

L'USO DELLA IVABRADINA NEL PAZIENTE CON ANGINA

C. Borghi, E. Conficoni

**Cattedra di Medicina Interna,
Policlinico S. Orsola-Malpighi,
Università degli Studi di Bologna.**

L'angina stabile è una sindrome caratterizzata da dolore toracico provocato da uno sforzo o da uno stress emotivo, che si risolve con il riposo o l'assunzione di nitroderivati. Il termine è stato introdotto nel 1772 da William Heberden per caratterizzare una sindrome che comprendeva una sensazione di ansia e soffocamento al torace correlata all'esercizio¹. L'eziologia fu individuata qualche anno dopo². Tale termine attualmente si riferisce all'ischemia che è causata da un disequilibrio tra l'apporto e il consumo di ossigeno al miocardio e la cui causa più frequente è l'aterosclerosi coronarica (CAD). Si stima che in Europa 30.000-40.000/1.000.000 di persone siano affette da angina stabile. La prognosi individuale del singolo paziente può essere molto varia in base a fattori clinici, funzionali ed anatomici. I fattori di rischio (ipertensione arteriosa sistemica, ipercolesterolemia, diabete mellito, fumo) hanno un'influenza negativa così come la disfunzione del ventricolo sinistro, la malattia multivasale, la presenza di stenosi prossimali, la distribuzione e la severità delle stenosi, il tipo di placca.

In termini fisiologici l'apporto di ossigeno dipende dalla saturazione arteriosa, dall'estrazione miocardica e dal flusso coronarico. Le prime due tendono ad essere fisse in circostanze normali, il flusso coronarico a sua volta dipende dal tono arteriolare e dalla sezione del lume del vaso, che possono alterarsi in presenza di una placca aterosclerotica, con conseguente squilibrio tra domanda e offerta di ossigeno e comparsa di sintomi anginosi. Il consumo di ossigeno miocardico dipende dallo stress di parete, dalla contrattilità del miocardio e, in particolare, dalla frequenza cardiaca, che condiziona un aumento del consumo di ossigeno proporzionale al numero di battiti e, quando elevata, determina una riduzione della durata della diastole con conseguente riduzione della perfusione miocardica, soprattutto a livello endocardico, e la comparsa di sintomi quali il dolore toracico, la dispnea e la tachicardia. In aggiunta, lo svi-

luppo di ischemia miocardica è responsabile dell'attivazione del sistema nervoso simpatico, che promuove lo sviluppo di un circolo vizioso che aumenta il consumo di O₂ attraverso la vasocostrizione coronarica e, nuovamente, l'aumento della frequenza cardiaca, il cui controllo appare pertanto uno degli aspetti più rilevanti nel miglioramento della prognosi clinica dei pazienti anginosi.

Farmaci antianginosi

L'aumento della frequenza cardiaca è uno dei maggiori determinanti del consumo di ossigeno miocardico e favorisce lo sviluppo dell'aterosclerosi. Dati epidemiologici hanno evidenziato una correlazione tra frequenza cardiaca e morbilità/mortalità. Per contro, è stato documentato come la riduzione della frequenza cardiaca, in pazienti con infarto del miocardio, sia correlata con la riduzione della mortalità per cause cardiache³. In particolare, la riduzione della FC aumenta il tempo di perfusione diastolica e la perfusione coronarica e riduce la domanda ed il consumo di ossigeno contribuendo a ridurre il rischio e l'eventuale durata dell'ischemia miocardica.

I farmaci più comunemente utilizzati nei pazienti con cardiopatia ischemica sono i beta-bloccanti e i calcio-antagonisti, che agiscono riducendo il consumo di ossigeno, aumentando l'intervallo diastolico e favorendo così il miglioramento del riempimento ventricolare e della perfusione coronarica. Il loro effetto anti-ischemico è principalmente dovuto alla riduzione della frequenza cardiaca.

I *beta-bloccanti* sono indicati nella terapia dell'angina stabile per le loro proprietà anti-anginose (classe di raccomandazione 1, livello di evidenza A) e per la capacità di migliorare la prognosi (classe di raccomandazione 1, livello di evidenza A). È stata dimostrata una riduzione del rischio di morte per causa cardiovascolare pari al 30% nei pazienti con pregresso infarto del miocardio⁴. Il meccanismo d'azione consiste nella riduzione della richiesta di O₂ sia a riposo che sotto sforzo conseguente ad una diminuzione della FC, della contrattilità e della pressione arteriosa sistemica. Agiscono inibendo la stimolazione adrenergica che attraverso i recettori beta provoca l'aumento dell'AMPc intracellulare. Quest'ultimo è un modulatore diretto dei canali If e in più induce la fosforilazione del canale del calcio mediata dall'enzima proteinchinasi A, aumentando l'ingresso di calcio nella cellula miocardica. Bloccando entrambi i canali implicati nella depolarizzazione diastolica, hanno un'azione bradicardizzante. I beta-bloccanti hanno anche un effetto inotropo negativo proprio a causa della loro azione di blocco dei canali del calcio e riducono la conduzione atrio-ventricolare a causa del blocco adrenergico del NAV.

I *calcio-antagonisti* sono anch'essi indicati nel trattamento dell'angina stabile come anti-anginosi (classe di raccomandazione 1, livello di evidenza A) perché agiscono bloccando direttamente i canali del calcio di tipo L; la loro azione bradicardizzante e la proprietà di ridurre la contrattilità cardiaca comportano una diminuzione delle richieste di ossigeno⁵.

Il ruolo della ivabradina: meccanismo d'azione

L'*ivabradina* è un inibitore dei canali ionici If del nodo seno-atriale, co-

nosciuti anche come “canali attivati in iperpolarizzazione, modulati da nucleotidi ciclici”.

La corrente I_f , descritta venti anni fa da Di Francesco, è la principale determinante della depolarizzazione delle cellule del nodo seno-atriale, infatti guida il potenziale delle cellule pacemaker verso valori sempre più positivi fino al raggiungimento del valore soglia, che genera un nuovo potenziale d'azione⁶. La “f” sta per “Funny” e tale nome deriva dalle singolari caratteristiche della corrente. In primo luogo essa è generata da canali che si attivano in iperpolarizzazione, laddove tutti gli altri si attivano in depolarizzazione. L'apertura dei canali dà origine ad una corrente in ingresso che si attiva con una cinetica lenta e che fa passare ioni sodio e potassio. La corrente netta che si osserva è una corrente entrante determinata dalla diversa conduttanza del canale per gli ioni sodio in entrata e degli ioni potassio in uscita. La corrente depolarizza la cellula e il potenziale diastolico raggiunge così la soglia di attivazione delle correnti depolarizzanti e si ha la genesi di un nuovo potenziale d'azione. La seconda peculiarità è che il canale è regolato direttamente dai nucleotidi ciclici con un meccanismo indipendente dalla fosforilazione.

Strutturalmente tali canali sono costituiti da un tetramero costituito da proteine codificate dai geni HCN. La famiglia HCN include quattro isoforme (HCN 1-4), ognuna ha una cinetica differente e una diversa distribuzione tissutale^{7,8}. Ciascun monomero è costituito da sei segmenti transmembrana ad alfa-elica (S1-S6), S4 è il sensore del voltaggio, il segmento P corrisponde alla zona del poro tra S5 e S6, ed è presente un sito di riconoscimento per l'AMP ciclico nella regione C-terminale del peptide. Quest'ultima caratteristica lo distingue dagli altri canali. Il canale è costituito dall'assemblamento di quattro isoforme che possono essere differenti tra di loro, in particolare sono simili nella regione trans membrana e nel sito di riconoscimento dell'AMP ciclico ma differiscono nella regione amino e carbossi-terminale. Nel nodo seno atriale l'isoforma predominante è HCN4, seguita da HCN1 e HCN2⁹⁻¹². Correnti simili sono state individuate in diversi tipi di neuroni e nei fotorecettori retinici, sono implicate nella regolazione dell'eccitabilità neuronale, della plasticità sinaptica e della visione notturna^{13,14}. I geni HCN sono espressi a livello ventricolare in condizioni fisiologiche, ma anche in situazioni patologiche (scompenso cardiaco, ipertrofia ventricolare...) associate ad elevato consumo di ossigeno e come tali prognosticamente favorite dal controllo della frequenza cardiaca (es. effetto prognosticamente favorevole dei beta-bloccanti nella insufficienza cardiaca).

In considerazione della rilevanza che questi canali hanno nella genesi e nel controllo dell'attività pace maker, sono stati il bersaglio della terapia farmacologica nel controllo della frequenza cardiaca.

L'ivabradina, inibitore dei canali I_f , essendo lipofila, penetra attraverso la membrana plasmatica e blocca il canale quando questo è aperto, ovvero durante l'iperpolarizzazione^{15,16}.

Una caratteristica fondamentale del blocco del canale da parte di ivabradina è che riduce la conduttanza del canale, ma non ne modifica la voltaggio-dipendenza, cioè le proprietà biofisiche¹⁷. Inoltre l'effetto farmacologico dell'ivabradina è maggiore a frequenze cardiache elevate. Ciò dipende da un'interazione farmaco-canale che si basa sullo stato biofisico del canale stesso, e quindi sui cicli di apertura e chiusura¹⁸.

Il ruolo della ivabradina: aspetti farmacologici

L'ivabradina è un farmaco con caratteristiche farmacologiche del tutto peculiari (Fig. 1) e dotato di un effetto bradicardizzante selettivo, che riduce la frequenza sinusale ma non altera le proprietà contrattili del miocardio. La selettività d'azione può rappresentare un importante vantaggio terapeutico. Inoltre, le evidenze dimostrano come l'ivabradina agisca diversamente sulle diverse isoforme dei canali, legandosi e bloccando l'isoforma HCN4 quando questa è aperta, mentre l'isoforma HCN1 sembra essere coinvolta quando è chiusa. In realtà il blocco nei confronti della isoforma HCN1 avviene quando quest'ultimo si trova in uno stato di transizione tra la forma aperta e quella chiusa¹⁹. Tutto ciò attribuisce alla ivabradina un meccanismo d'azione originale, che si differenzia da quello di tutti gli altri farmaci bradicardizzanti ed antianginosi e può rappresentare una valida alternativa per il controllo della frequenza cardiaca e delle manifestazioni anginose che conseguono al suo aumento.

Angina e ivabradina

Il razionale dell'utilizzo di ivabradina nei pazienti affetti da angina stabile deriva dall'azione bradicardizzante selettiva del farmaco (Fig. 2).

Studi eseguiti su animali hanno dimostrato che la riduzione della frequenza cardiaca e della contrattilità miocardica partecipano equamente alla riduzione del consumo di ossigeno durante l'esercizio²⁰. L'ivabradina agisce esclusivamente sui canali If, non ha azione su altri canali ionici e non altera la concentrazione intracellulare di AMPc, quindi non deprime la contrattilità miocardica né la conduzione intracardiaca e ha effetti minimi sulla pressione arteriosa.

L'effetto anti-anginoso dell'ivabradina è stato dimostrato da numerosi studi clinici che hanno evidenziato un effetto non inferiore a quello ottenuto con

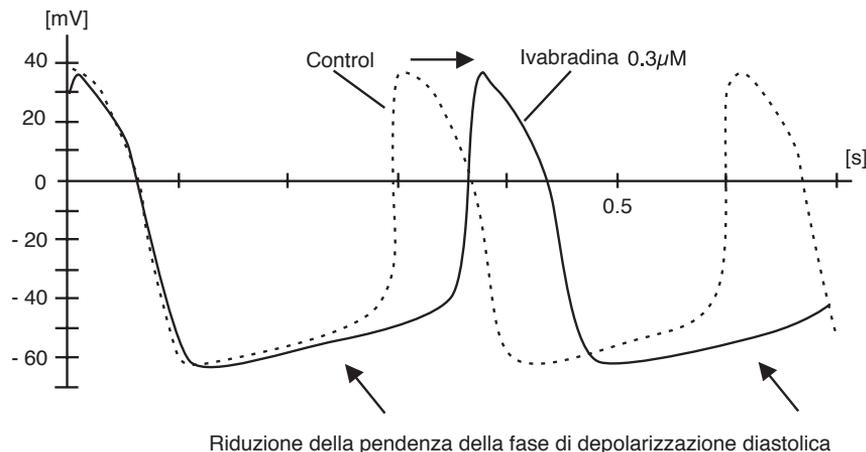


Fig. 1. Meccanismo d'azione selettiva della ivabradina a livello del nodo seno-atriale (da Di Francesco and Camm, *Drugs* 2004; 64:1757-65).

i beta-bloccanti e con i calcio antagonisti²¹⁻²³.

Interessanti informazioni aggiuntive sono derivate dai risultati dello studio BEAUTIFUL²⁴ che, nonostante non sia stato in grado di dimostrare una riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare (endpoints primari: morte cardiovascolare, ospedalizzazione per IMA fatale o non fatale, ospedalizzazione o per nuova insorgenza o per peggioramento dell'insufficienza cardiaca) nei pazienti con malattia coronarica stabile e disfunzione del ventricolo sinistro (FE Vsin<40%) e trattati con ivabradina 7.5 mg bid, ha comunque evidenziato aspetti di significativo miglioramento della prognosi clinica cardiovascolare nei pazienti che presentavano valori di FC >70 bpm. In particolare, nei pazienti dello studio BEAUTIFUL il rilievo di una frequenza cardiaca elevata si associa ad un aumento del rischio di morte cardiovascolare (34%), del numero di ospedalizzazioni per infarto acuto del miocardio fatale o non (46%) e delle procedure di rivascularizzazione coronarica (38%). In tale sottopopolazione di pazienti, il trattamento con ivabradina ha ridotto l'incidenza di ospedalizzazione per infarto del miocardio acuto fatale e non (riduzione del rischio relativo di ospedalizzazione del 36%) e degli interventi di rivascularizzazione coronarica (riduzione del RR del 30%) (Tab. I) confermando come un valore di FC >70 bpm sia un fattore prognosticamente negativo per l'outcome cardiovascolare in pazienti con malattia coronarica stabile e disfunzione ventricolare.

Alla luce delle caratteristiche del farmaco, lo studio BEAUTIFUL è stato oggetto di un'analisi post hoc²⁵ condotta enucleando un sottogruppo di pazienti con angina limitante (NYHA II, III) e all'interno di questo identificando un ulteriore sottogruppo con valori di FC >70 bpm. Nel gruppo di pazienti con angina limitante il trattamento con ivabradina ha ridotto significativamente il rischio di morte cardiovascolare e l'ospedalizzazione per IMA fatale e non (endpoint primario P: 0.05) e ha limitato l'ospedalizzazione per infarto del miocardio (coronary endpoint, P 0.02). Nel gruppo di pazienti con angina limitante e FC >70 bpm, il beneficio appare ancora più ampio, documentando una riduzione del 73% dell'ospedalizzazione per infarto del miocardio (p = 0.002) e del 59% degli interventi di rivascularizzazione coronarica (p = 0.04), (Fig. 3).

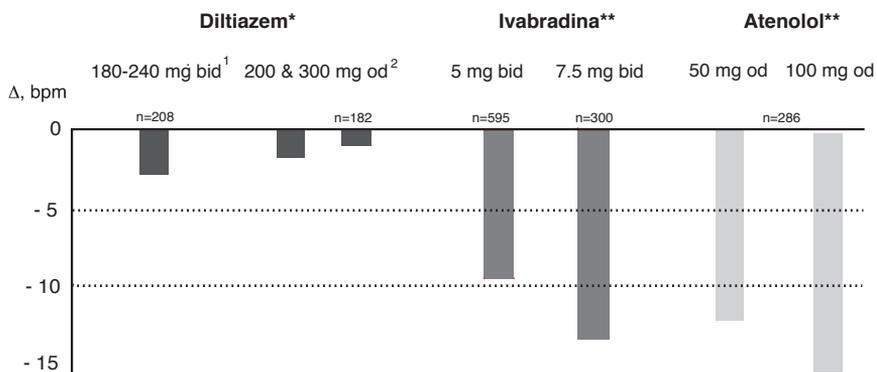


Fig. 2. Effetto di diltiazem, atenololo ed ivabradina sui valori di frequenza cardiaca a riposo (da: * 1 Weiss. 1993. 2 Frances. 1995., **Tardif J-C et al. 2005).

Tabella I - Sintesi dei benefici della ivabradina nei pazienti con FC > 70 battiti/minuto.

<i>Endpoints predefiniti</i>	<i>Rischio Relativo</i>	<i>Riduzione del rischio</i>	<i>Valore P</i>
Infarto del miocardio fatale	0.68	-32%	0.114
Ospedalizzazione per infarto del miocardio	0.64	-36%	0.001
Ospedalizz. per infarto del miocardio o angina instab.	0.78	-22%	0.023
Ospedalizz. per infarto del miocardio, angina instabile o rivascolarizzazione	0.77	-23%	0.009
Rivascolarizzazione coronarica	0.70	-30%	0.016

Dall'analisi post hoc dello studio BEAUTIFUL si deduce pertanto che l'effetto anti-anginoso dell'ivabradina si rende evidente anche attraverso una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti con malattia coronarica stabile e disfunzione del ventricolo sinistro complicata da angina limitante. Tutto ciò è in accordo con l'osservazione che in questo sottogruppo di pazienti l'ospedalizzazione è dovuta principalmente a cause ischemiche, mentre la frequenza di ospedalizzazione per scompenso cardiaco è risultata più bassa rispetto alla popolazione generale del gruppo iniziale. Tale effetto favorevole della ivabradina sembra essere particolarmente rilevante in tutti i pazienti nei quali non sia possibile raggiungere un controllo efficace della frequenza cardiaca in ragione dell'incapacità di essere trattati con beta-bloccanti per la comparsa di eventi avversi o controindicazioni maggiori. In termini pratici, la percentuale di tali pazienti sembra essere tutt'altro che trascurabile e ciò giustifica l'indicazione clinica oggi codificata per ivabradina e che ne raccomanda l'impiego nei pazienti con angina stabile che sono intolleranti ai beta-bloccanti o che presentano controindicazioni al loro utilizzo⁵, (Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B).

Recentemente l'efficacia antianginosa dell'ivabradina è stata estesa, sulla base dei dati emersi dallo studio ASSOCIATE²⁶ che dimostrano come tale farmaco in associazione con atenololo abbia un'efficacia addizionale anti-anginosa e anti-ischemica. Lo studio dimostra infatti come l'associazione dei due farmaci consenta di ottenere un aumento della durata dell'esercizio al test da sforzo, un aumento dell'intervallo di tempo dall'insorgenza di angina e di sintomi anginosi che limitano l'esercizio, un incremento del tempo in cui si manifestano alterazioni elettrocardiografiche (sottolivellamento del tratto ST pari a 1 mm) rispetto al gruppo di pazienti trattati con atenololo e placebo. La posologia dell'atenololo impiegata nello studio, 50 mg/die, riflette i dosaggi medi utilizzati nel trattamento dei pazienti dopo un infarto acuto del miocardio e conferma come, frequentemente, nella pratica clinica i betabloccanti siano sotto dosati rispetto a quanto valutato nei trial clinici, soprattutto in ragione della loro ridotta tollerabilità e del fatto che spesso l'utilizzo di tali farmaci alla posologia intera può comportare la comparsa di astenia, depressione, broncospasmo e disfunzione erettile²⁷.

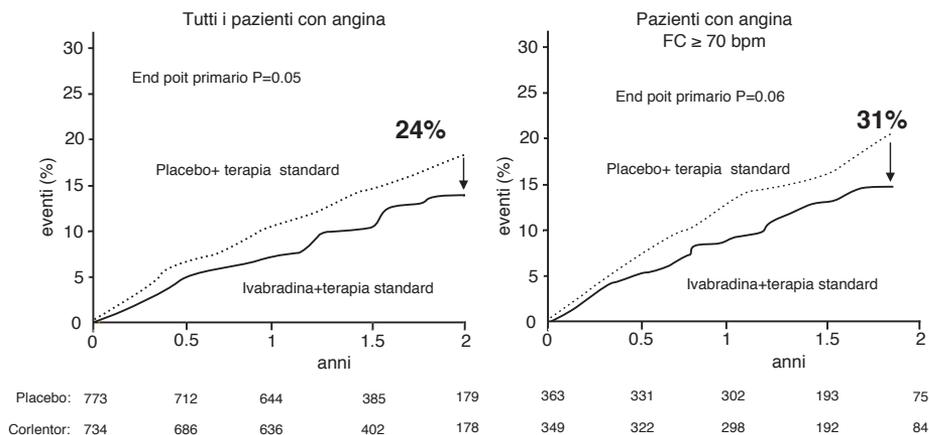


Fig. 3. Effetti del trattamento con ivabradina nei pazienti con angina ed arruolati nello studio BEAUTIFUL (da Fox K, et al. Eur Heart J. 2009 FASTTRACK).

Ciò significa che nei pazienti in cui non si riesce a raggiungere il dosaggio ottimale del beta bloccante o in quelli in cui non si raggiunge una riduzione sufficiente della FC, la combinazione con ivabradina può essere un'opzione terapeutica appropriata e ciò allarga ulteriormente la possibilità di impiego di tale farmaco, sicuramente innovativo, nel paziente anginoso.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Heberden*. Some account of a disorder of the breast. Med Transact R Coll Phys Lond 1772; 2:59
- 2) *CH Parry*. An inquiry into the symptoms and causes of syncope anginosa, commonly called angina pectoris. Edinburgh, London: Bryce, Murray and Callow, 1799
- 3) *Cucherat M et al*. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. Eur Heart J 2007 Dec; 28(24):3012-9
- 4) *Yusuf S, Wittes J, Friedman L*. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. JAMA 1988; 260:2088-93
- 5) *Kim Fox et al*. Guidelines of the management of stable angina pectoris. European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehl002
- 6) *DiFrancesco D*. Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. Annu Rev Physiol 1993; 55:455-72
- 7) *Accili EA, Proenza C, Baruscotti M, Di Francesco D*. From funny current to HCN channels: 20 years of excitation. New Phsiol Sci 2002; 17:32-37
- 8) *Robinson RB, Siegelbaum SA*. Hyperpolarization-activated cation current: from molecules to physiological function. Annu Rev Physiol 2003; 65:453-480
- 9) *Santoro B, Liu DT, Yao H, et al*. Identification of a gene encoding a hyperpolarization-activated pacemaker channel of brain. Cell 1998; 93:717-29
- 10) *Shi W, Wymore R, Yu H, et al*. Distribution and prevalence of hyperpolarization-

- activated cation channel (HCN) mRNA expression in cardiac tissues. *Circ Res* 1999; 85:e1-e6
- 11) *Moroni A, Gorza L, Beltrame M, et al.* Hyperpolarization activated cyclic nucleotide-gated channel 1 is a molecular determinant of the cardiac pacemaker current *If*. *J Biol Chem* 2001; 276:29233-41
 - 12) *Altomare C, Terragni B, Brioschi C, et al.* Heteromeric HCN1-HCN4 channels: a comparison with native pacemaker channels from the rabbit sinoatrial node. *J Physiol* 2003; 549:347-59
 - 13) *Pape HC.* Queer current and pacemaker: the hyperpolarization-activated cation current in neurons. *Annu Rev Physiol* 1996; 58:299-327
 - 14) *Demontis GC, Moroni A, Gravante B, et al.* Functional characterization and sub-cellular localisation of HCN1 channels in rabbit retinal rod photoreceptors. *J Physiol* 2002; 542:89-97
 - 15) *DiFrancesco D.* Some properties of the UL-FS 49 block of the hyperpolarization-activated current (*If*) in sino-atrial node myocytes. *Pflugers Arch* 1994; 427:64-70
 - 16) *Van Bogaert PP, Goethals M, Simoens C.* Use- and frequency-dependent blockade by UL-FS 49 of the *if* pacemaker current in sheep cardiac Purkinje fibres. *Eur J Pharmacol* 1990; 187:241-56
 - 17) *DiFrancesco D.* Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. *Pharmacol Res* 2006; 53:399-406
 - 18) *Bucchi A, Baruscotti M, DiFrancesco D.* Current-dependent block of rabbit sinoatrial node *If* channels by ivabradine. *J Gen Physiol* 2002; 120:1-13
 - 19) *Bucchi A, Tognatti A, Milanesi R, Baruscotti M, DiFrancesco D.* Properties of ivabradine induce block of HCN1 and HCN4 channels. *J. Physiol.* Published online Feb 16, 2006 DOI: 10.1113/jphysiol.2005.100776
 - 20) *Colin P et al.* Contribution of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284:H676-682
 - 21) *Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G.* Antianginal and antiischemic effect of Ivabradine, an *If* Inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107:817-823
 - 22) *Tardif J-C, Ford I, Bourassa MG, Fox K, INITIATIVE Investigators* efficacy of ivabradine, a new selective *If* inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26:2529-36
 - 23) *Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM.* 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
 - 24) *Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R.* Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction, BEAUTIFUL: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372:807-816
 - 25) *Fox K, Ford I, Steg GP, Tendera M, Robertson M, Ferrari R.* 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 FASTTRACK
 - 26) *Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T.* Efficacy of the *If* current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy. A 4 month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009; Jan:9
 - 27) *Gislason GH, Abildstrom SZ, Gadsboll N, Buch P, friberg J, Rasmussen S, Kober L, Stender S, Madsen M, Torp-Pedersen C.* Long term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27:1153-58