Τα αποτελέσματα της μελέτης BEAUTIFUL: μείωση του κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου με χρήση της Ivabradine

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, μέχρι το 2030 η στεφανιαία νόσος θα παραμείνει το κυρίαρχο πρόβλημα υγείας παγκοσμίως. Τα άτομα με στεφανιαία νόσο όχι μόνο βιώνουν έκπτωση της ποιότητας ζωής τους λόγω των συμπτωμάτων τους αλλά και επιβαρύνονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα που σχετίζονται με την ασθενειά τους. Η πρόληψη των μειζόνων συμβάντων, με τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, απασχολεί τους επιστήμονες τα τελευταία χρόνια. Η μελέτη BEAUTIFUL, εξετάζει την αποτελεσματικότητα ενός νέου φαρμάκου, της Ivabradine.

Τα τελευταία χρόνια η έρευνα για τη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας έχει στραφεί στην καρδιακή συχνότητα. Υπήρχαν αυξανόμενες ενδείξεις από μεγάλες επιστημονικές μελέτες ότι η αυξημένη καρδιακή συχνότητα κατά την ηρεμία (>80-85 παλμοί το λεπτό) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγγειακής ή μη νοσηρότητας και θνητότητας σε άντρες και γυναίκες με ή χωρίς διαγνωσμένη καρδιαγγειακή νόσο.

Η Ivabradine (εμπορικό σκεύασμα Procolaran) είναι ένα φάρμακο που δρα στην καρδιαγγειακή συχνότητα με εκλεκτικό τρόπο, προκαλώντας τη μείωση της. Ο μηχανισμός της διαφέρει ριζικά από άλλα φάρμακα που δρουν στην καρδιαγγειακή συχνότητα (όπως π.χ. οι β-αναστολείς). Η Ivabradine είναι η πρώτη ουσία που αναστέλει το ρεύμα If του φλεβοκόμβου, ένα μεικτό Na+/K+ ρεύμα, το οποίο ενεργοποιείται από την υπερπόλωση και ρυθμίζεται μέσω του Αυτονόμου Νευρικού Συστήματος. Το ρεύμα If είναι ο βασικός ρυθμιστής της γένεσης του ρυθμού της καρδιάς. Εξαιτίας του μηχανισμού δράσης της η Ivabradine, αναμένεται να επιδρά εκλεκτικά στην καρδιακή συχνότητα χωρίς να παρουσιάζει πολλές συστηματικές παρενέργειες. Για την αξιολόγηση της δράσης του φαρμάκου σε ασθενείς με Στεφανιαία Νόσο (ΣΝ) και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σχεδιάστηκε η μελέτη BEAUTIFUL (morBidity -mortality EvAlUaTion of the IF inhibitor Procolaran in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction). Είναι μια μεγάλη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με Placebo μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 10.917 ασθενείς από 781 κέντρα σε 33 χώρες, μεταξύ των οποίων και η Ελλάδα. Ξεκίνησε το Δεκέμβριο του 2004, υπό την καθοδήγηση ανεξάρτητης Εκτελεστικής Επιτροπής. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανακοικώθηκαν στο **Διεθνές Συνέδριο της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας στο Μόναχο, στις 31 Αυγούστου 2008**.

Σκοπός της μελέτης ήταν η αποτίμηση των οφελών στη νοσηρότητα και τη θνητότητα, της εκλεκτικής μείωσης του καρδιακού ρυθμού με τη χρήση της Ivabradine πέρα από τη βέλτιστη καθιερωμένη αγωγή, στους ασθενείς με ΣΝ και και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Σχεδιασμός της μελέτης

Κατά το διάστημα από το Δεκέμβριο του 2004 έως και το Δεκέμβριο του 2006, ελέγχθηκαν 12.473 ασθενείς από 871 κέντρα. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν τελικά 10. 917 κατάλληλοι ασθενείς, που έπασχαν από στεφανιαία νόσο και δυσειτουργία της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης της αρθστερής κοιλίας λίγότερο από 40%). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες: 5479 ασθενείς έλαβαν 5mg Ivabradine δύο φορές τη μέρα και 5438 έλαβαν placebo 2 φορές τη μέρα. Εκτός αυτών οι ασθενείς συνέχιζαν να λαμβάνουν την καθιερωμένη βέλτιστη καρδιαγγειακή αγωγή για πάσχοντες από στεφανιαία νόσο με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, η οποία μπορούσε να περιλαμβάνει β-αναστολέα, στατίνη, αΜΕΑ/αναστολείς υποδοχέων ΑΤΙΙ και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Για την ομάδα που έλαβε Ivabradine, αν η καρδιακή συχνότητα ήταν >60 παλμοί/λεπτό μετά από 2 εβδομάδες η δόση ivabradine αυξήθηκε σε 7.5mg δύο φορές την ημέρα. Έγινε σύγκριση των δύο ομάδων για το συνολικό αριθμό καρδιαγγειακών συμβάντων (δηλαδή το άθροισμα θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια, εισαγωγών στο νοσοκομείο για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και εισαγωγών στο νοσοκομείο εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) είτε πρωτοεμφανιζόμενης είτε προυπάρχουσας που χειροτέρευσε). Έγινε επίσης σύγκριση των δύο ομάδων για το συνολικό αριθμό εισαγωγών εξαιτίας εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ) και για το συνολικό αριθμό επεμβάσεων επαναγγείωσης.

Αποτελέσματα

Η μέση καρδιακή συχνότητα κατά την έναρξη της παρακολούθησης ήταν 71.6 (SD 9.9) παλμοί το λεπτό. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 19 μήνες. Η Ivabradine μείωσε την καρδιακή συχνότητα κατά 6 παλμούς το λεπτό στους 12 μήνες. Οι δύο ομάδες (Ivabradine και placebo) δεν διέφεραν όσον αφορά τον συνολικό αριθμό καρδιαγγειακών συμβάντων, εισαγωγών στο νοσοκομείο λόγω ΕΜ, ή επαναγγειώσεων. Σε μια υποομάδα των ασθενών όμως που παρουσίαζε καρδιακή συχνότητα 70 παλμούς το λεπτό ή και περισσότερο, η αγωγή με Ivabradine μείωσε τον κίνδυνο για εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω ΕΜ (hazard ratio=0.64, 95% CI 0.49-0.84, p=0.001) και την ανάγκη για επέμβαση επαναγγείωσης (hazard ratio= 0.70, 95% CI 0.52-0.93, p=0.016). Δεν προέκυψαν ζητήματα ασφάλειας κατά τη χρήση του φαρμάκου με το συνολικό αριθμό ανεπιθύμητων ενεργειών να μη διαφέρει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ανάμεσα στην ομάδα που έλαβε ivabradine και placebo.

Έτσι η μελέτη BEAUTIFUL αφ' ενός ενίσχυσε την ανάγκη μέτρησης της καρδιακής συχνότητας σε όλους τους στεφανιαίους ασθενείς, αφ΄ετέρου έδειξε ότι σε ασθενείς με συχνότητα πάνω από 70 σφύξεις το λεπτό, η πρόσθήκη της Ivabradine στην υπάρχουσα αγωγή τους θα μπορούσε να είναι επωφελής. IB