- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Wed, 09 Sep 2026, 00:12:33

Efficacia antianginosa dell'ivabradina in un grande anziano con stenosi aortica: analisi dell'effetto sulla portata cardiaca e sui gradienti transvalvolari

Elisabetta Nervo, Elena Menditto, Camillo Taglieri, Enrico Lombardo, Salvatore Piccolo, Mauro Feola

Riabilitazione Cardiologica-Unità Scompenso Cardiaco, Ospedale SS. Trinità, Fossano (CN)

Key words:
Aortic stenosis; Cardiac output; Ischemic heart disease; Ivabradine.

Ivabradine is a selective I_f current inhibitor in the sinus node that decreases heart rate without negative inotropic effects. We report the case of an 88-year-old diabetic patient with arterial hypertension and peripheral arterial disease who experienced an antero-lateral non-ST-elevation myocardial infarction following post-surgical anemia. After admission, the patient complained of anginal pain at rest with ischemic alterations of ST-T at the ECG and mild increase in troponin T levels. According to the clinical status, the association of ivabradine with beta-blockers was started. The addition of ivabradine reduced heart rate, improved symptoms (CCS class I-II) without modifying the main hemodynamic (non-invasively measured cardiac output, stroke volume and cardiac index) and echocardiographic parameters (left ventricular ejection fraction and aortic transvalvular gradients). In conclusion, the antianginal effect of ivabradine seems to be sure in very old ischemic patients with aortic stenosis.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (9): 699-702)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 13 novembre 2009; nuova stesura il 10 dicembre 2009; accettato il 15 dicembre 2009.

Per la corrispondenza:

Dr. Mauro Feola

Riabilitazione Cardiologica-Unità Scompenso Cardiaco Ospedale SS. Trinità Via Ospedale, 4 12045 Fossano (CN) E-mail: m_feola@virgilio.it

Introduzione

Dal punto di vista clinico ed epidemiologico l'elevata frequenza cardiaca è un fattore di rischio indipendente per la mortalità cardiovascolare. La riduzione della frequenza e di conseguenza del lavoro cardiaco e del consumo miocardico di ossigeno è uno dei principali obiettivi dei farmaci antianginosi e antischemici. L'ivabradina agisce inibendo selettivamente i canali I_f a livello del nodo del seno, e consente in tal modo il decremento della velocità di depolarizzazione diastolica, permettendo pertanto la riduzione della frequenza cardiaca. L'ivabradina consente la riduzione del lavoro cardiaco senza provocare alterazioni a livello emodinamico e senza esercitare un'azione inotropa negativa sul cuore. La sicurezza e l'efficacia del farmaco utilizzato sia in monoterapia sia in associazione (betabloccanti) sono state già ampiamente documentate[1-3]. Inoltre l'ivabradina, aumentando il tempo di durata della diastole, consente di migliorare la perfusione coronarica con un miglior utilizzo dell'ossigeno circolante[4-7]. Questi effetti del farmaco determinerebbero un'efficacia antischemica e antianginosa nei pazienti con cardiopatia ischemica nota[2,8].

Caso clinico

Presentiamo il caso di un uomo di 88 anni, ex fumatore, iperteso e affetto da diabete mellito di tipo II in trattamento con sola dieta. In anamnesi presentava una pregressa vasculopatia cerebrale, vasculopatia dei tronchi sovra-aortici con stenosi critica della carotide interna destra ed insufficienza renale cronica. Il paziente ha eseguito un intervento di protesi d'anca, il quale si è complicato per insorgenza nel perioperatorio di infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST con modificazioni dell'ECG in sede antero-laterale durante anemizzazione (emoglobina 8 g/dl); per ricomparsa nell'immediato di angor a riposo il paziente è stato trasferito presso la Divisione Cardiologica. La degenza si è complicata con un parossismo di fibrillazione atriale (poi regredita spontaneamente) ed episodi di broncospasmo; in considerazione dell'anemizzazione è stato sottoposto ad emotrasfusione. Durante la degenza è stato effettuato un ecocardiogramma che ha messo in evidenza una funzionalità sistolica sinistra moderatamente ridotta (frazione di eiezione 35%) e una stenosi aortica moderata. In considerazione del quadro clinico e strumentale è stata posta indicazione a proseguire con la terapia medica ed optare per procedura diagnostica invasiva ed una terapia chirurgica solo in caso di fallimento della terapia medica.

Dopo circa 1 mese dall'evento ischemico il paziente è stato inviato presso la Divisione di Cardiologia Riabilitativa in trattamento con warfarin, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, nitrati e furosemide. Durante la degenza il paziente ha mantenuto

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Wed, 09 Sep 2026, 00:12:33

una frequenza compresa fra 90 e 100 b/min, pertanto è stato somministrato betabloccante (bisoprololo) ad un dosaggio di 1.25 mg, in seguito incrementato a 2.5 mg. Inoltre si sono manifestati episodi di fibrillazione atriale parossistica a risposta ventricolare elevata, con buona tolleranza emodinamica e ripristino spontaneo del ritmo sinusale. È stata posta per tale ragione indicazione a terapia con amiodarone. Dopo 1 settimana circa dal ricovero il paziente ha presentato crisi respiratorie dispnoiche di breve durata associate a precordialgie. All'ECG si sono evidenziate lesioni ischemiche con sottoslivellamento del tratto ST da V_3 a V_6. La troponina T è risultata debolmente positiva (0.153 ng/ml). A seguito di questi eventi e ad un mancato controllo della frequenza cardiaca si è deciso di iniziare terapia con ivabradina ad un dosaggio di 5 mgx2/die in associazione con betabloccante precedentemente introdotto, anche alla luce della persistenza del ritmo sinusale che quindi permetteva l'aggiunta dell'ivabradina. In considerazione del peggioramento dell'anemizzazione (emoglobina 9.8 g/dl), al fine di evitare che quest'ultima potesse riscatenare nuovamente un episodio ischemico, il paziente è stato sottoposto ad emotrasfusione.

Prima dell'inizio della terapia con ivabradina ed 1 settimana dopo, sono stati eseguiti un ecocardiogramma transtoracico per la valutazione della funzione contrattile ventricolare sinistra ed il grado della stenosi aortica e una valutazione non invasiva della portata cardiaca. Quest'ultima determinazione è stata ottenuta a riposo utilizzando un sistema di respirazione di gas inerti (Innocor, Innovision A/S, Odense, Danimarca)[9]. L'ecocardiogramma ha evidenziato, sia basalmente sia dopo ivabradina, un'ipocinesia diffusa del ventricolo sinistro con disfunzione sistolica, una stenosi aortica di grado moderato con lieve insufficienza, una trascurabile insufficienza mitralica e tricuspidale (Figura 1). Il paziente è stato dimesso dopo circa 20 giorni di degenza con ritmo sinusale, una frequenza cardiaca di 60 b/min, una portata cardiaca invariata rispetto all'ingresso (rispettivamente 2.4 l/min all'ingresso e 2.2 l/min alla dimissione, Tabella 1) e un netto miglioramento della sintomatologia anginosa, passando da una classe funzionale CCS III-IV a CCS I-II. Pertanto il paziente ha mantenuto a domicilio terapia con ivabradina associata a bisoprololo, isosorbide mononitrato, amiodarone, furosemide, warfarin e acido acetilsalicilico.

Tabella 1. Variazione dei principali parametri emodinamici ed ecocardiografici del paziente prima e dopo l'inizio della terapia con ivabradina.

	Pre-ivabradina	Post-ivabradina
Portata cardiaca (l/min)	2.4	2.2
Gettata sistolica (ml)	33	36
Frequenza cardiaca (b/min)	95	60
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	100	95
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	60	60
Frazione di eiezione (%)	35	37
Gradiente pressorio transvalvolare di picco (mmHg)	52	56
Gradiente pressorio transvalvolare medio (mmHg)	31	35

Discussione

La riduzione della frequenza cardiaca è una strategia efficace nel prevenire l'insorgenza di ischemia in pazienti con coronaropatia: il beneficio è tratto da una riduzione del lavoro miocardico e del consumo di ossigeno. Vi sono esperienze che hanno dimostrato come l'efficacia dell'ivabradina sia maggiore all'aumentare della frequenza cardiaca di base[10]; inoltre il farmaco non causa modificazioni emodinamiche in quanto non riduce la contrattilità ventricolare sinistra durante l'esercizio e aumenta il tempo di riempimento diastolico incrementando in tal modo il flusso coronarico e di conseguenza la perfusione miocardica. Inoltre utilizzando l'ivabradina si evita l'effetto inotropo negativo del betabloccante e si mantiene costante la portata cardiaca[11,12]. Nello studio multicentrico randomizzato ASSOCIATE, l'associazione dell'ivabradina con betabloccante ha triplicato in modo statisticamente significativo la tolleranza all'esercizio fisico rispetto all'utilizzo del solo betabloccante associato a placebo[2]. L'ivabradina, inoltre, è un farmaco dose-dipendente, in grado, anche in monoterapia, di ridurre il tempo di latenza della comparsa degli attacchi anginosi[13]; infatti nel trial multicentrico randomizzato INITIATIVE l'ivabradina ha dimostrato, rispetto al solo betabloccante, di limitare la durata dell'attacco anginoso, il sottoslivellamento del tratto ST, aumentando la tolleranza

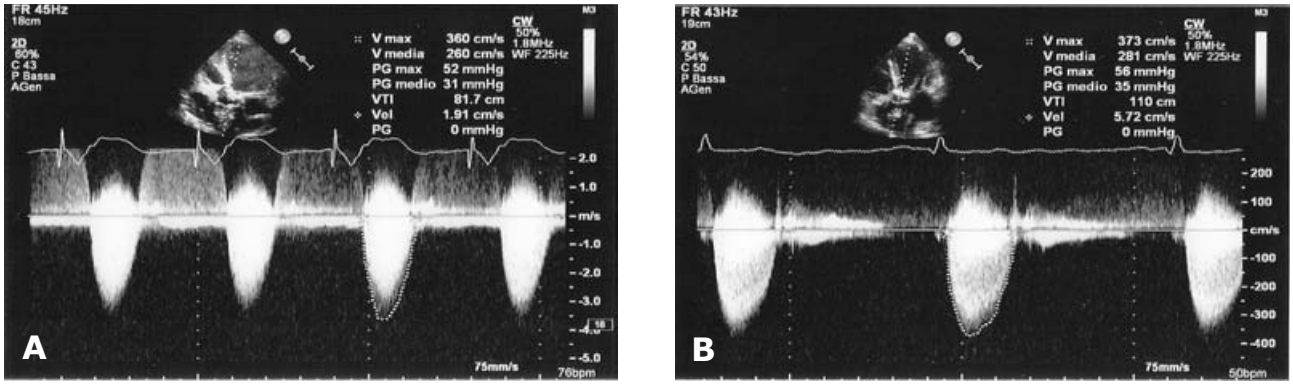

Figura 1. *Ecocardiogramma transtoracico, proiezione 5 camere apicali con Doppler continuo in posizione aortica per la valutazione del gradiente medio e di picco transvalvolare aortico prima* (A) *e dopo l'inizio della terapia con ivabradina* (B).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Wed, 09 Sep 2026, 00:12:33

all'esercizio fisico[14]. Infine, una recente sottoanalisi dello studio BEAUTIFUL suggerisce che l'ivabradina possa determinare un miglioramento della prognosi nel sottogruppo di pazienti con storia di angina, se associata ad una frequenza cardiaca >70 b/min[15].

Il nostro caso clinico ha descritto l'uso del farmaco in un grande anziano affetto da angina pectoris, ove, considerata l'età e le comorbilità, una strategia conservativa appariva mandataria. Infatti nonostante vi fosse un'indicazione teorica alla rivascolarizzazione percutanea coronarica e alla valvuloplastica percutanea aortica come ponte alla stabilizzazione clinica del paziente, alcuni fattori ci hanno indotto a confermare la strategia conservativa con la sola terapia medica già proposta dalla Cardiologia di provenienza. Tra questi è utile sottolineare l'età avanzata (88 anni), condizioni generali scadenti, broncopneumopatia cronica ostruttiva, diabete mellito, insufficienza renale cronica e vasculopatia cronica dei tronchi sovra-aortici. Nonostante l'EMEA raccomandi di evitare l'associazione di ivabradina e betabloccanti con farmaci che provochino l'allungamento del QT, quali l'amiodarone, quest'ultimo è stato introdotto in terapia al fine di evitare le recidive di fibrillazione atriale, attuando però uno stretto controllo elettrocardiografico. Tale associazione ha infatti consentito un buon controllo del ritmo sinusale, senza allungamento del QT e ottenendo una frequenza alla dimissione di 60 b/min, senza episodi di bradicardia sinusale e con netto miglioramento del quadro clinico. I nitrati sono stati mantenuti durante la degenza e alla dimissione del paziente in quanto farmaci sintomatici dell'attacco anginoso e non fortemente controindicati in pazienti con stenosi aortica moderata e indispensabili dal nostro punto di vista nel trattamento conservativo di un paziente con cardiopatia ischemica non rivascolarizzabile con angioplastica coronarica. Il test ergometrico, che sarebbe stato una valida conferma dell'efficacia del farmaco, non è stato eseguito a causa dell'età e delle comorbilità del paziente. Si è effettuato lo studio della portata cardiaca tramite un sistema non invasivo che utilizza due gas inerti (N_2O solubile nel sangue e SF6 insolubile) in concentrazioni arricchite di ossigeno dello 0.5% e 0.1% rispettivamente. Il SF6 permette di misurare il volume polmonare e del pallone collegato al boccaglio del paziente. La concentrazione, invece, del gas solubile (NO_2) si riduce progressivamente ogni respiro proporzionalmente alla portata cardiaca polmonare, che in assenza di significativo shunt corrisponde alla portata cardiaca. Questa metodica non invasiva è stata vista correlare strettamente con il calcolo della portata cardiaca ottenuto con il metodo della termodiluizione[9]. Tale metodica ha confermato la capacità del farmaco a mantenere invariata l'emodinamica, mentre la stabilità dei parametri ottenuti dall'ecocardiografia ha dimostrato una neutralità sull'inotropismo e sui gradienti transvalvolari. Inoltre, in un paziente con stenosi aortica, il prolungamento della fase diastolica potrebbe aver giocato un ruolo importante sia sull'emodinamica sia sul flusso coronarico. Va segnalato, infine, anche in un paziente così anziano, l'assenza di effetti collaterali riscontrati in altri studi quali fosfeni, bradicardia accentuata, modificazioni elettrocardiografiche[16-18], confermando la buona tollerabilità del farmaco in associazione con altri principi attivi quali inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, nitrati, warfarin, aspirina, antiaggreganti e statine[19].

In conclusione, l'ivabradina, soprattutto in associazione con betabloccante, è consigliata per la terapia in pazienti con cardiopatia ischemica cronica e in pazienti già sottoposti a rivascolarizzazione. Tale indicazione è rafforzata dalla sicurezza e tollerabilità del farmaco, considerando che il controllo della frequenza cardiaca è un importante componente di stratificazione del rischio di eventi cardiaci.

Riassunto

L'ivabradina è un inibitore dei canali I_f a livello del nodo del seno in grado di ridurre la frequenza cardiaca senza indurre un effetto inotropo negativo. Riportiamo il caso clinico di un paziente di 88 anni, diabetico, iperteso e vasculopatico con recente insorgenza di infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST in sede antero-laterale in seguito ad anemizzazione post-chirurgica. Durante la degenza riabilitativa si assisteva alla comparsa di dolore anginoso a riposo con segni di ischemia elettrocardiografica con alterazione dei marker cardiaci. In accordo con il quadro clinico, si procedeva all'introduzione in terapia di ivabradina associandola a betabloccante. L'aggiunta in terapia di ivabradina ha ridotto la frequenza cardiaca, migliorato i sintomi (classe CCS I-II) non modificando i principali parametri emodinamici (portata cardiaca, gettata sistolica ed indice cardiaco misurati con metodica non invasiva) né i dati ecocardiografici (frazione di eiezione ventricolare sinistra e gradienti transvalvolari aortici). In conclusione, l'effetto antianginoso del farmaco pare di impiego sicuro anche in pazienti anziani affetti da cardiopatia ischemica cronica e stenosi aortica.

Parole chiave: Cardiopatia ischemica; Ivabradina; Portata cardiaca; Stenosi aortica.

Bibliografia

1. Simon L, Ghaleh B, Puybasset L, Giudicelli JF, Berdeaux A. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. J Pharmacol Exp Ther 1995; 275: 659-66.
2. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, et al. Antianginal and antiischaemic effects of the I_f inhibitor ivabradine in patients with stable angina pectoris receiving standard doses of beta-blockers. A 4-month randomised, double-blind, multicenter trial. Eur Heart J 2008; 29 (Suppl): 386.
3. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K, for the INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I_f inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2005; 26: 2529-36.
4. Collins P, Fox KM. Pathophysiology of angina. Lancet 1990; 335: 94-6.
5. Colin P, Ghaleh B, Hittinger L, et al. Differential effects of heart rate reduction and beta-blockade on left ventricular relaxation during exercise. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 282: H672-H679.
6. Du XJ, Feng X, Gao XM, Tan TP, Kiriazis H, Dart AM. I_f channel inhibitor ivabradine lowers heart rate in mice with enhanced sympathoadrenergic activities. Br J Pharmacol 2004; 142: 107-12.
7. Monnet X, Ghaleh B, Colin P, de Curzon OP, Giudicelli JF, Berdeaux A. Effects of heart rate reduction with ivabradine on exercise-induced myocardial ischemia and stunning. J Pharmacol Exp Ther 2001; 299: 1133-9.
8. Lopez-Bescos L, Filipova S, Martos R. Long-term safety and efficacy of ivabradine in patients with chronic stable angina. Cardiology 2007; 108: 387-96.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Wed, 09 Sep 2026, 00:12:33

9. Agostoni P, Cattadori G, Apostolo A, et al. Noninvasive measurement of cardiac output during exercise by inert gas rebreathing technique: a new tool for heart failure evaluation. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1779-81.
10. Tardif JC, Camm J. Dependence of heart rate reduction with the I_f inhibitor ivabradine on pretreatment resting heart rate [abstract]. Eur Heart J 2007; 28 (Suppl): 321.
11. Colin P, Ghaleb B, Monnet X, et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 284: H676-H682.
12. Savelieva I, Camm AJ. Novel I_f current inhibitor ivabradine: safety considerations. Adv Cardiol 2006; 43: 79-96.
13. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G, for the Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischaemic effects of ivabradine, an I_f inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. Circulation 2003; 107: 817-23.
14. Colin P, Ghaleb B, Monnet X, Hittinger L, Berdeaux A. Effect of graded heart rate reduction with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time in excercising dogs. J Pharmacol Exp Ther 2004; 308: 236-40.
15. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, for the BEAUTIFUL Investigators. 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; 30: 2337-45.
16. Savelieva I, Camm AJ. I_f inhibition with ivabradine: electrophysiological effects and safety. Drug Saf 2008; 31: 95-107.
17. Savelieva I, Camm AJ. Absence of direct effects of the I_f current blocker ivabradine on ventricular repolarization: analysis based on population heart rate correction formula [abstract]. J Am Coll Cardiol 2005; 45 (Suppl A): 95A.
18. Camm AJ, Lau CP. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine (S 16257) in adult patients with normal baseline electrophysiology. Drugs R D 2003; 4: 83-9.
19. http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/corlentor/32123005it1.pdf.