγή ἐντὸς 4 ὥρῶν ἀπὸ τὴν ἔναρξη τῶν συμπτωμάτων, LVEF <50%, φλεβοκομβικὸ ρυθμὸ καὶ μέση καρδιακὴ συχνότητα >80 bpm. 76 ἀσθενεῖς ἔλαβαν μετοπρολόλη (ἀρχικὰ 25 mg x 2, μὲ τιτλοποίηση σὲ 100 mg x 2) καὶ 79 ἱβαμπραδίνη (ἀρχικὰ 2,5 mg x 2, ποὺ τιτλοποιήθηκε σὲ 7,5 mg x 2) 12 ὥρες μετὰ ἐπιτυχῆ PPCI. Διερευνήθηκαν οἱ δράσεις τῆς ἱβαμπραδίνης στὶς 30 μέρες παρακολούθησης. Παρακολουθήθηκαν ἀρτηριακὴ πίεση (BP), HR, ἠλεκτροκαρδιογράφημα (ECG) καὶ ἐργαστηριακὲς παράμετροι. Μὲ ὑπερηχοκαρδιογράφημα μετρήθηκαν LVEF, τελουστολικὸς ὄγκος ἀριστερῆς κοιλίας, τελουστολικὸς ὄγκος ἀριστερῆς κοιλίας καὶ δείκτες διαστολικῆς λειτουργίας τῆς ἀριστερῆς κοιλίας (E/A, DT, IVRT).

Ἀποτελέσματα:

Καταγράφηκαν σημαντικὲς μειώσεις τῆς BP καὶ τῆς HR (παρόμοια) καὶ στὶς δύο ὁμάδες. Ἡ ἱβαμπραδίνη ἔδειξε σημαντικὴ αὔξηση τοῦ EF καὶ μείωση τοῦ τελουστολικοῦ καὶ τελουστολικοῦ ὄγκου στοὺς 2 μῆνες θεραπείας, ἐνῶ ἡ μετο-

προλόλη μόνο αὔξηση τοῦ EF.

Οἱ δύο ὁμάδες δὲν παρουσίασαν σημαντικὲς διαφορὲς στὰ στεφανιαῖα συμβάματα, στὶς ἀνεπιθύμητες ἐνέργειες, στὴ θνητότητα καὶ στὶς ἐπανεισαγωγὲς στὶς 60 μέρες θεραπείας.

Ἐπιπρόσθετη δράση τῆς ἱβαμπραδίνης στὴν ἀναδιαμόρφωση (Remodeling) ἀσθενῶν μὲ STEMI, βέλτιστη φαρμακευτικὴ ἀγωγή καὶ ἐπιτυχῆ PPCI.

1. Edouard Gerbaud et al, 2014: Effect of ivabradine on left ventricular remodeling after reperfused myocardial infarction: A pilot study.¹⁵

Πιλοτικὴ, μὴ τυχαιοποιημένη μελέτη παρατήρησης.

Σὲ 124 ἀσθενεῖς μὲ STEMI, ποὺ λάμβαναν συμβατικὴ ἀγωγή ὅπως συνιστᾶται ἀπὸ τὶς κατευθυντήριες ὁδηγίες, προστέθηκε ἱβαμπραδίνη 5 mg x 2 (μὲ βισοπρολόλη ποὺ τιτλοποιήθηκε ἕως 10 mg μὲ στόχο HR <60 bpm) ἢ placebo, 1 ἕως 3 ὥρες μετὰ ἐπιτυχῆ PPCI καὶ ὅταν HR ≥70 bpm. Μὲ MRI καρδιάς μετρήθηκαν ὄγκοι, μᾶζα, κλάσμα ἐξώθησης, πάχος τοιχωμάτων ἐμφραγματικῆς καὶ μὴ ἐμφραγματικῆς περιοχῆς τῆς ἀριστερῆς κοιλίας, στὶς 6 μέρες καὶ στοὺς 3 μῆνες. Διάρκεια: 3 μῆνες.

Ἀποτελέσματα:

Μεγαλύτερη μείωση τῆς HR καταγράφηκε στὴν ὁμάδα τῆς ἱβαμπραδίνης στὶς 6 μέρες καὶ στοὺς 3 μῆνες. Ἐπίσης, μικρότερη αὔξηση τοῦ τελουστολικοῦ ὄγκου καὶ μεγαλύτερη αὔξηση τοῦ EF καταγράφηκαν στοὺς 3 μῆνες. Φάνηκε ὅτι ἡ πρώιμη χορήγηση τῆς ἱβαμπραδίνης σὲ STEMI μὲ ἐπιτυχῆ ἐπαναμείωση (ροὴ TIMI 3) μπορεῖ νὰ βελτιώσει τὴν ἀναδιαμόρφωση τῆς ἀριστερῆς κοιλίας, ὅταν προστίθεται στὴ σύγχρονη θεραπεία ποὺ περιλαμβάνει β-ἀναστολεῖς.

Μελέτες μὲ τὴν ἱβαμπραδίνη στὴν καρδιακὴ ἀνεπάρκεια

Ἴβαμπραδίνη, Καρδιακὴ Ἀνεπάρκεια καὶ πρόληψη καρδιαγγειακῶν συμβαμάτων.

1. Swedberg K et al, 2010: SHIFT (Systolic Heart failure treatment with If inhibitor ivabradine Trial).¹⁶

Τυχαιοποιημένη, διπλὴ τυφλή, πολυκεντρικὴ

μελέτη, έλεγχομένη με είκονικό φάρμακο.

Σε 6.558 ασθενείς με συμπτωματική χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, συστολική δυσλειτουργία της άριστερης κοιλίας (EF \leq 35%) και HR \geq 70 bpm, που λάμβαναν συμβατική, βασισμένη στις κατευθυντήριες οδηγίες, θεραπεία προστέθηκε ιβαμπραδίνη 5 mg x 2 άρχικά, που τιτλοποιήθηκε έως 7.5 mg x 2. Διάρκεια: 22.9 μήνες.

Σύνθετα πρωτογενή καταληκτικά σημεία: καρδιαγγειακή θνητότητα ή εισαγωγή στο νοσοκομείο για επιδεινούμενη καρδιακή ανεπάρκεια.

Αποτελέσματα:

Η ιβαμπραδίνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο του καρδιαγγειακού θανάτου και της εισαγωγής για επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας κατά 18%, συγκριτικά με είκονικό φάρμακο ($p < 0.0001$). Χρειάζεται να θεραπευτούν 26 ασθενείς για ένα χρόνο, για να προληφθεί ένα πρωτογενές καταληκτικό σημείο.

Η ιβαμπραδίνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο της εισαγωγής για επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας κατά 26%, συγκριτικά με είκονικό φάρμακο ($p < 0.001$) και τον κίνδυνο του θανάτου από καρδιακή ανεπάρκεια κατά 26%, συγκριτικά με είκονικό φάρμακο ($p < 0.014$).

Σε άρχική καρδιακή συχνότητα \geq 75 bpm η ιβαμπραδίνη μείωσε σημαντικά το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, την καρδιαγγειακή θνητότητα, την όλική θνητότητα, το θάνατο από καρδιακή ανεπάρκεια και την εισαγωγή για άπορρυθμια της καρδιακής ανεπάρκειας.

Ίβαμπραδίνη, Καρδιακή Άνεπάρκεια και βελτίωση στην άνοχη στην άσκηση και στη λειτουργική κλάση.

1. Volterrani M et al, 2011: CARVIVA (effect of CARVEDILOL, IVABRADINE or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure).¹⁷

Προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη.

Σε 121 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, που λάμβαναν μέγιστη δόση αναστολέα του μετατρεπτικού ένζυμου της αγγειοτασίνης, εκτιμήθηκε η δράση της ιβαμπραδίνης (>7.5 mg x 2) μόνης ή σε συνδυασμό με την καρβεδιλόλη (5/12,5 mg x 2) έναντι μόνης της καρβεδιλόλης (>25 mg x 2) στην άνοχη στην άσκηση. Διάρκεια: 12 μήνες.

Αποτελέσματα:

Σημαντική βελτίωση με ιβαμπραδίνη ή το συνδυασμό με β-αναστολέα έναντι μόνο του β-αναστολέα στη διάρκεια βλεπτης βάρδισης, στις παραμέτρους της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης (MVO₂, VO₂, VAT) και στη λειτουργική κλάση κατά NYHA.

Βιβλιογραφία

- 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. European Heart Journal (2013) 34, 2949-3003.
- European Medicines Agency recommends measures to reduce risk of heart problems with Corlentor/Procoralan (ivabradine). EMA/705247/2014.
- 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. European Heart Journal (2012) 33, 1787-1847.
- Antianginal and Antiischemic Effects of Ivabradine, an If Inhibitor, in Stable Angina. A Randomized, Double-Blind, Multicentered, Placebo-Controlled Trial. Jeffrey S. Borer, MD; Kim Fox, MD; Patrice Jaillon, MD; et al. Guy Lerebours, MD; for the Ivabradine Investigators Group. Circulation. 2003;107:817-823.
- Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Jean-Claude Tardif, Ian Ford, Michal Tendera, Martial G. Bourassa, and Kim Fox for the INITIATIVE Investigators. European Heart Journal (2005) 26, 2529-2536.
- Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Drugs. 2007;67(3):393-405.
- Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, et al; ASSOCIATE Study Investigators. Eur Heart J. 2009;30:540-548.
- Ivabradine in combination with β -blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study. Werdan K, Ebelt H, Nuding S, et al. Clin Res Cardiol. 2012;101:365-373.
- Treatment of stable angina pectoris by ivabradine in every day practice: the REDUCTION study. Koster R, Kaehler J, Meinertz T; REDUCTION Study Group. Am Heart J. 2009 Oct;158(4).
- Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Lancet. 2008;372:807-816.

11. Rationale, design, and baseline characteristics of the Study assessing the morbidity-mortality benefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease (SIGNIFY trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease without clinical heart failure. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. *Am Heart J* 2013;166:654-61.
12. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. *N Engl J Med* 2014;371:1091-9.
13. Safety of intravenous ivabradine in acute ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention: a randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot study. PG Steg, E Lopez-de-Sa, F Schiele, M Hamon, T Meinertz, J Goicolea, K Werdan, JL Lopez-Sendon, on behalf of the VIVIFY (eValuation of the IntraVenous If inhibitor ivabradine after ST-segment elevation myocardial infarction) investigators). *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2(3) 270-279.
14. Comparison of ivabradine versus metoprolol in early phases of reperfused anterior myocardial infarction with impaired left ventricular function: preliminary findings. Fasullo S, Cannizzaro S, Maringhini G, Ganci F, Giambanco F, Vitale G, Pinto V, Migliore G, Torres D, Sarullo FM, Paterna S, Di Pasquale P. *J Card Fail.* 2009 Dec;15(10):856-63.
15. Effect of ivabradine on left ventricular remodelling after reperfused myocardial infarction: A pilot study. Gerbaud E, Montaudon M, Chasseraud W, Gilbert S, Cochet H, Pucheu Y, Horovitz A, Bonnet J, Douard H, Coste P. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014 Jan;107(1):33-41.
16. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. *Lancet.* 2010 Sep 11;376(9744):875-85.
17. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). Volterrani M, Cice G, Caminiti G, Vitale C, D'Isa S, Perrone Filardi P, Acquistapace F, Marazzi G, Fini M, Rosano GM. *Int J Cardiol.* 2011 Sep 1;151(2):218-24.

