

# Ενθαρρυντικές ενδείξεις για την ivabradine σαν όπλο για τους καρδιαγγειακούς ασθενείς

## Εν αναμονή των αποτελεσμάτων της μελέτης beautiful

Η Στεφανιαία Νόσος (ΣΝ), η πιο συχνή καρδιακή νόσος, αφορά σε ένα διαρκώς αυξανόμενο ποσοστό του παγκόσμιου πληθυσμού. Είναι ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα που αντιμετωπίζουν σήμερα τα Συστήματα Υγείας στο Δυτικό Κόσμο, τα οποία δέχονται καθημερινά μεγάλο αριθμό περιστατικών ως αποτέλεσμα της ΣΝ. Ακόμα χειρότερα όμως είναι τα πράγματα για τους ίδιους τους πάσχοντες από ΣΝ., καθώς όχι μόνο βιώνουν έκπτωση της ποιότητας της ζωής τους λόγω των συμπτωμάτων τους, αλλά και επιβαρύνονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα που σχετίζονται με την ασθένειά τους.

**Ο**ι επίσημες οδηγίες αντιμετώπισης των ασθενών με ΣΝ. περιλαμβάνουν και τις δύο αυτές παραμέτρους: την ανακούφιση των συμπτωμάτων και την πρόληψη μείζονων συμβάντων. Ωστόσο, δεν μπορεί να ειπωθεί ότι έχουν επιτευχθεί όλοι οι στόχοι. Πολλοί ασθενείς δεν έχουν την επιθυμητή πορεία για διάφορους λόγους. Επομένως, είναι βασική η ανάγκη να αναπτυχθούν νέες θεραπευτικές επιλογές οι οποίες θα φέρουν την ιατρική κοινότητα πιο κοντά στα επιδιωκόμενα αποτελέσματα.

Νεότερες εξελίξεις τα τελευταία χρόνια δείχνουν ένα πολύ σημαντικό ρόλο για την καρδιακή συχνότητα. Έχει αρχίσει να υποστηρίζεται από κάποιους ερευνητές ότι τα μέχρι σήμερα αποδεκτά όρια ταχυκαρδίας (>90 παλμοί/λεπτό) ίσως να μην είναι τόσο ασφαλή όσο νομίζαμε. Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις από μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες ότι η αυξημένη καρδιακή συχνότητα κατά την ηρεμία (>80-85 παλμοί/λεπτό) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής ή μη νοσηρότητας και θνητότητας σε άντρες και γυναίκες με ή χωρίς διαγνωσμένη καρδιαγγειακή νόσο. Επίσης, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης και αθηροσκληρώσεως καθώς και καρδιαγγειακών συμβάντων που οφείλονται σε ρήξη αθηρωματικών πλάκων, κίνδυνος που αυξάνει όσο αυξάνεται και η καρδιακή συχνότητα. Επομένως, η μείωσή της φαίνεται να είναι κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση για ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο.

Το βηματοδοτικό ρεύμα If ανακαλύφθηκε από τον Καθηγητή Dario DiFrancesco στο Πανεπιστήμιο του Μιλάνο το 1979. Πρόκειται για ένα μεικτό Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ρεύμα, το οποίο ενεργοποιείται από την υπερπόλωση και ρυθμίζεται μέσω του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος. Βρέθηκε ότι είναι βασικός ρυθμιστής της γένεσης και λειτουργίας του ρυθμού της καρδιάς. Επομένως, αυτό το ρεύμα είναι εξ'ορισμού κατάλληλο ως στόχος για φάρμακα που επιλεκτικά δρουν στην καρδιακή συχνότητα, ελατώνοντάς την.

Το πρώτο φάρμακο αυτής της κατηγορίας, δηλαδή εκλεκτικός αναστολέας του ρεύματος If στο φλεβόκομβο, είναι η ivabradine (Procoralan), η οποία ανακαλύφθηκε και αναπτύχθηκε από τη Servier και κυκλοφορεί για τη θεραπεία της στηθάγχης από τον Ιανουάριο του 2007.

Η μελέτη BEAUTIFUL σχεδιάστηκε με βάση τις γνώσεις πάνω στη σημασία του ελαττωμένου καρδιακού ρυθμού για την ολική και καρδιαγγειακή θνητότητα σε ασθενείς με ΣΝ και προηγηθέν έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA) συστήνει ρυθμό <60 παλμούς/λεπτό για ασθενείς με σταθερή στηθάγχη. Μάλιστα έχει βρεθεί ότι για κάθε 10bpm μείωση του καρδιακού ρυθμού, ο κίνδυνος καρδιακού θανάτου μειώνεται κατά 30%. Οι β-αδρενεργικοί αναστολείς, που έχουμε μέχρι τώρα στη διάθεσή μας για την ελάττωση της καρδιακής συχνότητας, όντως έχει αποδειχθεί ότι πετυχαίνουν μείωση της θνητότητας και του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (ειδικά σε ασθενείς με προηγηθέν OEM και ΚΑ). Παρόλα αυτά, είναι πιθανό να μην ελαττώνουν αρκετά την καρδιακή συχνότητα και επιπλέον έχουν κάποιες παρενέργειες που μερικές φορές περιορίζουν τη χρήση τους (ανικανότητα, πτώση της Αρτηριακής Πίεσης).

Με αφετηρία αυτά τα δεδομένα, εκτιμήθηκε ότι περαιτέρω ελάττωση της καρδιακής συχνότητας θα μπορούσε να είναι ευεργετική για τους ασθενείς με ΣΝ και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, η οποία επιβαρύνει ακόμα περισσότερο την πρόγνωση αυτών των ασθενών. Η ivabradine επιλέχθηκε για αυτό το σκοπό, επειδή πληροί δύο βασικά κριτήρια: ελατώνει εκλεκτικά τον καρδιακό ρυθμό και είναι καλά ανεκτή. Με βάση τη μέχρι τώρα εμπειρία από τη χρησιμοποίησή της και τις μελέτες που έχουν γίνει:

- Δρα ειδικά πάνω στο φλεβόκομβο και αναστέλλει εκλεκτικά το βηματοδοτικό ρεύμα If (εκλεκτική μείωση καρδιακού ρυθμού).
- Διατηρεί τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και συμβάλλει στη χαλάρωσή του κατά τη διαστολή, επομένως αυξάνει το χρόνο πλήρωσης των κοιλιών.
- Στην άσκηση δεν προκαλεί σύσπαση των στεφανιαίων αγγείων, επομένως αυξάνει την παροχή αίματος και οξυγόνου στο μυοκάρδιο.

Φαίνεται να είναι ασφαλής και καλά ανεκτή από τους ασθενείς. Η κυριότερη παρενέργεια που έχει αναφερθεί, είναι παροδικές διαταραχές στην όραση (14,5%) που όμως είναι καλά ανεκτές και υποχωρούν αυτόματα, ενώ μπορεί να προκαλέσει και βραδυκαρδία σε μικρό ποσοστό (3,2%). Δεν επιδρά σε αρ-

⇒ τηριακή πίεση, κολποκοιλιακή αγωγιμότητα και στο διάστημα QT. Τέλος, μπορεί να δοθεί σε συνδυασμό με τα υπόλοιπα φάρμακα που χορηγούνται στους συγκεκριμένους ασθενείς, όπως β-αναστολείς, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης II, διουρητικά, νιτρώδη, φιμπράτες, αναστολείς αντλίας πρωτονίων, αντιδιαβητικά, ασπρίνη και αντιαίμοπεταλιακά.

Η BEAUTIFUL (morbidity-mortality Evaluation of the If inhibitor Procoralan in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction) είναι μια μεγάλη, διπλή-τυφή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo μελέτη. Σκοπός της είναι 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 δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Ξεκίνησε το 2004 σε 781 κέντρα σε όλο τον κόσμο και σχεδιάστηκε να «τρέξει» για 3 χρόνια.

Επιλέχθηκαν 10,917 ασθενείς σε 33 χώρες. Ο μέσος όρος ηλικίας τους ήταν τα 65 χρόνια, το 83% των ασθενών ήταν άντρες ενώ το 88% είχε ιστορικό OEM. Όλοι οι ασθενείς θεωρήθηκαν σωστά θεραπευόμενοι για τη ΣΝ και επομένως, ό, τι όφελος υπάρξει πέρα από αυτό των καθιερωμένων θεραπειών, θα οφείλεται στην ivabradine.

Μετά από ένα αρχικό διάστημα δύο εβδομάδων κατά τη διάρκεια των οποίων έγινε η επιλογή των ασθενών και στη συνέχεια 7-30 ημερών όπου έγινε προσπάθεια σταθεροποίησής

τους, με τα καθιερωμένα φάρμακα αντιμετώπισης της ΣΝ, επιλέχθηκαν οι κατάλληλοι ασθενείς και τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η μία έλαβε 5mg Procoralan δύο φορές την ημέρα ενώ η δεύτερη placebo δύο φορές την ημέρα. Σε όσους ασθενείς μετά από 2 εβδομάδες η καρδιακή συχνότητα ήταν >60 παλμοί/λεπτό, αυξήθηκε η δόση στα 7,5mg Procoralan δύο φορές την ημέρα.

Το συνολικό διάστημα της παρακολούθησης των ασθενών κυμάνθηκε από 12 έως 36 μήνες και στόχος ήταν ο καρδιακός ρυθμός να διατηρηθεί 50-60 παλμοί/λεπτό για κάθε ασθενή για 18 έως 36 εβδομάδες. Αντίθετα, αν κάποιος ασθενής εμφάνιζε καρδιακή συχνότητα κάτω από 50 παλμούς/λεπτό ή σημεία βραδυκαρδίας, σταματούσε η καταγραφή του. Τα προκαθορισμένα συμβάντα στα οποία θα διακοπτόταν το πρόγραμμα ήταν ο καρδιαγγειακός θάνατος, η εισαγωγή στο νοσοκομείο για OEM και η επιδείνωση ή η εμφάνιση ΚΑ.

Όπως είναι φυσικό, τα αποτελέσματα της μελέτης αναμένονται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω του ότι περιλαμβάνει σταθεροποιημένους ασθενείς και με αυτόν τον τρόπο θα μπορέσουν να εκτιμηθούν καλύτερα τα καθαρά οφέλη από την ivabradine, πέρα από τα οφέλη που προσφέρουν οι καθιερωμένες φαρμακευτικές επιλογές στους ασθενείς με ΣΝ και δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, στη νοσηρότητα και στη θνητότητα.

Η BEAUTIFUL έχει τώρα ολοκληρωθεί και τα αποτελέσματά της θα ανακοινωθούν στα πλαίσια του προσεχούς Συνεδρίου της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας στο Μόναχο. 