



## Ivabradina e fibrillazione atriale

**Data** 14 dicembre 2014  
**Categoria** cardiovascolare

L'ivabradina è un farmaco che riduce la frequenza cardiaca; agisce inibendo la corrente del pace maker  $I_f$  che causa depolarizzazione spontanea nel nodo seno atriale che regola la frequenza cardiaca. L'ivabradina è stata approvata dall'EMeA nel 2005 per l'angina stabile in pazienti con normale ritmo sinusale che non tolleravano la terapia con  $\beta$ -bloccanti. Nel 2010, l'indicazione è stata estesa per includere il trattamento in pazienti con sintomi di angina non controllati e frequenza cardiaca superiore ai 60 bpm nonostante la terapia con  $\beta$ -bloccanti, in seguito ai risultati dello studio BEAUTIFUL. Nel 2012 è stata approvata una nuova indicazione, in seguito ai risultati dello studio SHIFTI, per il trattamento dello scompenso cardiaco cronico (classi NYHA II-IV) con disfunzione sistolica, in pazienti con ritmo sinusale e la cui frequenza cardiaca era superiore ai 75 bpm, in combinazione alla terapia standard, compresa la terapia con  $\beta$ -bloccanti, o quando i  $\beta$ -bloccanti erano controindicati o non erano tollerati.

Studi di genomica hanno identificato associazioni tra varianti nella regione del gene HCN4, che codifica il principale canale ionico responsabile della corrente  $I_f$ , e sia la frequenza cardiaca sia la fibrillazione atriale (FA). Il miocardio venoso polmonare, che è una fonte importante di inizio e di mantenimento della FA, dimostra una corrente  $I_f$  influenzata dall'ivabradina. Il che solleva la possibilità che il trattamento con ivabradina possa influenzare il rischio di FA. La FA è comune in pazienti con malattia coronarica e scompenso cardiaco e, quindi, l'incidenza di FA in questa popolazione target per il trattamento con ivabradina non può essere necessariamente attribuita al farmaco. E' stato dimostrato che risultati derivanti da studi di genomica possono identificare target terapeutici e fornire conoscenze sugli effetti collaterali. Per esempio, un singolo polimorfismo di un nucleotide (SNP) nel gene del recettore 1 del tumour necrosis factor, che è associato con il rischio di sclerosi multipla, ha spiegato il meccanismo per cui le terapie anti-tumour necrosis factor esacerbano la sclerosi multipla.

Partendo da queste premesse, gli autori di questa metanalisi di dati derivati da trials clinici si sono posti l'obiettivo di quantificare il rischio di fibrillazione atriale (FA) associata al trattamento con ivabradina in termini di number needed to harm (NNH) per anno di trattamento. I trials inclusi erano in doppio cieco, randomizzati, controllati, ricercati attraverso Medline, Embase, Web of Knowledge e il Cochrane central register of controlled trials, ed avevano un periodo di follow up di almeno 4 settimane. Per gli studi in cui i dati sulla FA non erano stati pubblicati, i dati di safety sono stati ottenuti dal sito dell'European Medicines Agency (EMeA) e da comunicazioni personali. Gli studi sono stati valutati anche per il rischio di bias usando gli approcci raccomandati dalla Cochrane Collaboration. E' stata condotta una metanalisi per determinare il rischio relativo di FA e la differenza di rischio assoluto per anno di trattamento. Misura di esito era l'incidenza di FA durante il periodo di follow up.

### Risultati:

I dati sulla FA erano disponibili per 11 studi: uno tratto da un report pubblicato, sei dal sito dell' EMeA e quattro da comunicazioni personali. Il trattamento con ivabradina era associato con un rischio relativo di FA di 1,15 (IC 95% 1,07-1,24;  $p=0,0027$ ) tra i 21.571 pazienti inclusi nella metanalisi. Da questo risultato gli autori hanno stimato che **il numero di soggetti da trattare per causare un evento di FA (number needed to harm) per ivabradina sarebbe pari a 208** (IC 95% 122-667) **per ogni anno di trattamento** .

Gli autori concludono che la fibrillazione atriale è sostanzialmente un evento avverso del trattamento con ivabradina più comune del rischio riportato in letteratura (1 paziente su 10.000), approssimandosi invece intorno al 15% di aumento del rischio relativo (RR) di sviluppare FA.

L'incidenza di fibrillazione atriale non viene in genere riportata nei trial clinici con ivabradina.

### Fonte:

Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. Martin R.I.R et al. Heart 2014;100:1506–1510

**A cura di Patrizia Iaccarino**