

Indicaciones en la práctica diaria para el tratamiento con ivabradina en la insuficiencia cardíaca sistólica crónica

Real world indications to ivabradine treatment in chronic systolic heart failure

Gabriele Fragasso
IRRCS San Raffaele, Milán, Italia



Fragasso describe para SIIC su artículo editado en *Journal of Cardiovascular Medicine* 19(7):351-356, Jul 2018.

La colección en papel de *Journal of Cardiovascular Medicine* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2008. Indizada en Current Contents - Clinical Medicine, Embase, PubMed/Medline, Science Citation Index Expanded, SCOPUS y SIIC Data Bases.



www.siic.salud.com/lmr/fuentes-informativas.php
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtm.php

Milán, Italia (*especial para SIIC*)

Ivabradine, a relatively recently developed drug, acts by reducing the heart rate (HR) via specific inhibition of the funny current, a mechanism different from that of beta-blockers (BB). Its use in patients with ischemic heart disease or heart failure (HF) has been endorsed by the results of the BEAUTIFUL and SHIFT studies. In HF patients ivabradine is at present recommended by the European Society of Cardiology (ESC) and the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America in symptomatic patients (NYHA II-IV), with left ventricular ejection fractions (LVEF) of 35% or less, who are in sinus rhythm and either do not tolerate BB, or have a resting HR at least 70 beats/min despite the maximally tolerated BB dose.

We have recently analysed and reported the real-life proportion of HF patients eligible for ivabradine treatment, according to ESC guidelines.

From a total cohort of 1070 patients attending our HF clinic in a 68 month period of observation, we identified 308 patients with systolic HF, NYHA class at least 2 at first visit, who were previously seen in the clinic at least two times, to ensure that there was enough time to optimize treatment. Patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and those who were visited only once during this observation period were excluded from our analysis. This choice is justified by the fact that at least two visits are needed, at variable time intervals, to optimize and up-titrate guideline-directed medical therapy (GDMT), including the attainment of the maximally tolerated BB dose, which is regularly attained within 6 months.

In our analysis we started from patients who were being treated with BB at the maximum tolerated dose and we identified how many of these patients met all three cri-

La ivabradina es un fármaco relativamente nuevo que reduce la frecuencia cardíaca (FC) mediante la inhibición específica de la corriente *if* (*funny*), un mecanismo distinto del de los betabloqueantes (BB). Su utilización en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica o insuficiencia cardíaca (IC) fue avalada por los resultados de los estudios BEAUTIFUL y SHIFT.

Según las guías de la *European Society of Cardiology* (ESC), el *American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines* y la *Heart Failure Society of America*, actualmente, la ivabradina está indicada en los pacientes con IC sintomática (clase II a IV de la *New York Heart Association* [NYHA]), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de 35% o menos, ritmo sinusal e intolerancia al tratamiento con BB o que presentan, en reposo, 70 latidos por minuto como mínimo, con la dosis máxima tolerada de BB.

Recientemente comunicamos el porcentaje de enfermos con IC candidatos a ser tratados con ivabradina en la práctica diaria, sobre la base de las recomendaciones de la ESC.

En la totalidad de la cohorte de 1070 pacientes asistidos en la clínica de IC, durante un período de observación de 68 meses, se identificaron 308 enfermos con IC sistólica, clase NYHA II, como mínimo, en la primera consulta, y controlados en la clínica en al menos dos ocasiones con la finalidad de asegurar un período suficiente para la optimización del tratamiento. Los enfermos con IC con FEVI preservada y aquellos que realizaron sólo una consulta durante el período de observación fueron excluidos de los análisis. La elección de este criterio se justifica por el hecho de que se necesitan, al menos, dos visitas a intervalos variables para optimizar y ajustar el tratamiento clínico según lo establecen las recomendaciones vigentes (*guideline-directed medical therapy* [GDMT]), incluida la dosis máxima tolerada de BB, objetivo que habitualmente se logra en el transcurso de seis meses.

En el análisis se incluyeron pacientes que recibían BB en la dosis máxima tolerada y se calculó cuántos de ellos reunían todos los criterios de inclusión (FEVI \leq 35%; FC \geq 70 latidos por minuto y clase NYHA \geq II) y eran, por lo tanto, candidatos a recibir ivabradina. Algunos de estos pacientes ya recibían este fármaco como parte del tratamiento y fueron incorporados en los análisis. Del total de 308 pacientes analizados, 251 recibían terapia con BB, según lo establecen las recomendaciones actuales, con ajuste a la dosis máxima tolerada; solo 31

teria ($EF \leq 35\%$, $HR \geq 70$ beats/min and NYHA class ≥ 2) considered as necessary for ivabradine eligibility. Some of these patients had already introduced ivabradine in their therapy and were added to the count. Out of 308 reviewed patients, 251 patients were on optimized BB therapy according to present recommendations, up-titrated to maximally tolerated dose: only 31 of these needed to introduce ivabradine or had already introduced it.

Therefore, out of the 308 patients reviewed, 57 were not on beta-blocker therapy due to either intolerance or major contraindications. Among them, 13 were on ivabradine alone. The final 44 patients were neither on BB nor on ivabradine treatment. Out of these 44 patients without negative chronotropic treatment, only 8 patients resulted to be eligible for ivabradine, according to NYHA class and EF parameters.

Overall ivabradine was indicated in 52 patients (16.8%) out of 308 enrolled.

Indications to ivabradine treatment in HF patients are based on the results of the SHIFT study. In the SHIFT study, however, despite investigators had to attain the up-titration of BB therapy, only 75% of patients were taking an evidence-based BB for HFrEF, and only 26% were at target dose. Additionally, no statistically significant differences were found in the subgroup of patients who took at least half the maximum BB dose between the ivabradine and placebo arms in terms of the primary outcome or overall mortality.

The beneficial effects of BB in all grades of HF have been demonstrated in several studies, determining an indication of class 1A according to the European and American professional guidelines. Apart from HR reduction, beneficial effects on myocardial energetics could provide a potential ancillary mechanism for decreased myocardial oxygen consumption and improved energy efficiency induced by BB in heart failure. In patients with HF, the magnitude of HR reduction could, therefore, be just a marker of a better functional response following beta-blocker administration, a consequent effect rather than a mechanism. On the other hand, pure negative chronotropism is the sole mechanism by which ivabradine exerts its effect.

In recent years, implementation of BB in HF has been steadily increasing. The proportion of patients in BB therapy can reach rates above 90% if patients are treated according to European and International guidelines and in HF clinics where the up-titration protocol is routinely attained. Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry shows that 92.7% of patients are on BB therapy. Our analysis confirms the high percentage of appropriately managed HF patients on properly up-titrated BB therapy; additionally, it shows that around 17% of them necessitate the introduction of ivabradine in order to optimize HR control.

In our study, the attained doses of BB were similar to those previously reported, confirming that the individual response to BB is very variable and that, probably, their effectiveness in reducing HR is often obtained with doses lower than those evinced from randomized clinical trials. In conclusion, overall these results confirm the limited percentage of HFrEF patients needing to ivabradine to reach target HR. However, considering the sizeable proportion of HFrEF patients intolerant to BB or with persis-

enfermos requirieron el agregado de ivabradina o ya habían introducido este fármaco.

Entre los 308 enfermos, 57 sujetos no recibían terapia con BB por intolerancia o por presentar contraindicaciones absolutas para su uso; 13 de ellos recibían únicamente ivabradina y 44 no utilizaban BB ni ivabradina. Entre estos 44 pacientes sin tratamiento inotrópico negativo, solo ocho fueron aptos para el uso de ivabradina, a juzgar por la clase NYHA y la FEVI. Globalmente, se indicó ivabradina en 52 enfermos (16.8%) de los 308 reclutados.

Las indicaciones para el tratamiento con ivabradina en la IC se basan en los resultados del estudio SHIFT. En ese trabajo, sin embargo, aunque los investigadores tenían que intentar que los enfermos utilizaran la dosis máxima tolerada de BB, solo el 75% recibía BB sobre la base de la presencia de FEVI reducida, y solo el 26% recibía la dosis adecuada. Además, en el subgrupo de pacientes que recibían, al menos, la mitad de la dosis máxima de BB, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de ivabradina y placebo, en términos del criterio principal de valoración o la mortalidad por cualquier causa.

Diversos estudios demostraron los efectos beneficiosos de los BB en los pacientes con IC de cualquier grado; estos fármacos tienen recomendación de clase IA, según las guías norteamericanas y europeas. Además de la reducción de la FC, los efectos beneficiosos sobre el metabolismo energético del miocardio representarían un posible mecanismo adicional para reducir el consumo de oxígeno en el miocardio y mejorar la eficiencia energética asociada con los BB en la IC. En los enfermos con IC, la magnitud de la reducción de la IC sería, precisamente, indicador de mejor respuesta funcional luego de la administración de BB, es decir un efecto, más que un mecanismo de acción. Por otro lado, el cronotropismo negativo puro es el único mecanismo de acción de la ivabradina.

En los últimos años, el uso de BB en la IC ha ido en aumento. El porcentaje de pacientes tratados con BB puede llegar hasta el 90%, cuando se siguen las indicaciones de las guías europeas e internacionales, y en los centros de IC en los cuales habitualmente se aplica el protocolo de ajuste de la dosis. En el *ESC Heart Failure Long-Term Registry*, con la inclusión de 12 440 enfermos, el 92.7% recibía terapia con BB. El presente análisis confirma el porcentaje alto de pacientes con IC tratados correctamente con BB en la dosis máxima tolerada; también revela que alrededor del 17% de estos enfermos necesitan introducir ivabradina con el objetivo de optimizar el control de la FC.

En el estudio, la dosis alcanzada de BB fue similar a la referida con anterioridad, de modo que se confirma que la respuesta individual a los BB es muy variable y que la eficacia, en términos de la reducción de la FC, probablemente se obtenga con dosis más bajas, en comparación con las que se utilizan en los trabajos clínicos.

En conclusión, los resultados en conjunto confirman el porcentaje limitado de pacientes con IC y FEVI reducida que requieren el agregado de ivabradina para alcanzar la FC esperada. Sin embargo, si se tiene en cuenta el porcentaje considerable de pacientes con FEVI reducida, intolerancia a los BB o con FC persistentemente alta, de más de 70 latidos por minuto a pesar del tratamiento

tent HR \geq 70 beats/min despite adequate BB implementation, the possibility to prescribe ivabradine in order to tailor therapy appears as an important additional therapeutic tool, especially in view of the increasing prevalence and related economic costs of HF.

apropiado con BB, la posibilidad de indicar ivabradina de manera individualizada parece una herramienta terapéutica adicional importante, sobre todo en el contexto de la prevalencia creciente de IC y de los costos asociados con la enfermedad.

Conexiones temáticas

