

Lo studio BEAUTIFUL

Gian Franco Gensini¹, Gaetano A. Lanza²

¹Presidenza Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Firenze, ²Istituto di Cardiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

(G Ital Cardiol 2009; 10 (4): 203-208)

Background. L'ivabradina blocca in modo specifico la corrente I_f del nodo seno-atriale, riducendo la frequenza cardiaca senza interferire con le altre funzioni cardiache. Scopo dello studio è stato verificare se la riduzione della frequenza cardiaca con ivabradina determini una riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti con coronaropatia e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro.

Metodi. Nel periodo compreso tra dicembre 2004 e dicembre 2006, sono stati esaminati 12 473 pazienti afferenti a 781 centri di 33 paesi; 10 917 pazienti eleggibili affetti da coronaropatia e con frazione di eiezione ventricolare sinistra <40% sono stati arruolati in uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli. In 5479 pazienti è stata somministrata ivabradina alla dose iniziale di 5 mg con l'obiettivo di raggiungere la dose "target" di 7.5 mg x 2/die e 5438 hanno assunto placebo oltre ad adeguata terapia medica cardiovascolare. L'endpoint primario era costituito da un composito di mortalità cardiovascolare, ospedalizzazione per infarto miocardico acuto e ospedalizzazione per aggravamento dello scompenso cardiaco per scompenso cardiaco di nuova insorgenza. È stata effettuata una analisi "intention-to-treat".

Risultati. La frequenza cardiaca media al basale era 71.6 ± 9.9 b/min. Il follow-up mediano è stato di 19 mesi (range interquartile 16-24). Il trattamento con ivabradina ha comportato una riduzione della frequenza cardiaca di 6 ± 0.2 b/min a 12 mesi, rispetto al placebo. La maggior parte dei pazienti (87%) era in terapia con betabloccanti in aggiunta ai farmaci dello studio e non si sono riscontrati problemi in termini di sicurezza. L'ivabradina non ha influenzato l'endpoint primario composito [hazard ratio (HR) 1.00, intervallo di confidenza (IC) 95% 0.91-1.1, p = 0.94]. Il 22.5% dei pazienti del gruppo ivabradina (n = 1233) ha presentato gravi eventi avversi contro il 22.8% del gruppo placebo (n = 1239). In un sottogruppo prespecificato di pazienti con frequenza cardiaca ≥70 b/min, il trattamento con ivabradina non ha modificato l'outcome composito primario (HR 0.91, IC 95% 0.81-1.04, p = 0.17), la mortalità cardiovascolare o l'ospedalizzazione per aggravamento dello scompenso cardiaco o per scompenso cardiaco di nuova insorgenza. Tuttavia, l'ivabradina ha determinato una riduzione degli endpoint secondari: ospedalizzazione per infarto miocardico fatale e non fatale (HR 0.64, IC 95% 0.49-0.84, p = 0.001) e rivascolarizzazione coronarica (HR 0.70, IC 95% 0.52-0.93, p = 0.016).

Conclusioni. Nei pazienti con coronaropatia stabile e disfunzione sistolica ventricolare sinistra, la riduzione della frequenza cardiaca con ivabradina non determina un miglioramento degli outcome cardiaci, ma questo farmaco potrebbe essere impiegato per ridurre l'incidenza degli outcome di malattia coronarica in sottogruppi di pazienti che presentano una frequenza cardiaca ≥70 b/min. [Lancet 2008; 372: 807-16]

© 2009 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Gian Franco Gensini

Presidenza Facoltà
di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi
Viale Morgagni, 85
50134 Firenze
E-mail:
g.gensini@dfc.unifi.it

Dr. Gaetano A. Lanza

Istituto di Cardiologia
Università Cattolica
del Sacro Cuore
Policlinico A. Gemelli
Largo A. Gemelli, 8
00168 Roma
E-mail:
g.a.lanza@rm.unicatt.it

Il punto di vista di Gian Franco Gensini

I risultati dello studio BEAUTIFUL (Morbidity-Mortality Evaluation of the I_f Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease and Left-Ventricular Dysfunction) sono stati presentati in occasione dell'ultimo Congresso della Società Europea di Cardiologia (Monaco, 2008) e sono stati oggetto di due pubblicazioni contemporanee su *Lancet*^{1,2}.

BEAUTIFUL era uno degli studi più attesi perché si sapeva che i suoi risultati avrebbero potuto portare contributi rilevanti per riflessioni di fisiopatologia, di pratica clinica e di cultura medica in generale.

La molecola valutata nello studio, ivabradina, è il primo farmaco che blocca in modo specifico la corrente I_f presente nelle cellule

del nodo seno-atriale e responsabile dell'attività pacemaker. L'unico effetto di ivabradina è quello di rallentare la fase di depolarizzazione diastolica riducendo così la frequenza cardiaca^{3,4}. Il profilo farmacologico della molecola è quello di un bradicardizzante selettivo che non modifica la pressione arteriosa, la contrattilità miocardica, la conduzione intracardiaca o la ripolarizzazione ventricolare². Lo sviluppo clinico aveva mostrato l'efficacia di ivabradina nei pazienti coronaropatici con documentata angina da sforzo e ne aveva evidenziato proprietà antischemiche e antianginose⁵⁻⁷. BEAUTIFUL rappresentava quindi l'opportunità di valutare la molecola per la prima volta su endpoint di morbi-mortalità.

Il fatto che ivabradina sia il primo "bradicardizzante puro" permette di affrontare aspetti di base della fisiopatologia dell'angina

stabile. Infatti valutare gli effetti di ivabradina significa valutare gli effetti della sola riduzione della frequenza cardiaca. Sono assai numerose le evidenze di stretta correlazione tra frequenza cardiaca ed eventi cardiovascolari, sia nella popolazione sana che in soggetti con patologie cardiovascolari⁸. Queste evidenze tuttavia derivano da studi osservazionali o retrospettivi, mentre BEAUTIFUL è il primo studio che valuta in modo prospettico la correlazione tra frequenza cardiaca ed eventi cardiovascolari.

Un altro spunto di riflessione è relativo ai pazienti. I criteri di inclusione erano fondamentalmente quattro: la presenza di coronaropatia stabilizzata documentata negli ultimi 3 mesi, di disfunzione ventricolare sinistra confermata all'ecocardiogramma, di una frequenza cardiaca a riposo ≥ 60 b/min e di ritmo sinusale. BEAUTIFUL rappresenta pertanto il primo studio che valuta gli effetti sulla mortalità di un farmaco antischemico in pazienti coronaropatici stabilizzati. Gli altri farmaci antischemici a disposizione, bradicardizzanti (betabloccanti, calcioantagonisti non diidropiridinici) o meno (nitrati, calcioantagonisti diidropiridinici) non hanno studi di morbi-mortalità in tali pazienti.

L'endpoint primario è un parametro chiave di un trial e nel caso di BEAUTIFUL merita particolare attenzione. È un endpoint composito di mortalità cardiovascolare, ricovero per infarto del miocardio e ricovero per insorgenza o peggioramento di insufficienza cardiaca. Si tratta di un endpoint molto ambizioso che mette insieme endpoint cardiovascolari a base fisiopatologica diversa. L'obiettivo dello studio è quindi la valutazione del beneficio della riduzione della frequenza cardiaca, attraverso l'impiego di ivabradina, su endpoint cardiovascolari di natura diversa.

I pazienti sono stati randomizzati a ivabradina o placebo per una durata media di 19 mesi, in aggiunta ad una terapia convenzionale che potremmo definire ottimale, in quanto il 94% dei pazienti assumeva un antiaggregante, il 90% un inibitore del sistema renina-angiotensina, l'87% un betabloccante e il 75% una statina. L'unico trial che aveva un impiego così imponente di farmaci cardioprotettivi è il COURAGE⁹, nel quale la terapia medica considerata "ottimale" ha mostrato di essere efficace quanto la terapia medica associata alle procedure di angioplastica nel ridurre gli eventi cardiovascolari in pazienti coronaropatici stabili. Il gruppo placebo di BEAUTIFUL è quindi tutt'altro che placebo visto l'impiego appropriatamente ampio di farmaci di provata efficacia, e ci fa anche riflettere sulla sempre più evidente difficoltà dei trial clinici attuali di dimostrare un beneficio di un farmaco "on top" di terapie con dimostrata efficacia cardioprotettiva.

Va sottolineato che l'87% dei pazienti era già in terapia con betabloccante, e quindi BEAUTIFUL potrebbe anche essere considerato uno studio sull'uso concomitante di ivabradina con betabloccante in grado di rispondere al quesito: è utile e sicuro associare due farmaci bradicardizzanti?

Nella popolazione totale, costituita da 10 917 pazienti, la differenza media della frequenza cardiaca a riposo tra i due gruppi è stata di 7.2 b/min; 1676 pazienti hanno avuto un evento riconducibile all'endpoint primario; 844 (15.4%) nel gruppo ivabradina e 832 (15.3%) nel gruppo placebo [hazard ratio (HR) 1.00, intervallo di confidenza (IC) 95% 0.91-1.1, $p = 0.94$]. L'effetto di ivabradina sull'endpoint primario è stato quindi neutro. Un risultato simile è

stato ottenuto nei vari sottogruppi predefiniti. Lo studio aveva infatti previsto un'analisi prespecificata di tutti gli endpoint nei pazienti con frequenza cardiaca basale ≥ 70 b/min. In questa sottopopolazione, 463 pazienti (17%) nel gruppo ivabradina e 498 (19%) nel gruppo placebo hanno raggiunto l'endpoint primario (HR 0.91, IC 95% 0.81-1.04, $p = 0.17$). L'analisi degli effetti di ivabradina in funzione della causa degli eventi ha evidenziato però risultati molto interessanti: mentre non è rilevabile alcun beneficio per gli eventi conseguenti ad "insufficienza cardiaca" (mortalità cardiovascolare, comparsa o peggioramento di insufficienza cardiaca) è documentabile un beneficio statisticamente significativo per gli eventi "ischemici". Infatti i ricoveri ospedalieri per infarto miocardico acuto (fatale e non fatale) sono risultati ridotti del 36% (HR 0.64, IC 95% 0.49-0.84, $p = 0.001$), e le procedure di rivascolarizzazione coronarica del 30% (HR 0.70, IC 95% 0.52-0.93, $p = 0.016$).

Un momento di attenzione va dedicato all'endpoint primario, perché è un parametro chiave nella comprensione del trial. Il punto chiave è il seguente: un trial va letto soltanto attraverso il risultato dell'endpoint primario o può anche essere analizzato sulla base degli endpoint secondari e/o dell'analisi dei sottogruppi? È certo che la valutazione di un trial ruota intorno all'endpoint primario, perché è su questo che vengono calcolati parametri fondamentali quali la numerosità della popolazione da arruolare e la durata del follow-up. L'endpoint primario di BEAUTIFUL, come detto in precedenza, era un endpoint ambizioso, che metteva insieme eventi cardiovascolari di natura diversa (eventi "ischemici" e eventi da "insufficienza cardiaca"). Un tale endpoint primario supponeva quindi che la riduzione della frequenza cardiaca potesse avere benefici a prescindere dalla natura degli eventi. Il fatto che lo studio abbia invece documentato una differenza nell'effetto di ivabradina in funzione dell'etiopatogenesi degli eventi stimola la nostra curiosità di medici e sperimentatori. È quindi meritevole e fonte di importanti spunti di riflessione all'analisi degli endpoint secondari e dei sottogruppi.

Inoltre avere scelto come criterio di inclusione una frequenza cardiaca a riposo ≥ 60 b/min è stato evidentemente un rischio perché non vi erano in precedenza dimostrazioni chiare di un valore cut-off di frequenza cardiaca che identificasse i pazienti a diversa prognosi. Questo rischio è stato in parte ridotto attraverso un'analisi prespecificata degli endpoint nei pazienti con frequenza cardiaca ≥ 70 b/min. In quest'ottica BEAUTIFUL va considerato uno studio "pionieristico" sulla frequenza cardiaca e quindi analizzarlo e valutarlo unicamente sulla base dei risultati relativi all'endpoint primario sarebbe fortemente limitativo.

Uno spunto importante che viene da BEAUTIFUL è la dimostrazione, ottenuta per la prima volta in modo prospettico, che la frequenza cardiaca a riposo è un fattore prognostico di eventi cardiovascolari. L'analisi del gruppo placebo (oggetto di una delle due pubblicazioni su *Lancet*²) evidenzia una stretta correlazione tra frequenza cardiaca e mortalità cardiovascolare, ricovero per comparsa o peggioramento di insufficienza cardiaca, ricovero per infarto del miocardio e procedure di rivascolarizzazione coronarica. È legittimo però chiedersi se la frequenza cardiaca sia stata l'unico parametro a influenzare queste differenze, in quanto le due popolazioni di pazienti (sotto o sopra i 70 b/min) non erano del tutto simili. È altrettanto le-

gittimo pensare che la riduzione della frequenza cardiaca possa dare benefici nei pazienti con frequenza cardiaca "elevata": dai risultati sembra emergere un valore cut-off di frequenza cardiaca (70 b/min) che rispecchia tutto sommato ciò che i cardiologi consideravano già una soglia di intervento terapeutico.

Ma il clinico può trarre da BEAUTIFUL elementi utili per le sue decisioni, in assenza di evidenze relative all'end-point primario predefinito? Credo che il cardiologo, come ogni medico, debba utilizzare le proprie competenze e le conoscenze che emergono dalla letteratura con saggezza, basando le sue decisioni sulle evidenze scientifiche, su quelle cliniche e sulla propria esperienza personale, come anche ricordato del tutto recentemente dal Direttore del NICE Sir Michael Rawlins nella sua Harveian Oration¹⁰. Di fronte ad un paziente maschio di 60 anni, con storia di infarto del miocardio stabilizzato, con frazione di eiezione del 38%, in trattamento con farmaci cardioprotettivi inclusi i betabloccanti a dosaggio ottimale, che nonostante ciò ha una frequenza cardiaca a riposo di 72 b/min, tocca a ciascuno di noi fare una considerazione personale sul grado di protezione cardiovascolare che gli stiamo offrendo, sulla sua qualità di vita ed eventualmente modificare il trattamento terapeutico.

Bibliografia

1. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, for the BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807-16.
2. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, for the BEAUTIFUL Investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817-21.
3. DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I_f current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs* 2004; 64: 1757-65.
4. Cerbai E, Mugelli A. La corrente pacemaker I_f: un nuovo bersaglio farmacologico per i cardiologi. *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 413-9.
5. 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.
6. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007; 67: 393-405.
7. 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.
8. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967-74.
9. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al, for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
10. Rawlins MD. The Harveian Oration of 2008. De testimonio: On the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. London: Royal College of Physicians, 2008. <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/304df931-2ddc-4a54-894e-e0cdb03e84a5.pdf> [accessed February 3, 2009].

Il punto di vista di Gaetano A. Lanza

Introduzione

L'ivabradina è un nuovo farmaco che ha come specifico effetto la riduzione della frequenza cardiaca (FC). Essa, infatti, rallenta selettivamente l'attività cronotropa del nodo seno-atriale inibendo la corrente I_f di autodepolarizzazione¹. In studi precedenti, l'ivabradina si è mostrata in grado di migliorare i sintomi anginosi e l'ischemia miocardica in pazienti con angina stabile^{2,3}.

Lo studio BEAUTIFUL (Morbidity-Mortality Evaluation of the I_f Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease and Left-Ventricular Dysfunction), pubblicato di recente, ha valutato la capacità dell'ivabradina di ridurre gli eventi cardiovascolari in pazienti con cardiopatia ischemica e funzione ventricolare sinistra depressa⁴.

I risultati di questo studio erano molto attesi non solo per conoscere l'utilità del farmaco in questo contesto, ma anche perché essi avrebbero potuto finalmente dare una risposta a due domande che i clinici si pongono da molti anni senza avere una risposta definitiva, e cioè se un'elevata FC ha di per sé effetti negativi sul sistema cardiovascolare e, più direttamente, se la semplice riduzione della FC comporti un miglioramento della prognosi in pazienti cardiopatici.

Frequenza cardiaca e prognosi

Numerosi studi hanno evidenziato un'associazione tra FC ed eventi cardiovascolari, in particolare la mortalità (totale, cardiovascolare, improvvisa), in diversi contesti clinici, inclusi l'infarto miocardico (IM) e l'insufficienza cardiaca (IC)^{5,6}. La mortalità aumenta in genere progressivamente con l'aumento della FC, ma in alcuni studi il rischio aumentava maggiormente per FC superiori a certi valori di cut-off, variabili da 70 a 90 b/min^{5,6}. L'associazione tra FC ed eventi cardiovascolari è stata confermata anche nel gruppo placebo dello studio BEAUTIFUL⁷.

Non è stato sinora chiarito, tuttavia, se la FC abbia un ruolo causale in questa relazione (e quindi possa costituire un potenziale obiettivo terapeutico) o rappresenti un semplice marker di uno stato clinico più compromesso e di un alterato bilancio simpato-vagale verso una predominanza simpatica, che possono essere i reali responsabili del maggiore rischio^{8,9}.

Alcune osservazioni suggeriscono che un'elevata FC possa avere di per sé effetti negativi sul sistema cardiovascolare. Nei pazienti con malattia coronarica, una FC elevata comporta un aumento del consumo miocardico di ossigeno e una riduzione del tempo di flusso coronarico diastolico, che favoriscono lo sviluppo di ischemia miocardica. Un'elevata FC, inoltre, è stata riportata determinare disfunzione endoteliale e favorire l'aterogenesi e le sue complicanze, probabilmente mediante un aumento dello stress vascolare di parete^{10,11}.

La riduzione della FC, d'altro canto, è stata evidenziata essere importante per il miglioramento di una funzione

ventricolare depressa da parte dei betabloccanti¹², e la stessa ivabradina si è dimostrata in grado, in modelli sperimentali, di migliorare la funzione ventricolare¹³, oltre che la funzione endoteliale¹⁴, il flusso coronarico e l'estensione dell'infarto miocardico¹⁵.

Ancor più, è ben noto che i betabloccanti migliorano la prognosi dei pazienti con cardiopatia ischemica e con IC, e una recente revisione dei trial di questi farmaci nell'IC ha evidenziato una significativa relazione tra riduzione della FC con la terapia e mortalità¹⁶. Questo risultato, tuttavia, non consente di escludere che la riduzione della FC sia solo un marker di un più adeguato effetto farmacologico del betabloccante, piuttosto che il meccanismo che ne media il beneficio clinico.

Altre osservazioni, infatti, mettono in discussione la relazione diretta tra FC ed evoluzione clinica: 1) nello studio COMET¹⁷, che ha confrontato due betabloccanti, il carvedilolo e il metoprololo, in pazienti con IC, il primo aveva effetti più favorevoli sulla prognosi a parità di riduzione della FC; 2) la riduzione della FC si associa ad un miglioramento della prognosi quando ottenuta con i betabloccanti, ma non quando ottenuta con altri farmaci (ad es. calcioantagonisti, amiodarone, simpaticolitici centrali); 3) in molti studi il valore prognostico della FC viene abitualmente meno quando si introducano parametri che esplorano meglio la funzione autonoma cardiaca, come la variabilità della FC^{10,11}.

Lo studio BEAUTIFUL, quindi, utilizzando un farmaco con una selettiva attività bradicardizzante, poteva dire una parola definitiva su queste problematiche.

Lo studio BEAUTIFUL

Lo studio BEAUTIFUL⁴ ha arruolato 10 917 pazienti con evidenza di cardiopatia ischemica, frazione di eiezione ventricolare sinistra <40% e diametro telediastolico ventricolare sinistro >56 mm. I pazienti erano in condizioni stabili da almeno 3 mesi, in ritmo sinusale e con una FC a riposo ≥60 b/min, e sono stati randomizzati a ricevere ivabradina (5 mg x 2/die, aumentati a 7.5 mg x 2/die se tollerati) o placebo.

L'endpoint primario dello studio era costituito dall'occorrenza di morte, ricovero per IM o ricovero per IC. Lo studio aveva una potenza statistica superiore al 90% per dimostrare (a livello di $p < 0.05$) una riduzione del 19% dell'endpoint primario (stimato dell'11% nel gruppo placebo) a 2.25 anni di follow-up. Sono stati considerati, inoltre, diver-

si endpoint secondari: mortalità totale, mortalità da cause cardiache, mortalità da cause cardiovascolari o ricovero per IC, ricovero per IM o angina instabile, interventi di rivascolarizzazione coronarica, ricovero per IC, ricovero per IM.

I due gruppi di pazienti erano comparabili per caratteristiche demografiche e cliniche. Una storia di IM era presente nell'88% dei casi e la frazione di eiezione ventricolare sinistra era in media 32.4%. I pazienti assumevano una terapia ampiamente conforme alle attuali indicazioni; in particolare, l'87% era in trattamento con betabloccanti.

La FC di base era in media 71.6 b/min. Al follow-up i pazienti con ivabradina presentavano in media valori più bassi dei pazienti con placebo (di 7.2 b/min a 6 mesi e di 5.6 b/min a 24 mesi). Ad un follow-up mediano di 19 mesi (massimo 35 mesi) il 15.4% dei pazienti nel gruppo ivabradina e il 15.3% del gruppo placebo ha sviluppato l'endpoint primario (hazard ratio 1.00; intervallo di confidenza 95% 0.91-1.10; $p = 0.94$) (Figura 1). La mortalità globale era del 10% in entrambi i gruppi e anche gli altri endpoint secondari erano simili.

I risultati erano analoghi anche in una serie prespecificata di sottogruppi¹. Tuttavia, nel sottogruppo di 5392 pazienti (49.4% del totale) che presentavano una FC di base ≥70 b/min, l'ivabradina era associata ad una riduzione significativa delle ospedalizzazioni per IM (fatale o non fatale), delle ospedalizzazioni per IM o angina instabile e degli interventi di rivascolarizzazione coronarica (Tabella 1). L'endpoint primario, tuttavia, non era significativamente diverso nei due gruppi di trattamento (17.2 vs 18.5%; $p = 0.17$) (Figura 1).

Commento

I risultati dello studio BEAUTIFUL non appaiono nel complesso corrispondere alle aspettative. Essi, infatti, da un lato ridimensionano il possibile ruolo diretto negativo della FC sugli eventi cardiovascolari, indicando così che l'associazione tra FC ed eventi cardiovascolari, notata in diversi studi, compreso il BEAUTIFUL⁵⁻⁷, sia largamente di tipo non causale. Dall'altro lato, più direttamente, i risultati dello studio tendono a negare che una riduzione specifica della FC possa comportare di per sé, in generale, un beneficio clinico rilevante nel tipo di popolazione studiata.

Resta, comunque, la possibilità che una riduzione della FC possa essere effettivamente utile nei pazienti che pre-

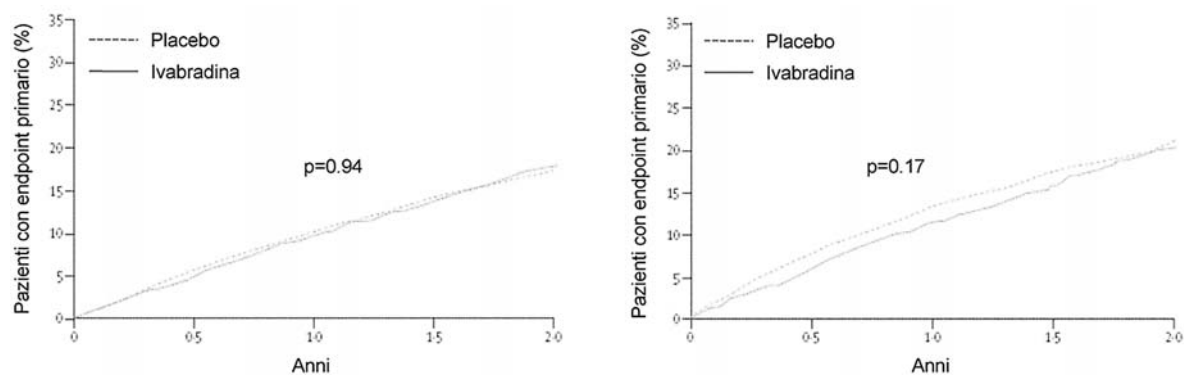


Figura 1. Confronto delle curve di sopravvivenza per l'endpoint primario (morte cardiovascolare, ricovero per infarto miocardico acuto o ricovero per insufficienza cardiaca) dei gruppi ivabradina e placebo nello studio BEAUTIFUL. A sinistra: popolazione totale. A destra: sottogruppo di pazienti con frequenza cardiaca ≥70 b/min.

Tabella 1. Eventi clinici nel sottogruppo di pazienti dello studio BEAUTIFUL con frequenza cardiaca all'ingresso ≥ 70 b/min ad un follow-up mediano di 19 mesi.

	Ivabradina (n=2699)	Placebo (n=2693)	(LC 95%)	p
Endpoint primario ^a	17.2%	18.5%	0.91 (0.81-1.04)	0.17
Endpoint di mortalità				
Mortalità totale	12.3%	12.0%	1.02 (0.87-1.19)	0.82
Mortalità CV	10.0%	9.8%	1.02 (0.86-1.21)	0.82
Morte cardiaca	3.0%	3.6%	0.84 (0.62-1.12)	0.24
Endpoint di IC				
Ricovero per IC	9.9%	10.1%	0.97 (0.82-1.15)	0.76
Morte CV o ricovero per IC	16.2%	16.4%	0.97 (0.85-1.11)	0.71
Endpoint coronarici				
Ricovero per IM	3.1%	4.9%	0.64 (0.49-0.84)	0.001
Ricovero per IM o AI	5.3%	6.8%	0.78 (0.62-0.97)	0.023
Rivascolarizzazione	2.8%	4.0%	0.70 (0.52-0.93)	0.016

AI = angina instabile; CV = cardiovascolare; HR = hazard ratio; IC = insufficienza cardiaca; IM = infarto miocardico; LC = limite di confidenza.

^aendpoint combinato di morte, ricovero per IM o ricovero per IC.

sentano valori basali maggiori (≥ 70 b/min), considerando che sono questi i pazienti in cui la FC potrebbe esplicare i suoi effetti negativi e nei quali, quindi, la terapia potrebbe esercitare i suoi favorevoli effetti terapeutici. Tuttavia, sebbene promettenti, i risultati non consentono di trarre conclusioni definitive, al momento, sull'efficacia dell'aggiunta dell'ivabradina in questo sottogruppo di pazienti, e ciò per diversi motivi:

1. il risultato positivo riguarda, in sostanza, due endpoint secondari (IM e rivascolarizzazioni coronariche) in analisi di sottogruppi. Accettare come dimostrativo di un reale effetto un risultato derivato da questo tipo di analisi risulta, dal punto di vista statistico, sempre problematico, a causa della possibile influenza di fattori confondenti non noti. Inoltre, bisogna considerare che, quando in un trial i sottogruppi presi in esame sono tanti e/o sono tanti gli endpoint secondari, le probabilità di avere per caso qualche risultato positivo, in assenza di una reale differenza tra gruppi, aumentano consistentemente, a causa dell'elevato numero di confronti¹⁸. Nel BEAUTIFUL sono stati effettuati almeno 11 confronti per sottogruppi relativamente al solo endpoint primario, più almeno altri 7 test di valutazione prognostica nel sottogruppo con FC ≥ 70 b/min. Un aggiustamento dei risultati per il numero di confronti avrebbe potuto fornire una stima più affidabile della fiducia che si potrebbe avere accettando come significativo l'effetto dell'ivabradina sugli endpoint risultati statisticamente differenti nei due gruppi;
2. sebbene i pazienti con FC ≥ 70 b/min erano trattati con betabloccanti in misura analoga a quelli con FC < 70 b/min, non è chiaro se il tipo e le dosi di questi farmaci erano simili nei due gruppi, né se i betabloccanti potevano essere o meno ottimizzati nel gruppo con FC più alta;
3. sebbene sia evidenziato un beneficio da parte dell'ivabradina nel gruppo a più alta FC, non è chiaro se vi fosse una relazione tra l'entità dell'effetto bradicardizzante e il beneficio clinico nel gruppo trattato. La dimostrazione di una tale relazione avrebbe dato più robustezza al dato statistico, riducendo le possibilità di un risultato casuale;

4. il cut-off di 70 b/min per la suddivisione della popolazione in relazione alla FC non sembra essere stato specificato prima dell'inizio dello studio, ma successivamente, sulla base di dati pubblicati durante l'esecuzione del trial. In effetti, però, gli studi pubblicati in precedenza mostrano cut-off piuttosto variabili per il rischio legato alla FC^{5,6}, per cui il motivo della scelta di 70 b/min come cut-off nel BEAUTIFUL non appare del tutto chiaro;
5. inoltre, va osservato che l'entità dell'effetto dell'ivabradina che emerge dallo studio sembra, nel complesso, piuttosto debole. Infatti, si può calcolare (Tabella 1) che bisognerebbe trattare per 1 anno più di 96 pazienti per evitare una sindrome coronarica acuta e più di 98 pazienti per evitare un intervento di rivascolarizzazione coronarica, con un bilancio benefici/costi di dubbia convenienza;
6. è interessante notare, infine, che i dati mostrano un beneficio sui soli endpoint "ischemici" (IM, rivascolarizzazioni), suggerendo che il beneficio, più che riguardare la popolazione generale dei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e FC elevata, potrebbe essere limitato al sottogruppo di pazienti che presentino anche evidenza di ischemia miocardica residua di un certo grado, in accordo con il dimostrato effetto antischemico del farmaco^{2,3}.

In conclusione, lo studio BEAUTIFUL ridimensiona, in generale, il ruolo negativo diretto della FC sulla prognosi di pazienti con IM ed evidenza di IC e le possibilità di migliorare in modo significativo la prognosi con la sola riduzione della FC. Se un beneficio effettivamente esiste nei pazienti che presentano una FC più alta (≥ 70 b/min) merita senz'altro di essere valutato in uno studio appropriatamente disegnato per rispondere a questa domanda.

Bibliografia

1. DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I_f current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs* 2004; 64: 1757-65.
2. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G, for the Ivabradine In-

- investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I_f inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817-23.
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. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, for the BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807-16.
 5. Lanza GA, Fox K, Crea F. Heart rate: a risk factor for cardiac diseases and outcomes? Pathophysiology of cardiac diseases and the potential role of heart rate slowing. *Adv Cardiol* 2006; 43: 1-16.
 6. Lanza GA. The electrocardiogram as a prognostic tool for predicting major cardiac events. *Prog Cardiovasc Dis* 2007; 50: 87-111.
 7. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, for the BEAUTIFUL Investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817-21.
 8. Lanza GA, Guido V, Galeazzi MM, et al. Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1323-8.
 9. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107: 565-70.
 10. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984; 226: 180-2.
 11. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477-82.
 12. Nagatsu M, Spinale FG, Koide M, et al. Bradycardia and the role of beta-blockade in the amelioration of left ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 653-9.
 13. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective I_f current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation* 2004; 109: 1674-9.
 14. Custodis F, Baumhäkel M, Schlimmer N, et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2008; 117: 2377-87.
 15. Heusch G, Skyschally A, Gres P, van Caster P, Schilawa D, Schulz R. Improvement of regional myocardial blood flow and function and reduction of infarct size with ivabradine: protection beyond heart rate reduction. *Eur Heart J* 2008; 29: 2265-75.
 16. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol* 2008; 101: 865-9.
 17. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al, for the Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
 18. Wang R, Lagakos SW, Ware JH, Hunter DJ, Drazen JM. Statistics in medicine: reporting of subgroup analyses in clinical trials. *N Engl J Med* 2007; 357: 2189-94.