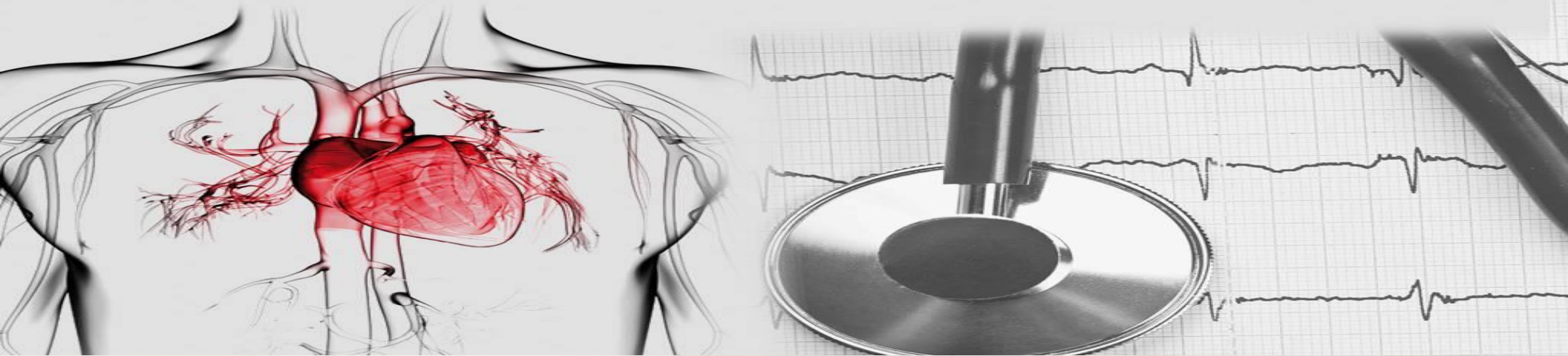


XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular

16-17 de Abril de 2015
Hotel Holiday Inn-Madrid



Ivabradina: Indicaciones y manejo en IC

Dr. David Chivite Guillén

Servicio de Medicina Interna – Programa de Geriatría y Unidad de IC
Hospital Universitari de Bellvitge – L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Conflicto de intereses

Actividad docente, formación y asistencia a congresos y reuniones:
Servier y Rovi

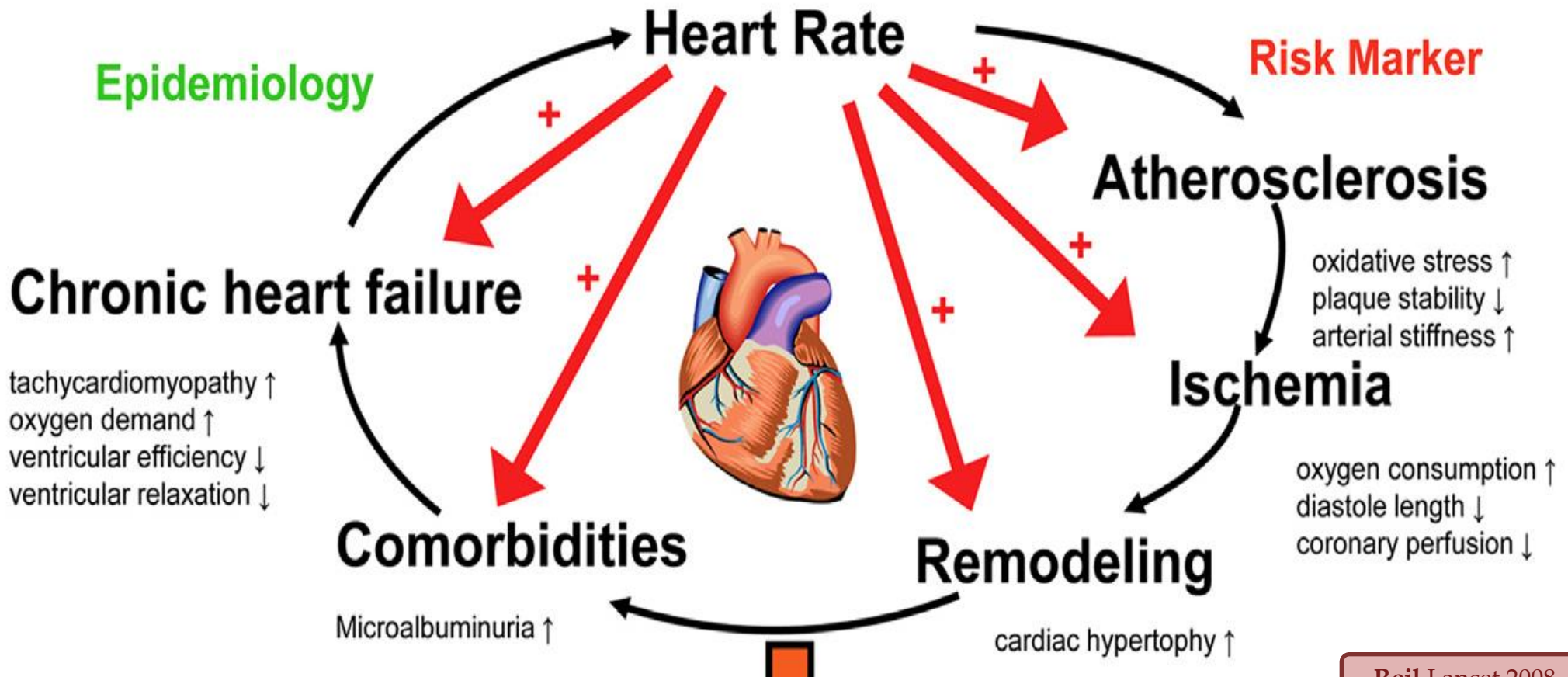


Frecuencia cardíaca basal: ¿causa o marcador de riesgo en IC?

Resting Heart Rate: Risk Indicator and Emerging Risk Factor in Cardiovascular Disease

Böhm Am J Med 2015

Risk Marker or Risk Factor in CV-Disease



Reil Lancet 2008

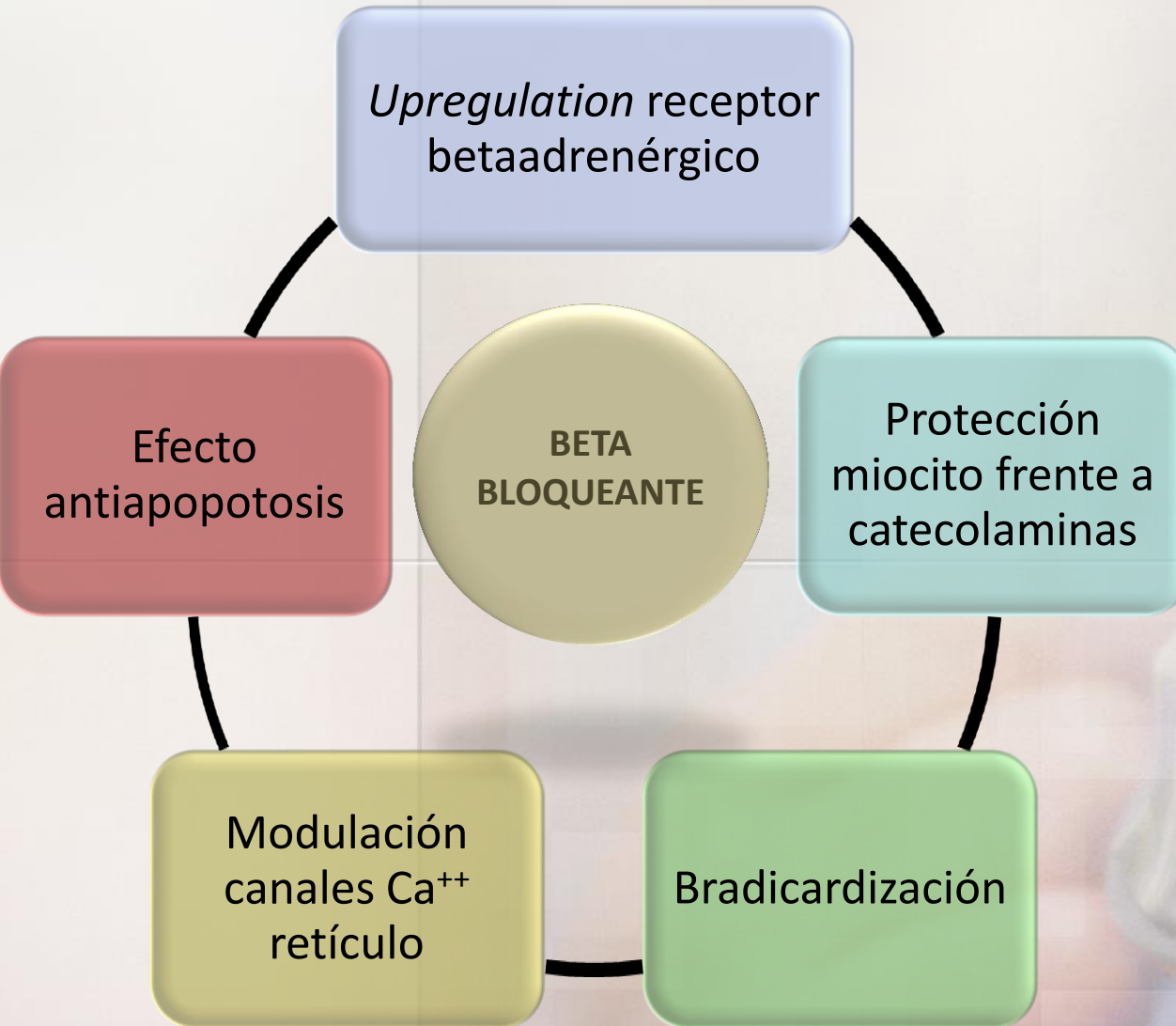
CONTROL FC EN IC

DIGOXINA

BETABLOQUEANTE

**DILTIAZEM,
VERAPAMILO**

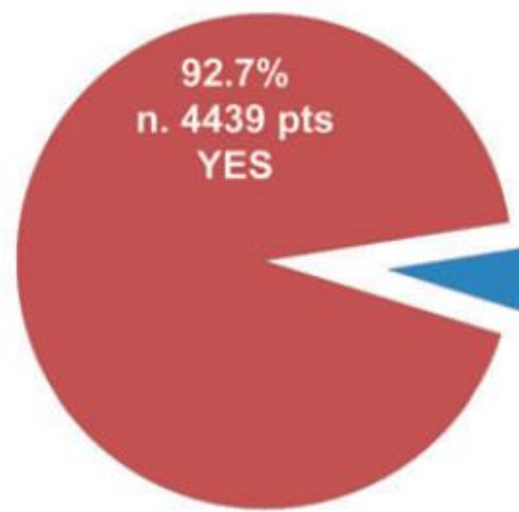
El rol del betabloqueo y el control de FC



Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry

Maggioni Eur J Heart Fail 2013

B Betablockers



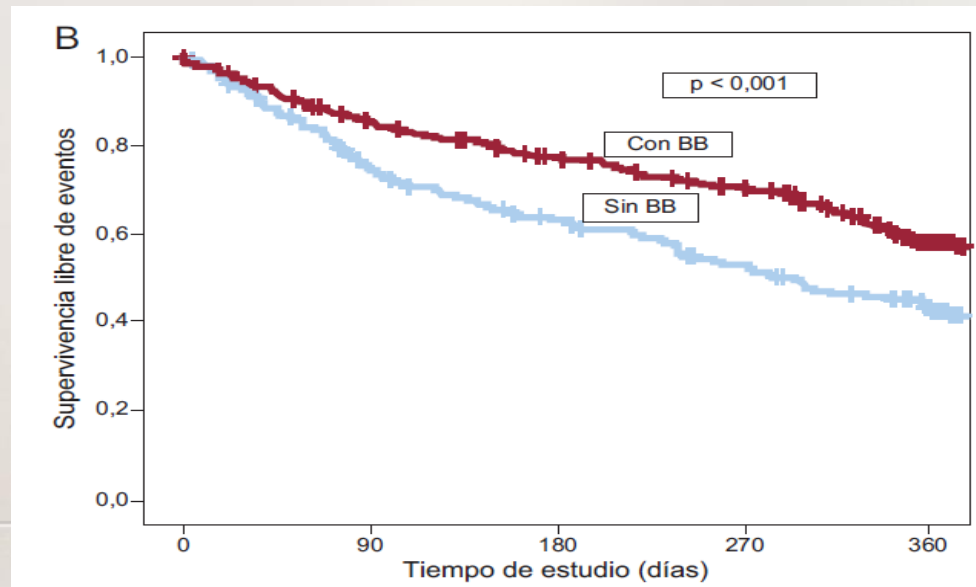
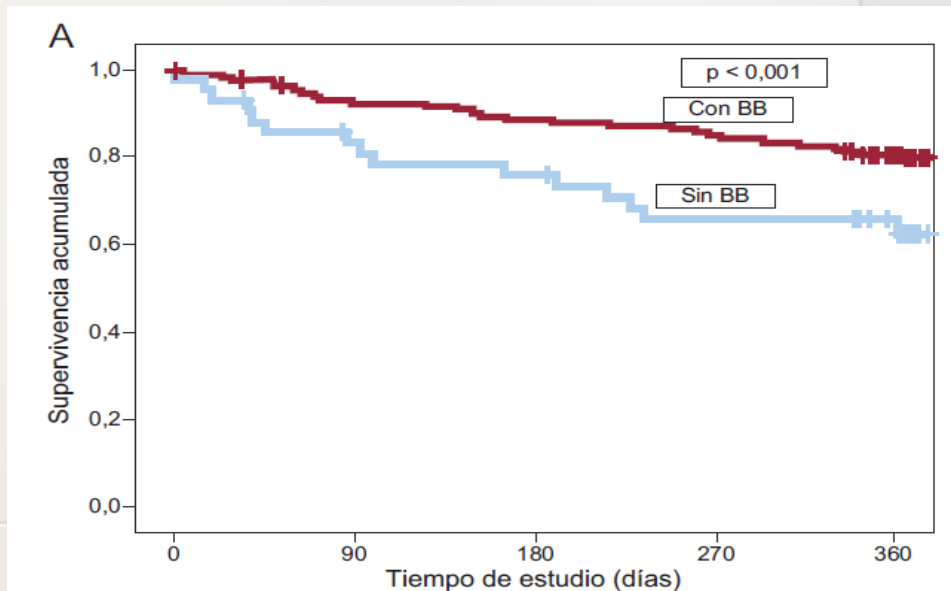
7.3%
n. 353 pts
NO

- Contraindicated** n. 78 (1.6%)
 - Asthma/COPD n. 28 (35.9%)
 - Bradyarrhythmia n. 11 (14.1%)
 - Symptomatic hypotension n. 11 (14.1%)
 - PAD n. 3 (3.8%)
 - Other n. 25 (32.1%)
- Not tolerated** n. 165 (3.4%)
 - Bronchospasm n. 39 (23.6%)
 - Symptomatic hypotension n. 46 (27.9%)
 - Bradyarrhythmia n. 22 (13.3%)
 - Worsening HF n. 36 (21.8%)
 - Other n. 22 (13.3%)

Promedio registros recientes
60 – 80% uso BB
en IC/FEP

COPD=chronic obstructive pulmonary disease;
HF=heart failure; PAD=peripheral artery disease

Real undertreatment n. 110 (2.3%)



515 pacientes, 77 años, 54% ♀

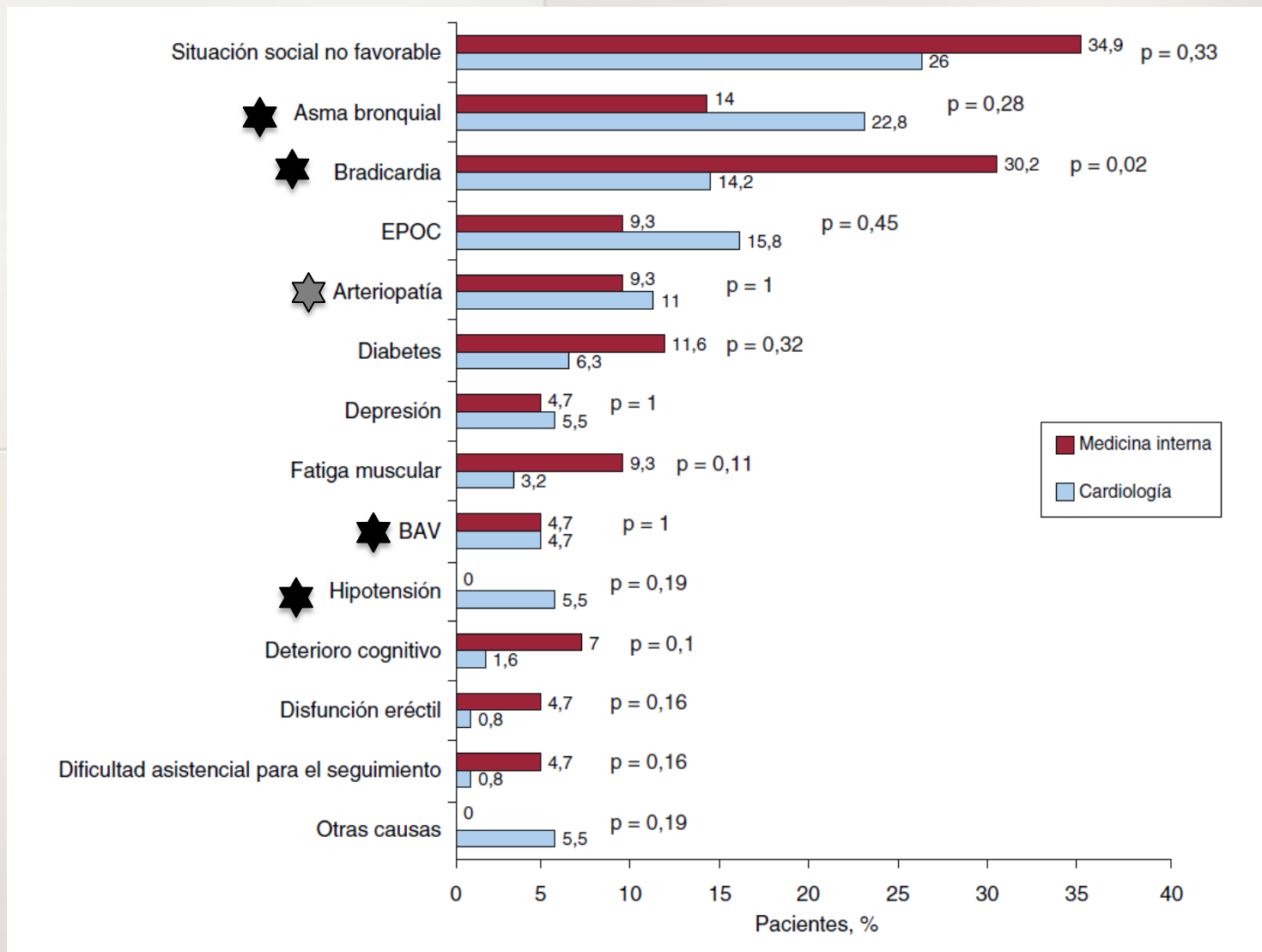
62% BB al alta, 66% 3m, 68% 12m

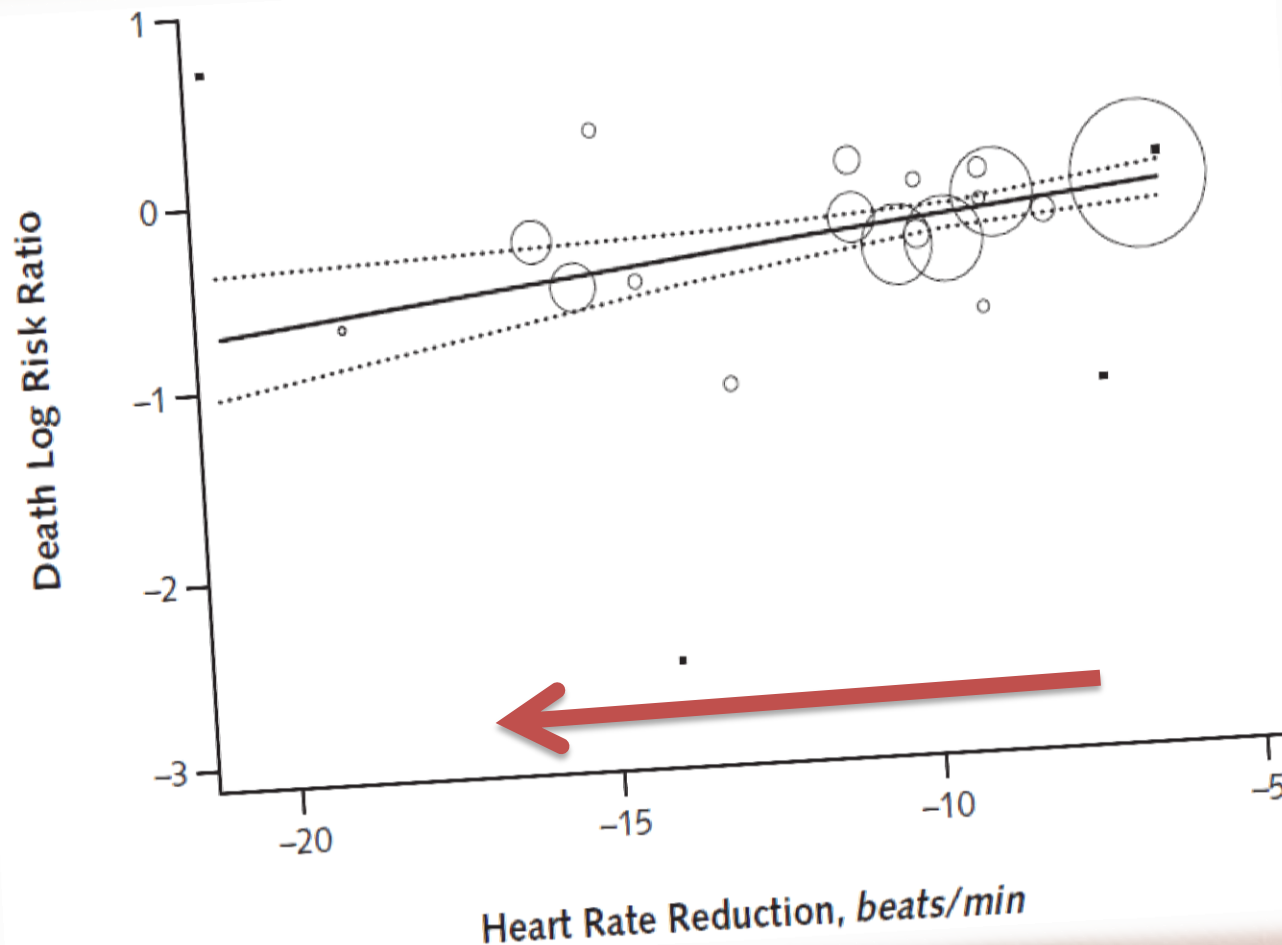
Prescripción post-alta asociada a **mayor** probabilidad de supervivencia/reingreso

Variables	RR (IC95%)	p
Bloqueadores beta	0,64 (0,49-0,83)	< 0,001
Edad	1,03 (1,01-1,04)	0,002
Sexo (varón)	1,32 (1,01-1,73)	0,039
Ecuación de estudio MDRD	0,99 (0,89-0,99)	0,001
NYHA II	1,34 (0,71-2,51)	0,368
NYHA III	2,55 (1,35-4,79)	0,004
NYHA IV	6,63 (2,82-15,56)	< 0,001
Espironolactona	0,66 (0,50-0,88)	0,004

¿Cómo se usan los bloqueadores beta en España? Análisis de las limitaciones para su uso en medicina interna y cardiología: estudio CHARACTER-BETA

García-Moll Rev Esp Cardiol 2011





Ensayos ICFER

↓5bpm → 18% riesgo de mortalidad

Sin relación con la dosis diana del estudio (altas vs bajas)

Elevada proporción de FA (12-35%)

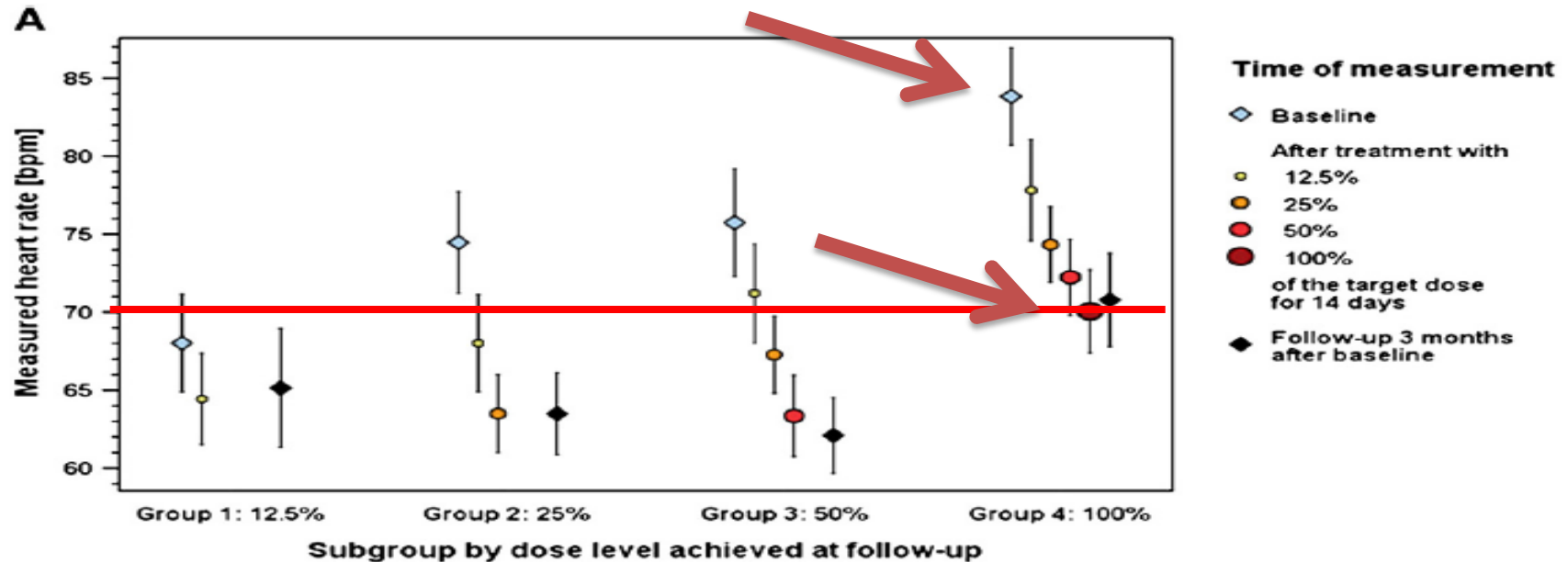
Elevada proporción de isquemia (59%)

FCb superior a la presente en BEAUTIFUL

Is target dose the treatment target? Uptitrating beta-blockers for heart failure in the elderly

Gelbrich Int J Cardiol 2012

G. Gelbrich et al. / International Journal of Cardiology 155 (2012) 160–166



Estudio **CIBIS-ELD**: adición de BB (B vs C) a cohorte de pacientes ancianos con IC crónica

Sólo el **31%** alcanza dosis diana a 3m

Dosis diana no se asocia con mejor respuesta clínica

Predictores de dosis diana: **FCb elevada, isquemia, menor edad, mayor peso**

Llegar a dosis diana puede considerarse un signo de respuesta insuficiente, no un predictor de mayor beneficio

Optimization of pharmacotherapy in chronic heart failure: is heart rate adequately addressed?

Franke Clin Res Cardiol 2013

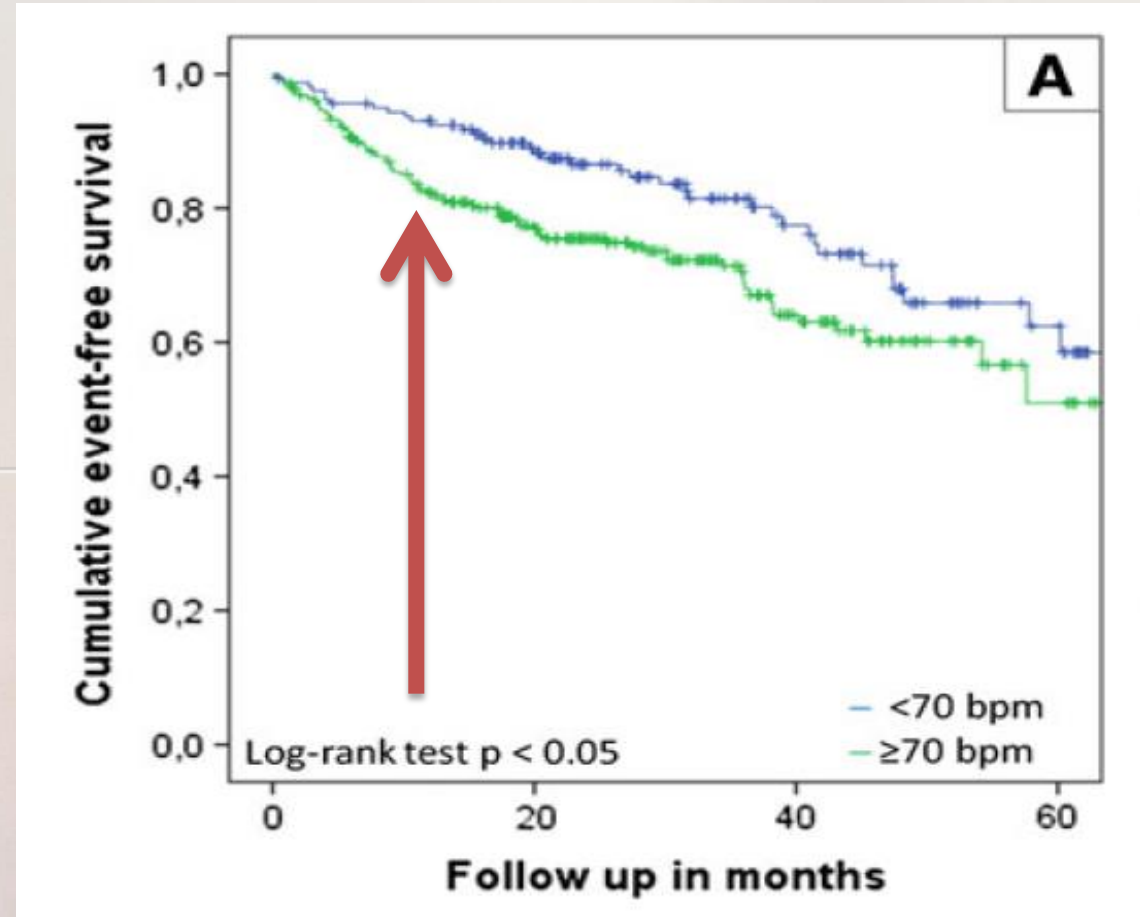
443 pacientes ICFER FEVI < 35%,
60 años

BB a dosis estables tras 3 meses
de titulación. Sólo 30% dosis
diana; 70% dosis mínima efectiva

Estratificación por FC basal

Solo 36% consigue FC < 70

FC > 70 mayor riesgo de
morbimortalidad vs Fc < 70



Effectiveness of β -blocker therapy in daily practice patients with advanced chronic heart failure; is there an effect-modification by age?

Dobre Br J Clin Phaeracol 2006

Table 6

Relative reduction of mortality associated with prescription of a β -blocker, per age*

Variable	HR	Adjusted	
		95% CI	
Age (years)			
65	0.31	0.15, 0.64	
70	0.38	0.20, 0.71	
75	0.47	0.26, 0.83	
80	0.57	0.32, 1.02	
85	0.70	0.37, 1.34	

*Adjusted for gender, New York Heart Association class, ejection fraction, mean arterial pressure, chronic obstructive pulmonary disease, sodium serum, glomerular filtration rate, concomitant medication and propensity scores for β -blocker use.

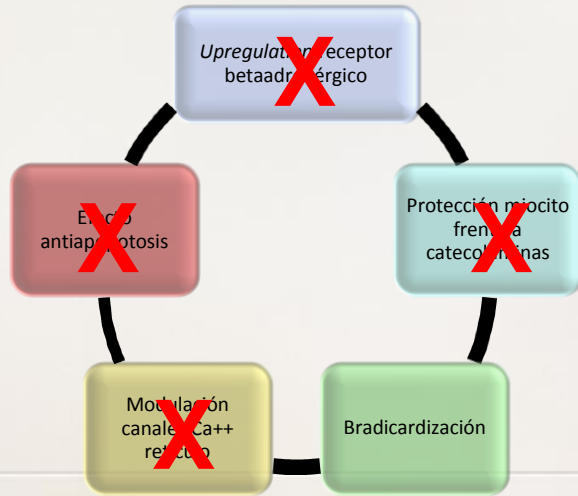
625 pacientes ICFER post-alta

Prescripción de BB asociado a **reducción significativa de mortalidad a 2 años**

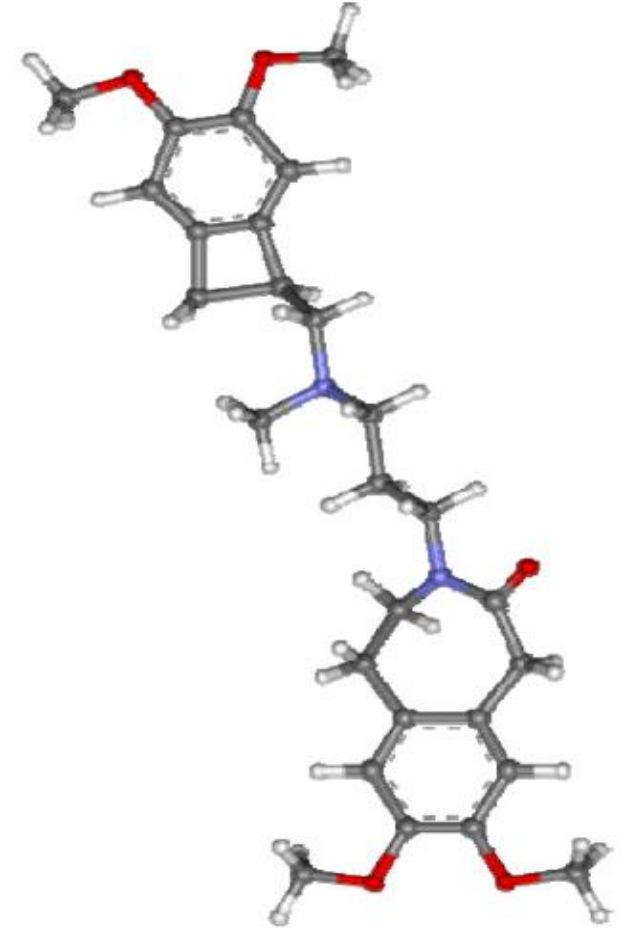
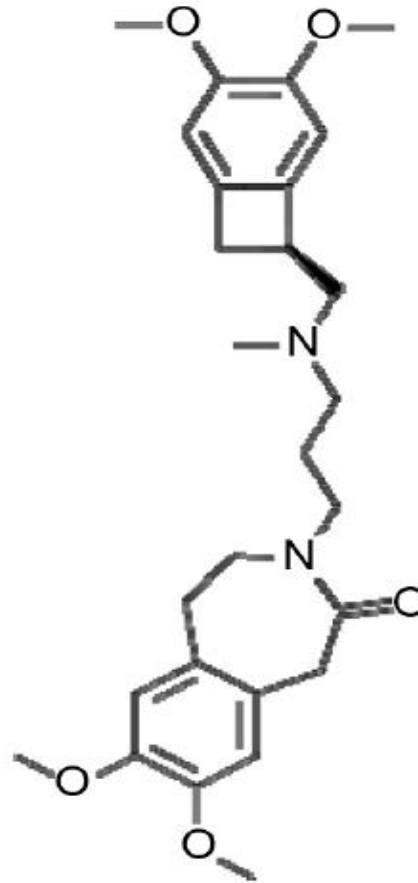
Sin diferencias significativas según dosis

Efecto atenuado con edad y **no significativo a partir de 80 años**

Ivabradina: sólo control de FC



Bradicardització



Urbaneck Drug Health Pat Saf 2014

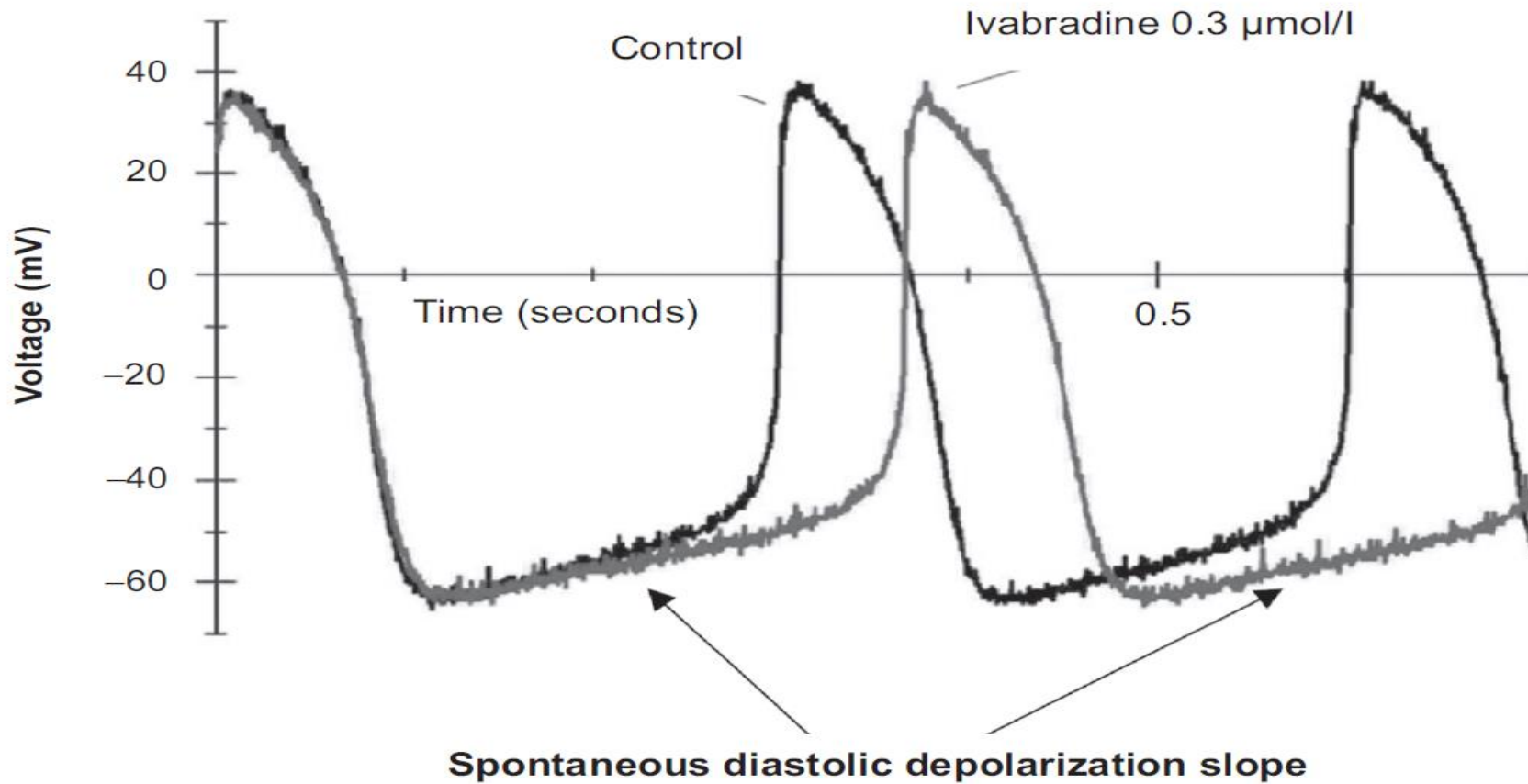
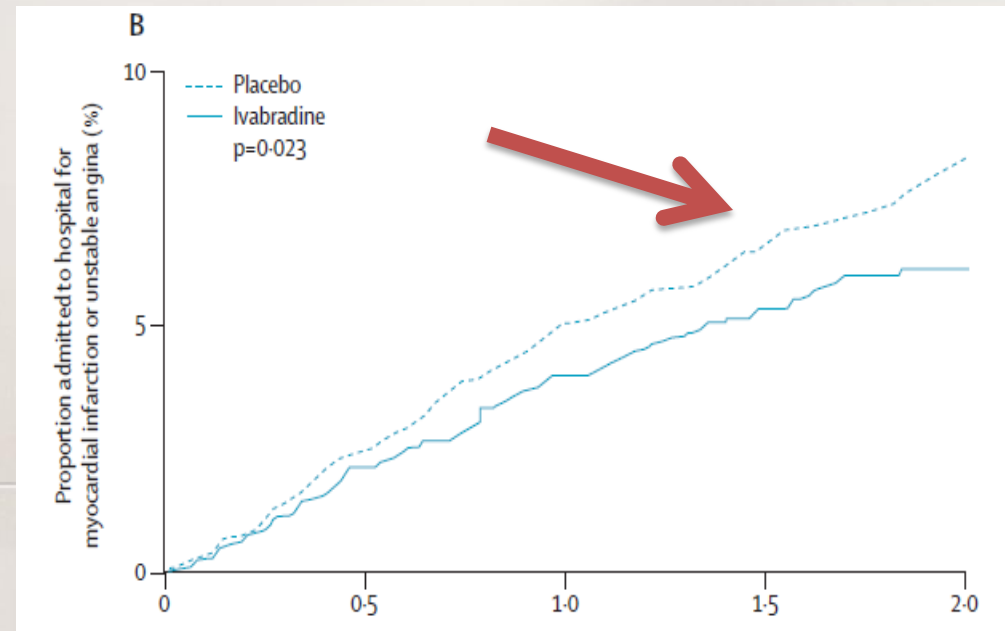
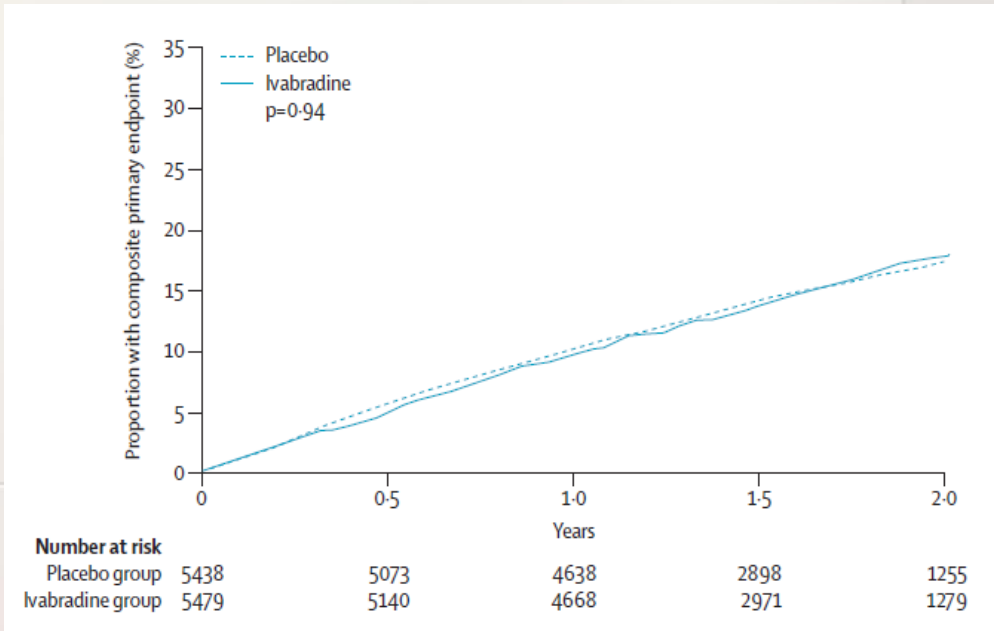


Figure 1. Spontaneous diastolic depolarization and action potential generation in rabbit sinoatrial node in the absence (control) and presence of 0.3 μmol/L ivabradine. Reproduced with permission from DiFrancesco. *Pharmacol Res.* 2006;53(5):399–406.

Urbanek Drug Health Pat Saf 2014

Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Fox Lancet 2009



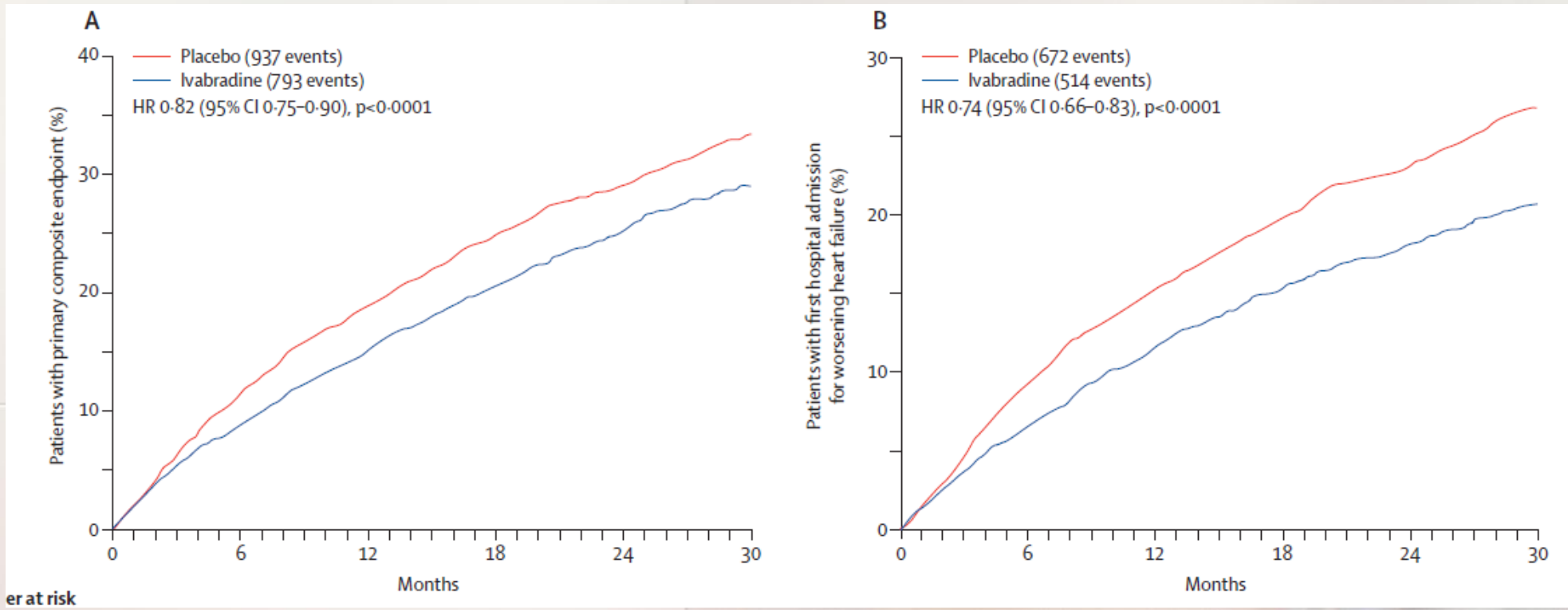
10917 pacientes con **enfermedad coronaria estable+ FEVE < 40%** (con o sin IC, excluida NYHA IV)

Efecto positivo en **objetivos secundarios** (ingreso por IAM, revascularización) en los pacientes con FC más elevada

Identifica por primera vez **FCb > 70** como **diana terapéutica**

Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study

Swedberg Lancet 2010

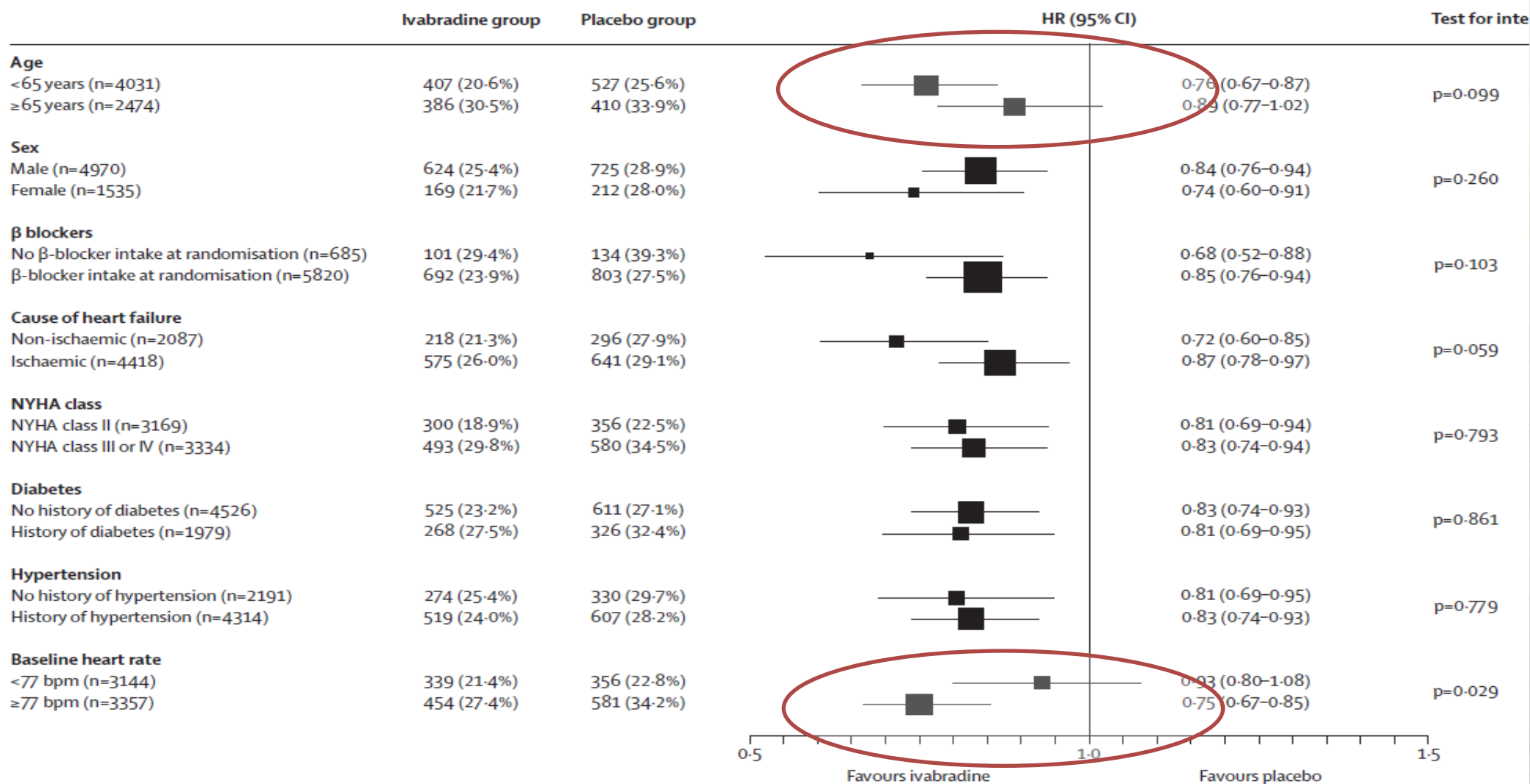


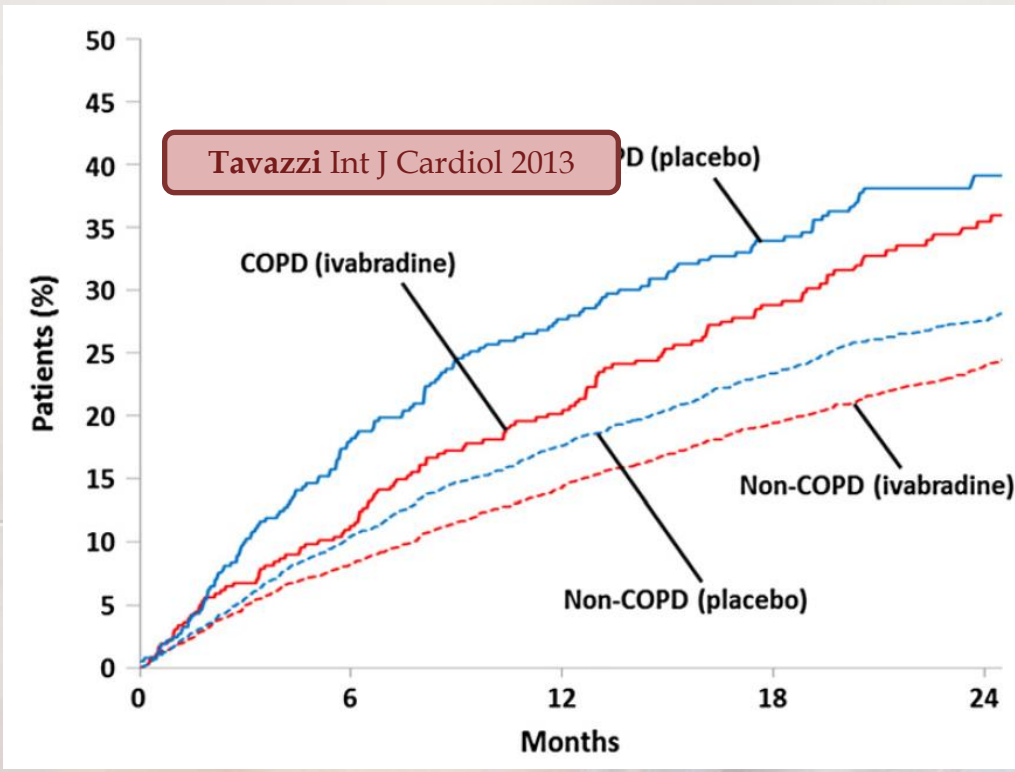
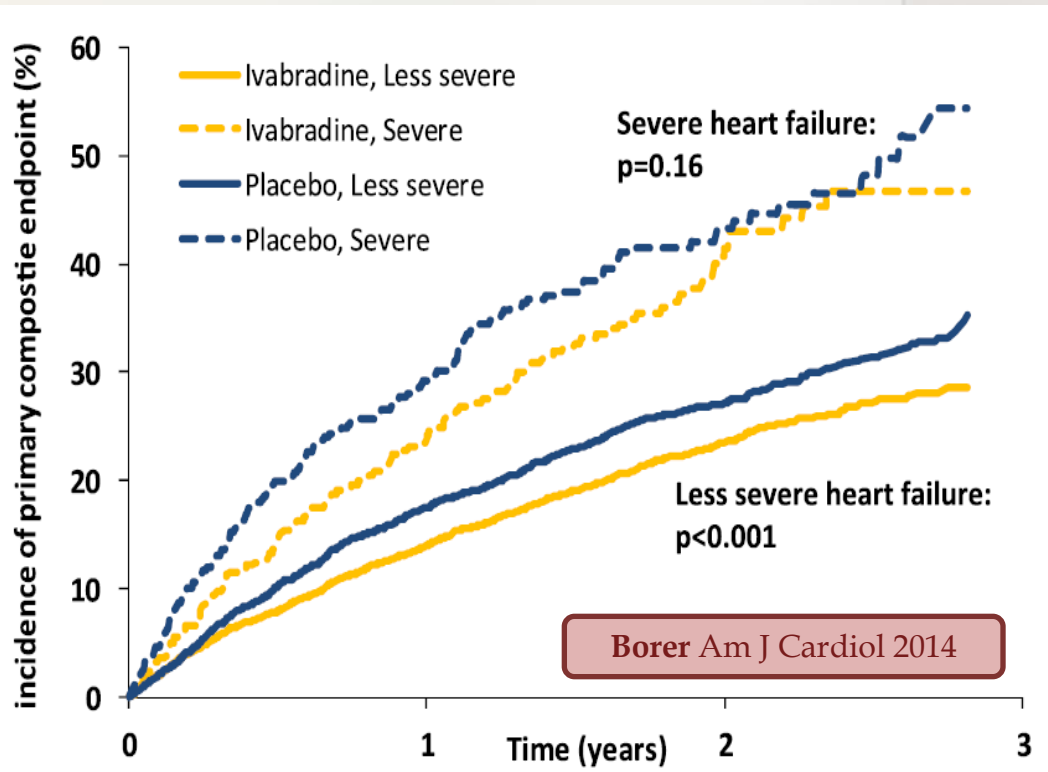
6558 pacientes con IC + FEVE < 35% + FC > 70x' (a pesar de BB)

Reducción significativa de morbilidad CV, especialmente asociada a **reducción de ingresos y mortalidad por IC**

Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study

Swedberg Lancet 2010

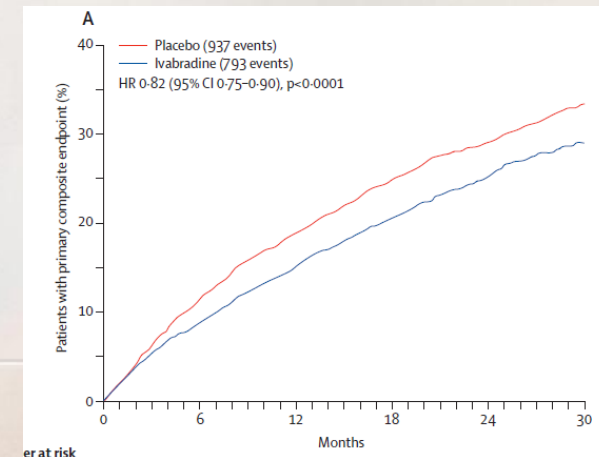
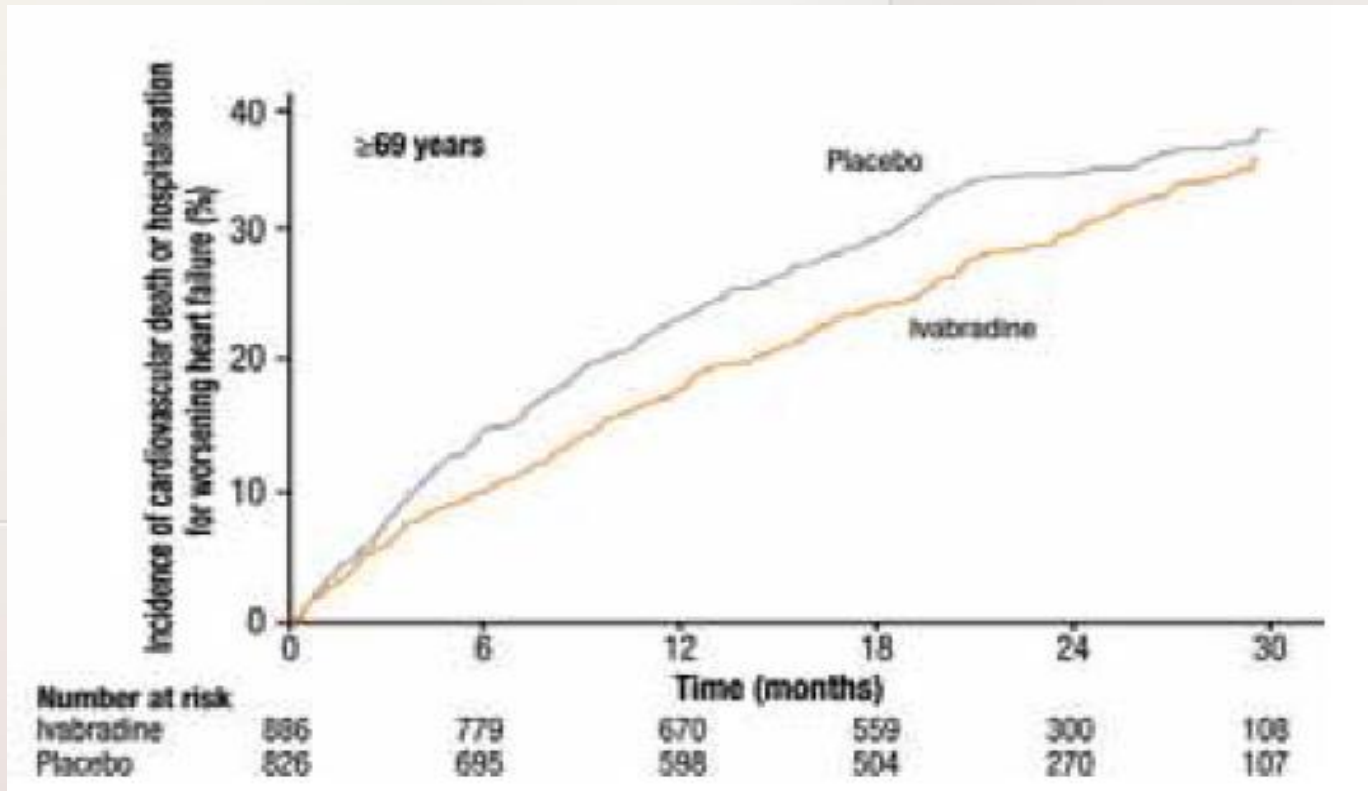




Beneficio mantenido en **EPOC, IRC, HTA, ICFER grave (NYHA III/IV o FEVI < 20%)**

Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum: insights from the SHIFT study

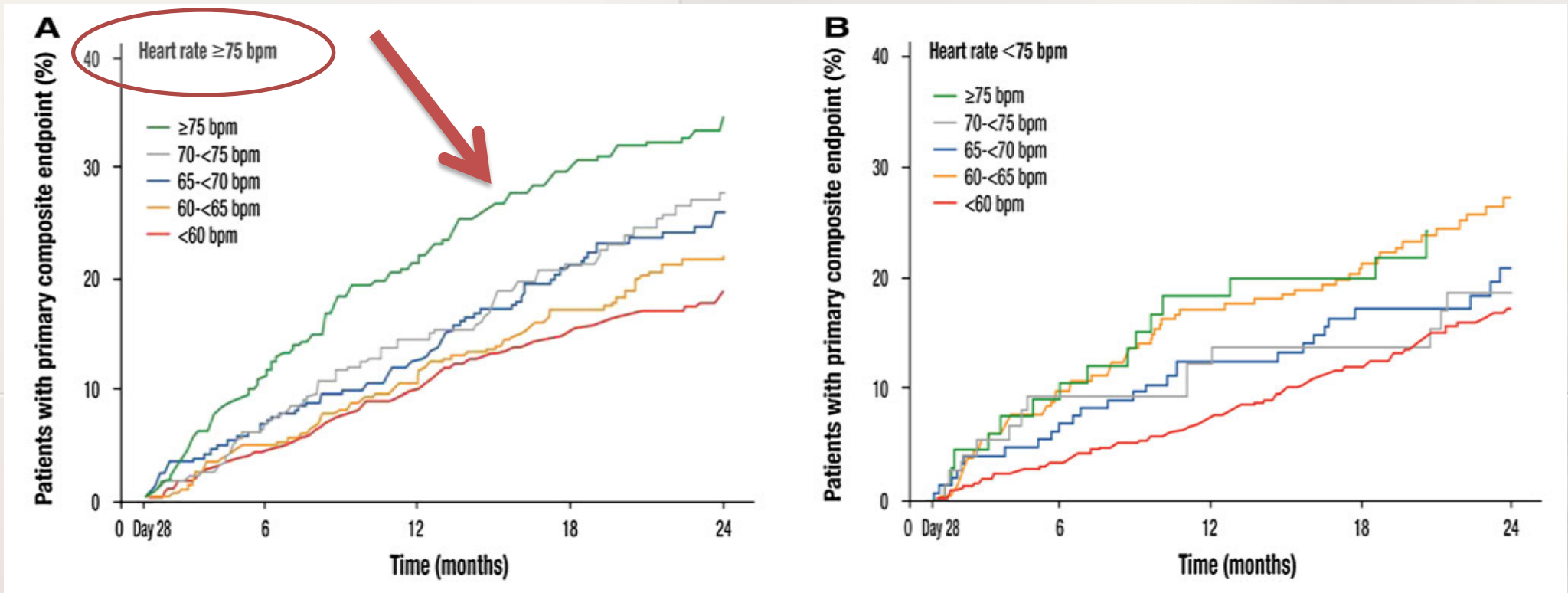
Tavazzi Eur J Heart Fail 2013



Beneficio mantenido aunque más atenuado y con mayor incidencia de efectos secundarios no graves en **pacientes ancianos (≥ 69 años)**

Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study

Böhm Clin Res Cardiol 2013

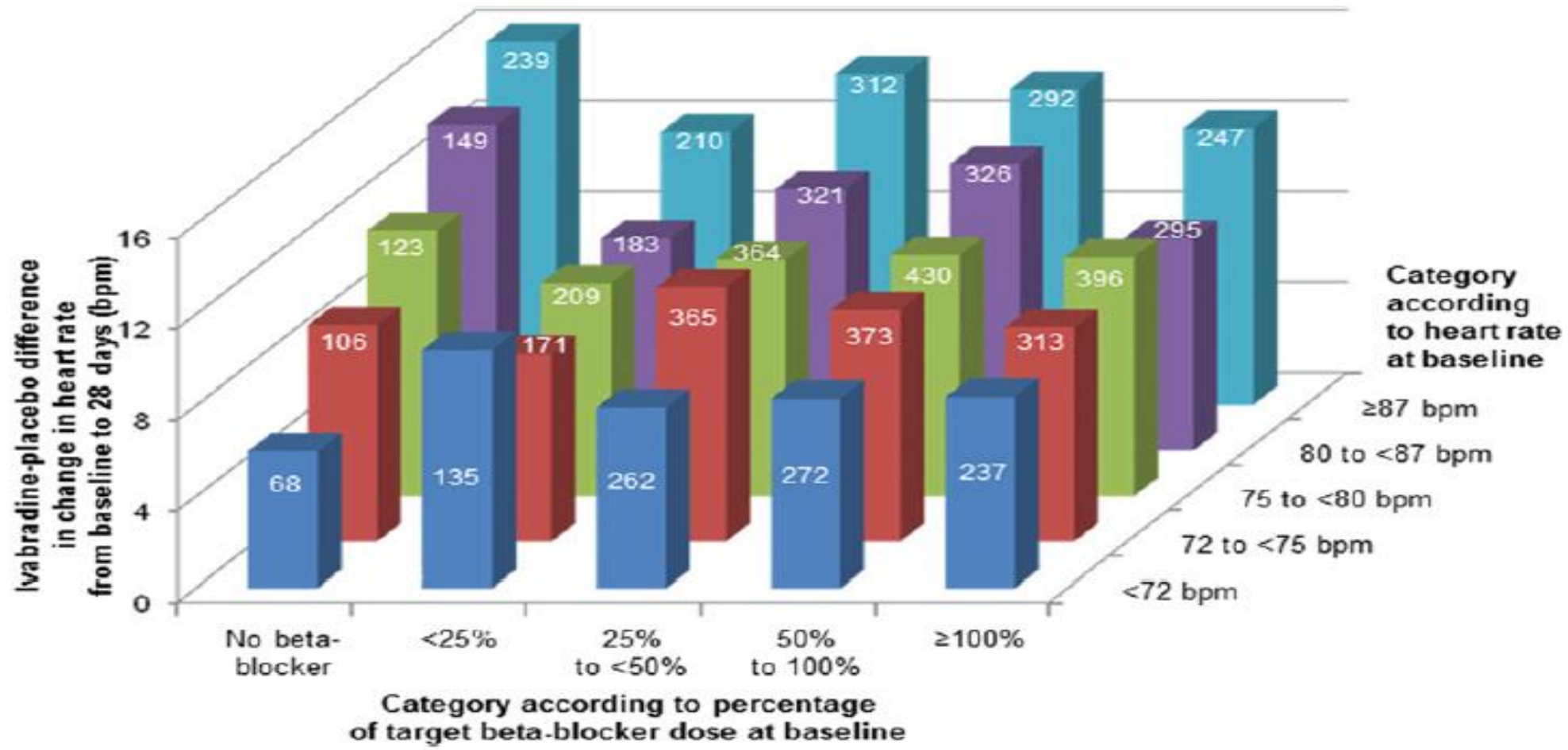


Beneficio observado si $FCb \geq 75$, no si $FC < 75$

Mayor benéfico en pacientes que alcanzan $FC < 60$ o reducciones superiores a 10 lpm a los 28 días del inicio del tratamiento

Effects on Outcomes of Heart Rate Reduction by Ivabradine in Patients With Congestive Heart Failure: Is There an Influence of Beta-Blocker Dose?

Swedberg J Am Coll Cardiol 2012



ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012

Eur Heart J 2012

NICE (UK) > 75%

Ivabradine

<p>Should be considered to reduce the risk of HF hospitalization in patients in sinus rhythm with an EF $\leq 35\%$, a heart rate remaining ≥ 70 b.p.m., and persisting symptoms (NYHA class II–IV) despite treatment with an evidence-based dose of beta-blocker (or maximum tolerated dose below that), ACE inhibitor (or ARB), and an MRA (or ARB).^e</p>	<p>IIa</p>	<p>B</p>	<p>II2</p>
<p>May be considered to reduce the risk of HF hospitalization in patients in sinus rhythm with an EF $\leq 35\%$ and a heart rate ≥ 70 b.p.m. who are unable to tolerate a beta-blocker. Patients should also receive an ACE inhibitor (or ARB) and an MRA (or ARB).^e</p>	<p>IIb</p>	<p>C</p>	<p>–</p>

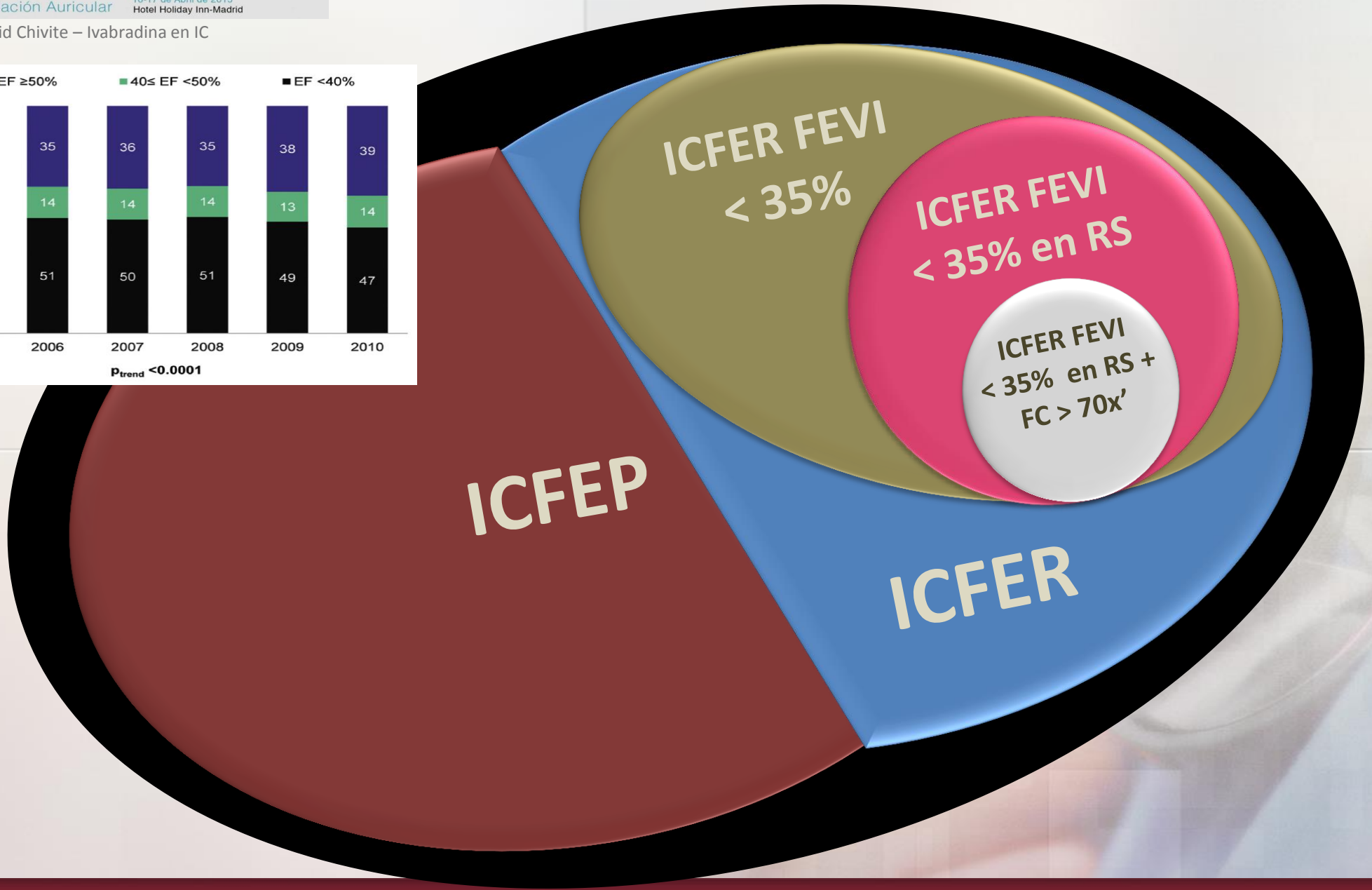
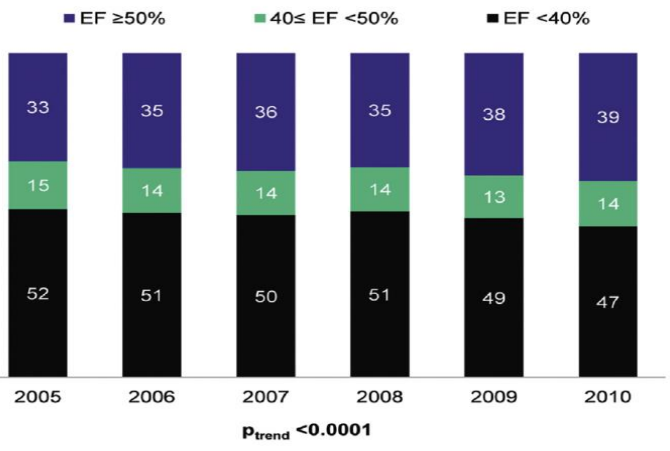
FDA News Release

FDA approves Corlanor to treat heart failure

For Immediate Release

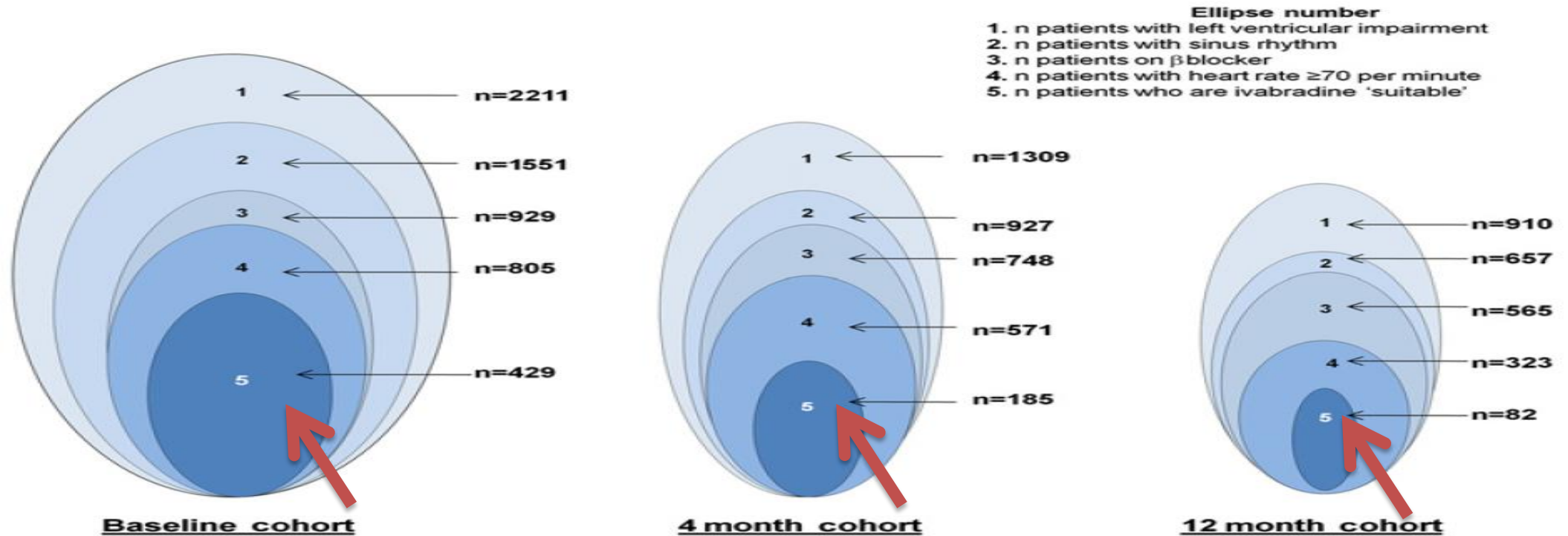
April 15, 2015

Experiencia clínica



Limited role for ivabradine in the treatment of chronic heart failure

Cullington Heart 2011



2211 pacientes **consulta real IC ambulatoria**. FEVI < 50%

Unidad de IC

Septuagenarios con comorbilidad moderada

Reducción paulatina de indicación de ivabradina forzando dosis de BB (19% al inicio, 14% a 4 meses, 9% a 1 año)

Prescribing Patterns to Optimize Heart Rate

Dierckx JACC Heart Fail 2014

824 pacientes **consulta real IC ambulatoria**. Cualquier FEVI ($25\% < 35\%$)

Septuagenarios con comorbilidad moderada

Uso de **BB si ICFER con FEVI $< 35\%$: 94%**

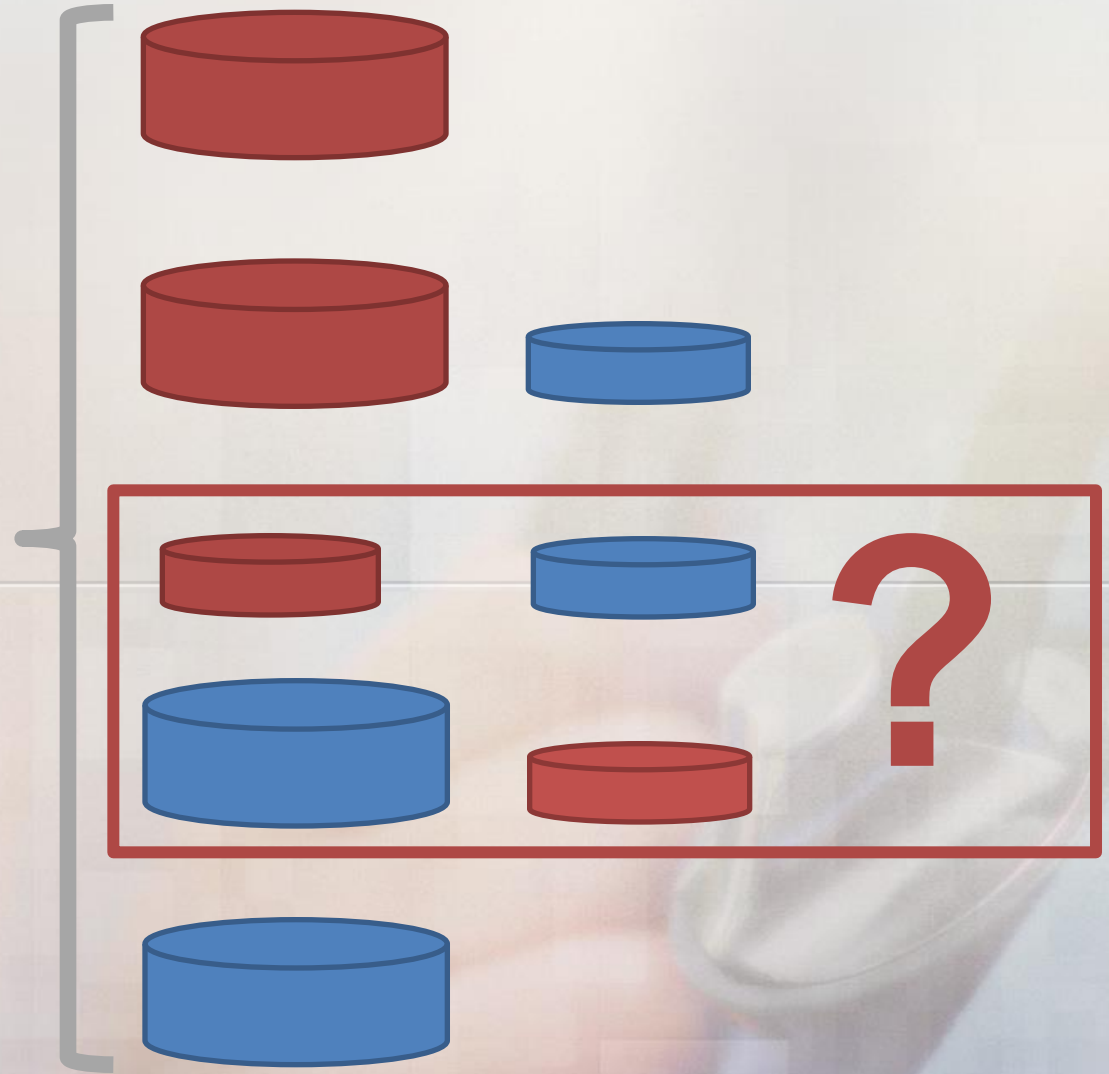
Dosis $> 50\%$ 93%; dosis diana 30%

58 pacientes **perfil SHIFT (7% total)**

La mitad susceptibles de optimización de betabloqueo

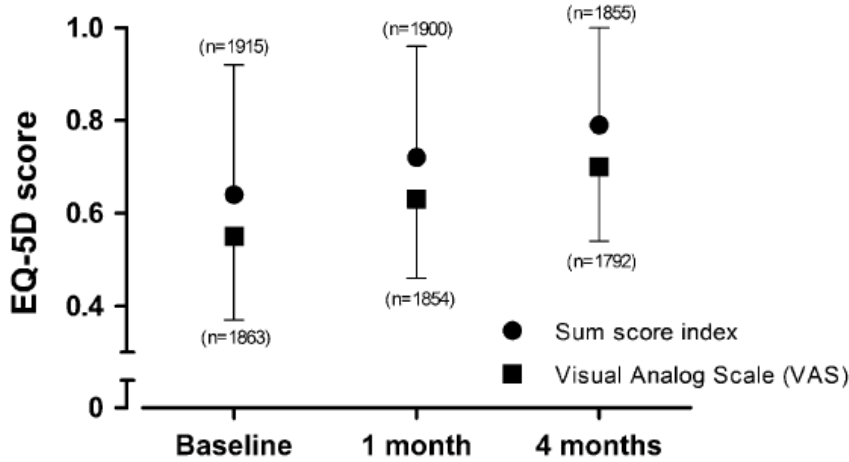
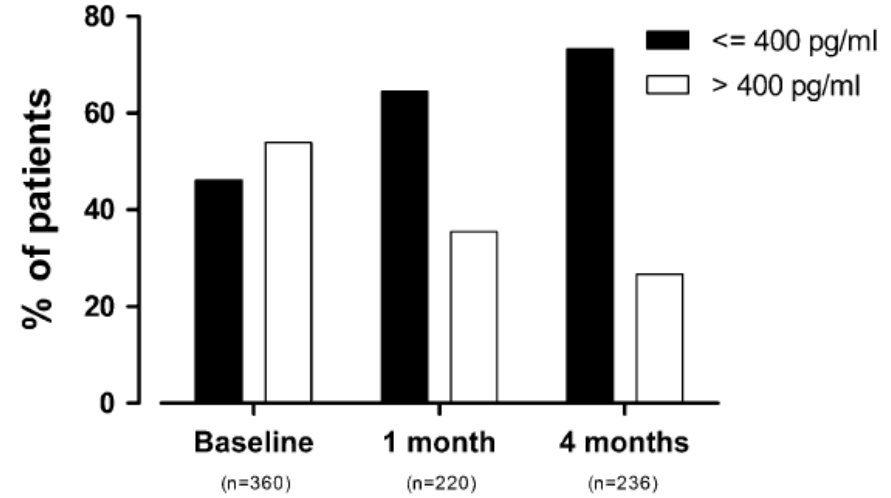
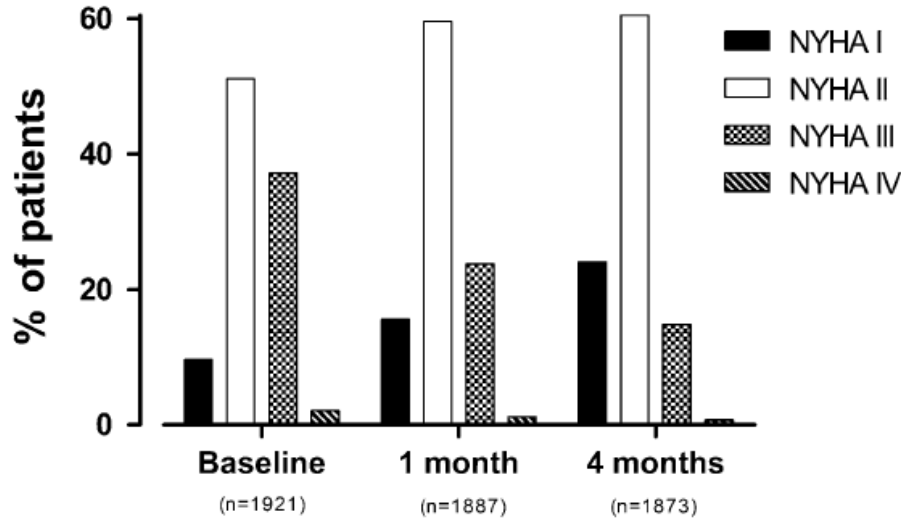
Si indicación incontrovertible de ivabradina (3% total) **sólo en un 40% se implementa**

ICFER en RS
FEVI < 35% +
FC > 70x'



Ivabradine Treatment in a Chronic Heart Failure Patient Cohort: Symptom Reduction and Improvement in Quality of Life in Clinical Practice

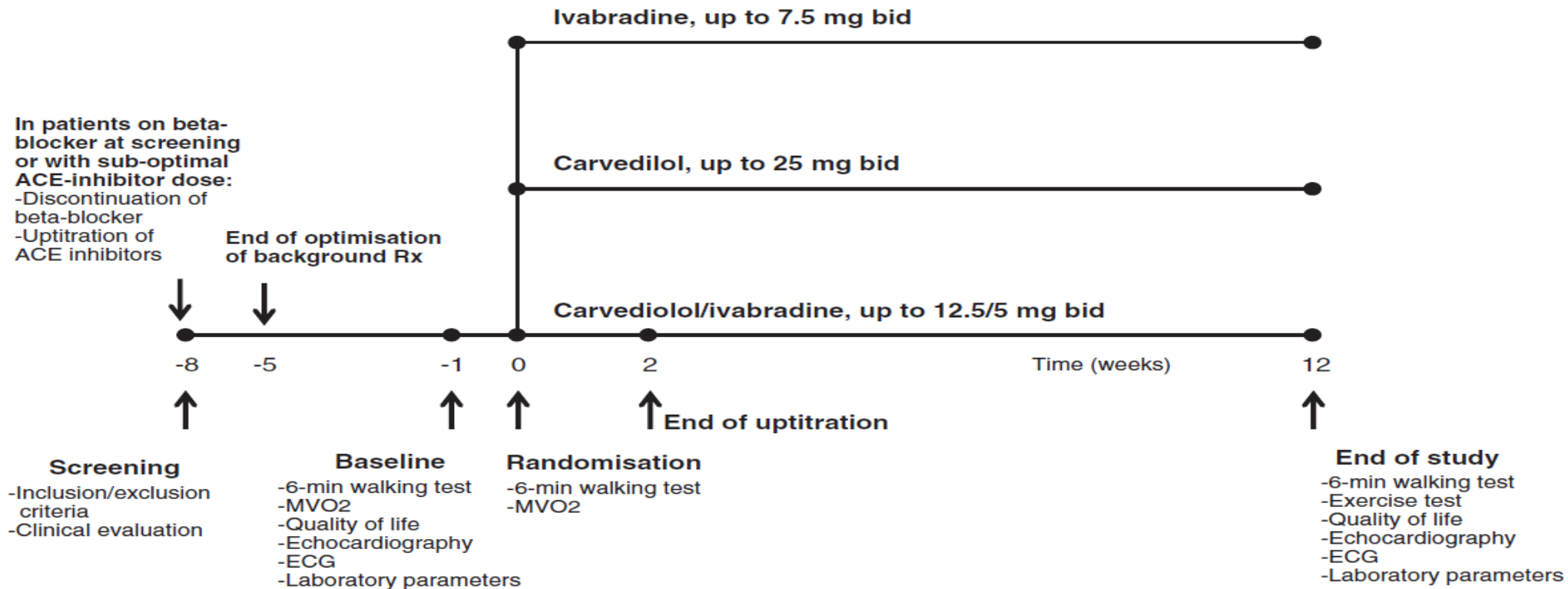
Zugck Adv Ther 2014



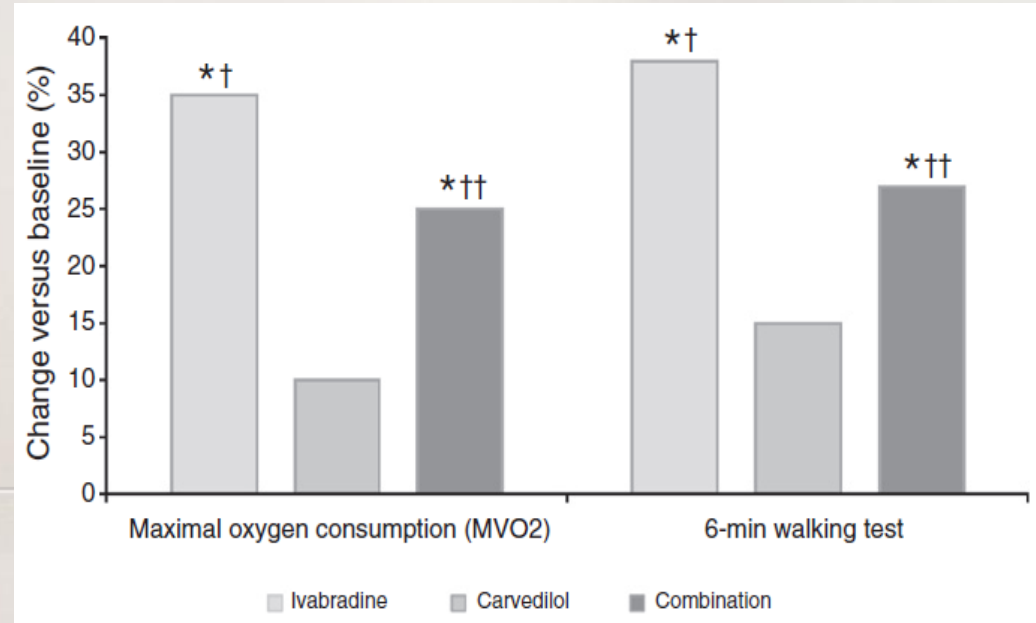
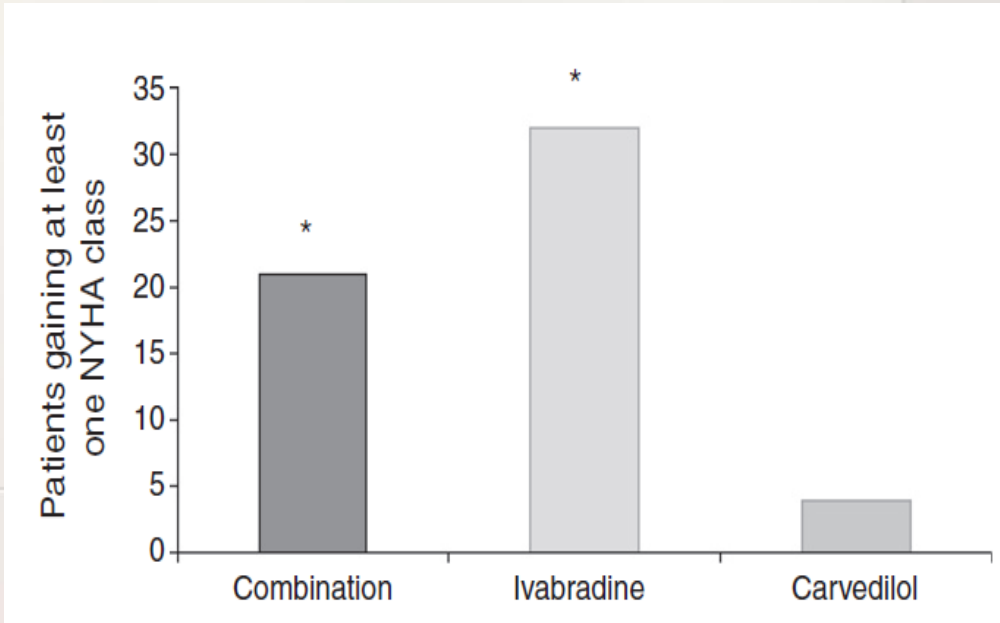
1956 pacientes 67a; ICFER (sólo 25% FEVE < 35%)
78% BB, sólo 20% dosis diana
¿10% en FA?

Adición ivabradina si FCb > 70 y control 4m

Mejor clínica, FEVE, NYHA, niveles NtproBNP,



ICFER, FEVE 27%, 66 años, clínica estable. Sólo bajo tratamiento con IECA
IVB dosis altas vs CAR a dosis altas vs IVB + CAR a dosis intermedias
 Seguimiento a 12 semanas



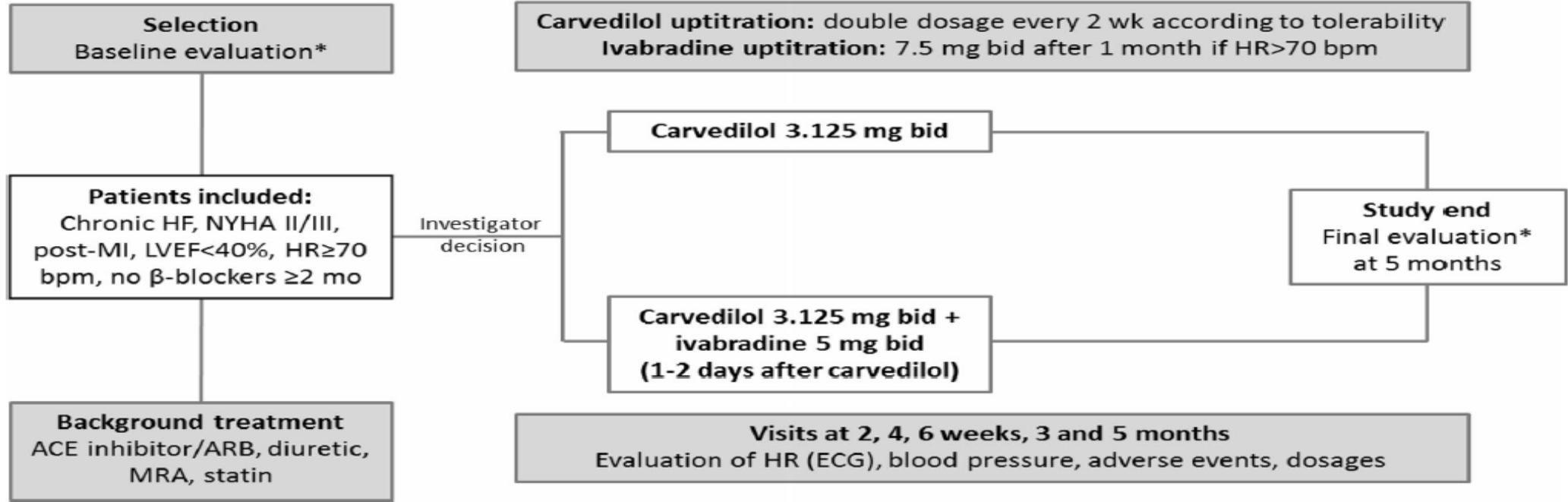
Mejoría significativa (NYHA, 6MWT, consumo O₂) en los grupos **IVB o combinado**

Dosis **diana** alcanzadas más frecuentemente en estos dos grupos

¿Posible **efecto sinérgico** de la combinación? → flujo sanguíneo muscular, vasodilatación periférica, flujo coronario, función diastólica...

Addition of Ivabradine to β -Blocker Improves Exercise Capacity in Systolic Heart Failure Patients in a Prospective, Open-Label Study

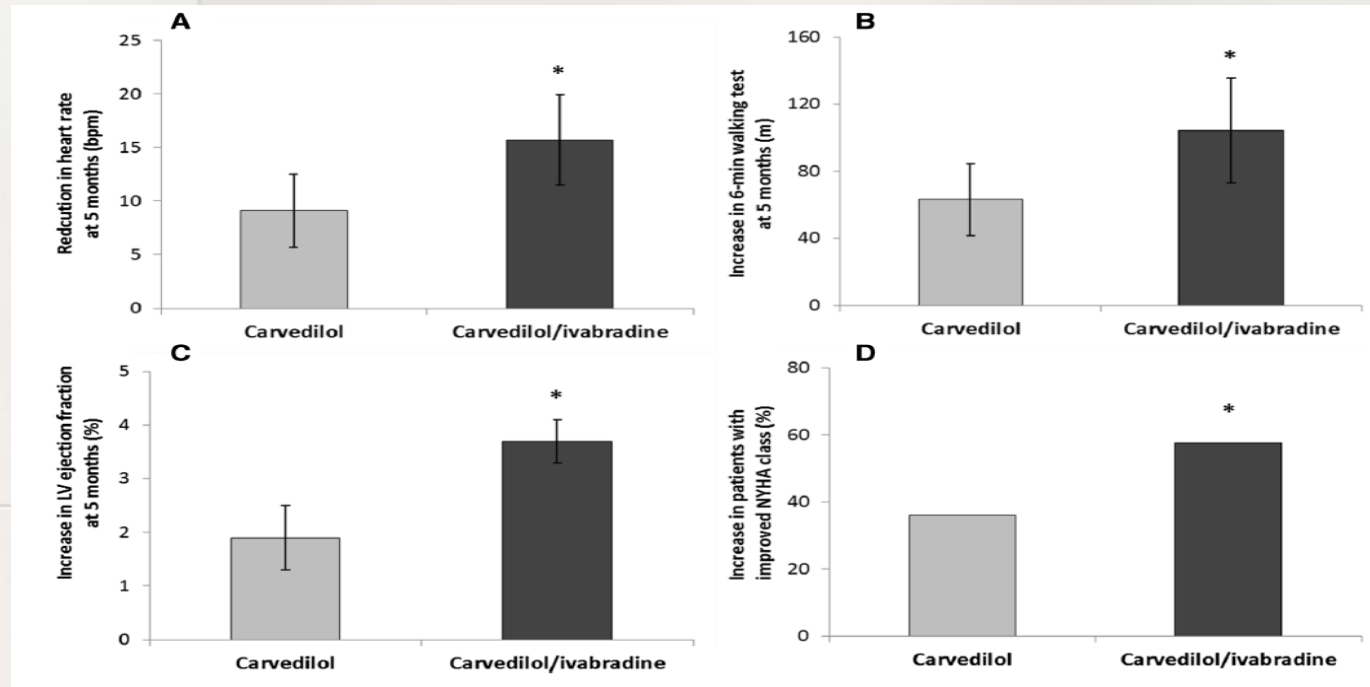
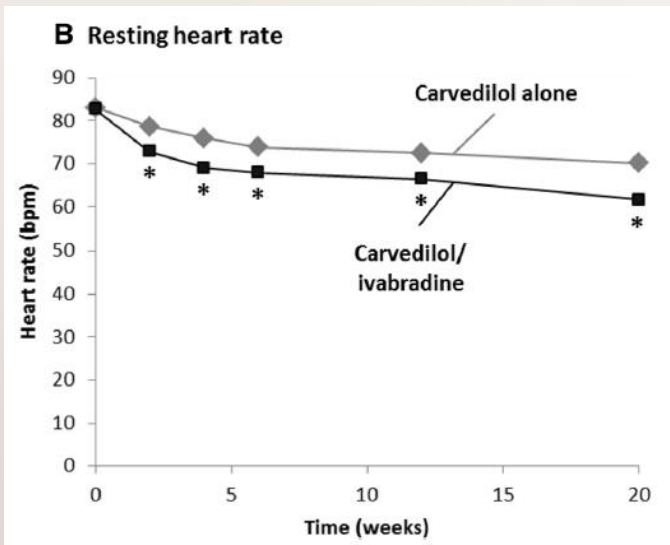
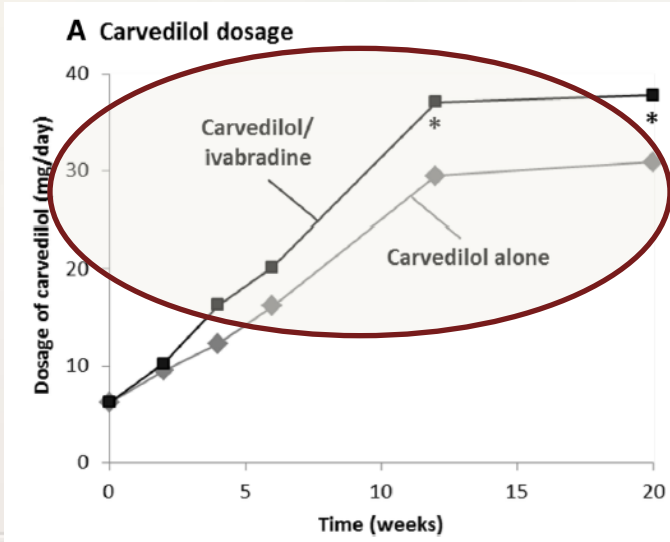
Bagriy Adv Ther 2015



69 pacientes “naive” (> 2m sin BB), 63a, 67%♂, FEVI 37%
 C vs combinación C + IV (iniciando IV tras C)

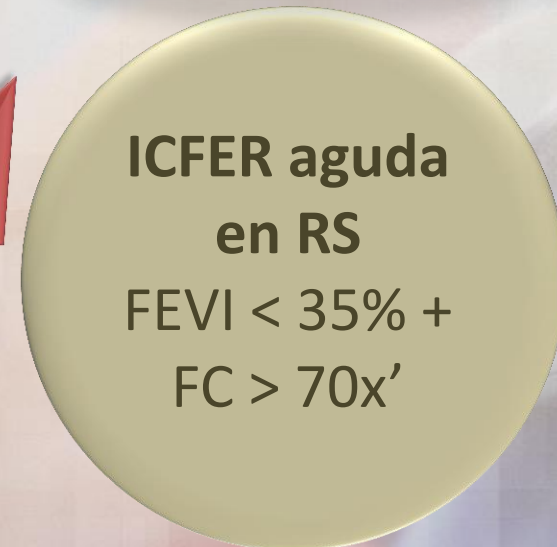
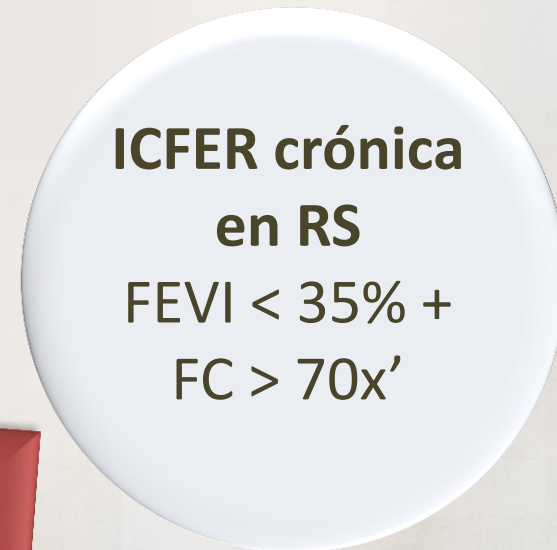
Addition of Ivabradine to β -Blocker Improves Exercise Capacity in Systolic Heart Failure Patients in a Prospective, Open-Label Study

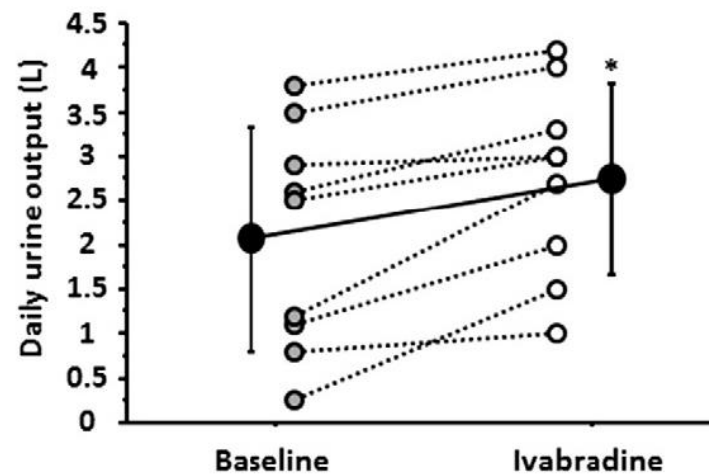
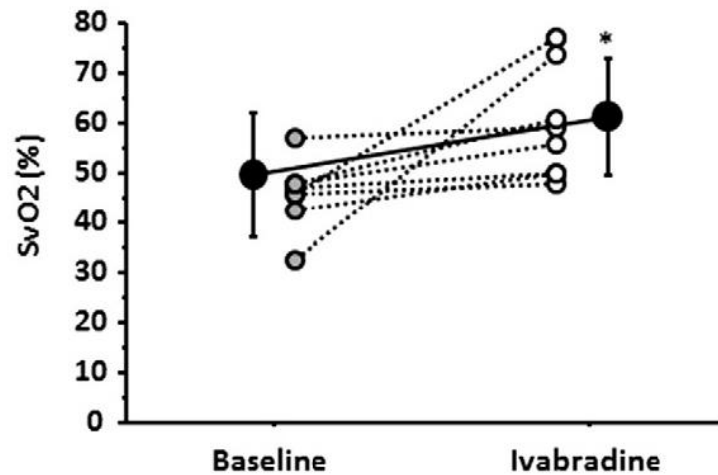
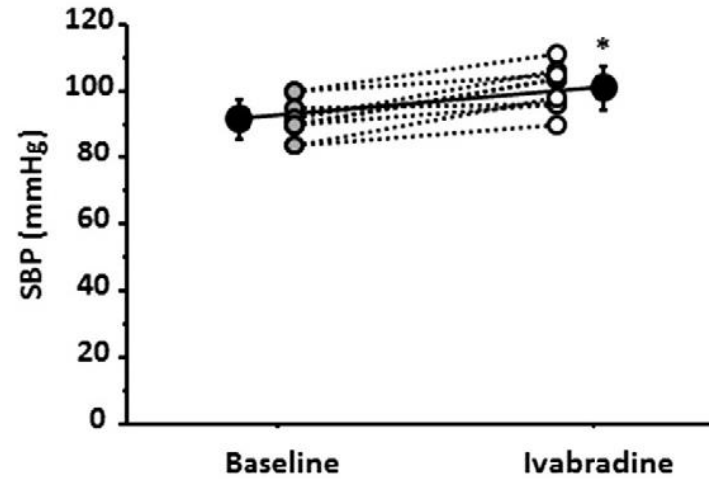
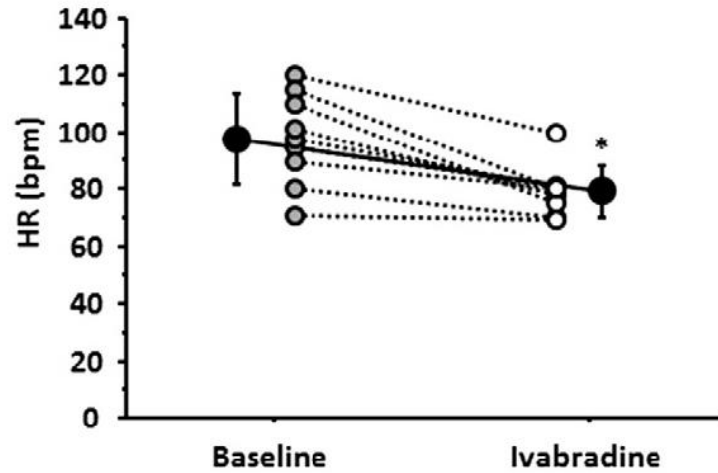
Bagriy Adv Ther 2015



Mejor control FC + mejor NYHA - 6MWT – FEVI a 5m en uso combinado

Los pacientes tratados con C + IV alcanzan mayores dosis de C a les 3 meses de seguimiento (facilitación inducida por \downarrow FC y \uparrow TA??)





Pacientes 62 años,
 FEVE 25%

Shock cardiogénico

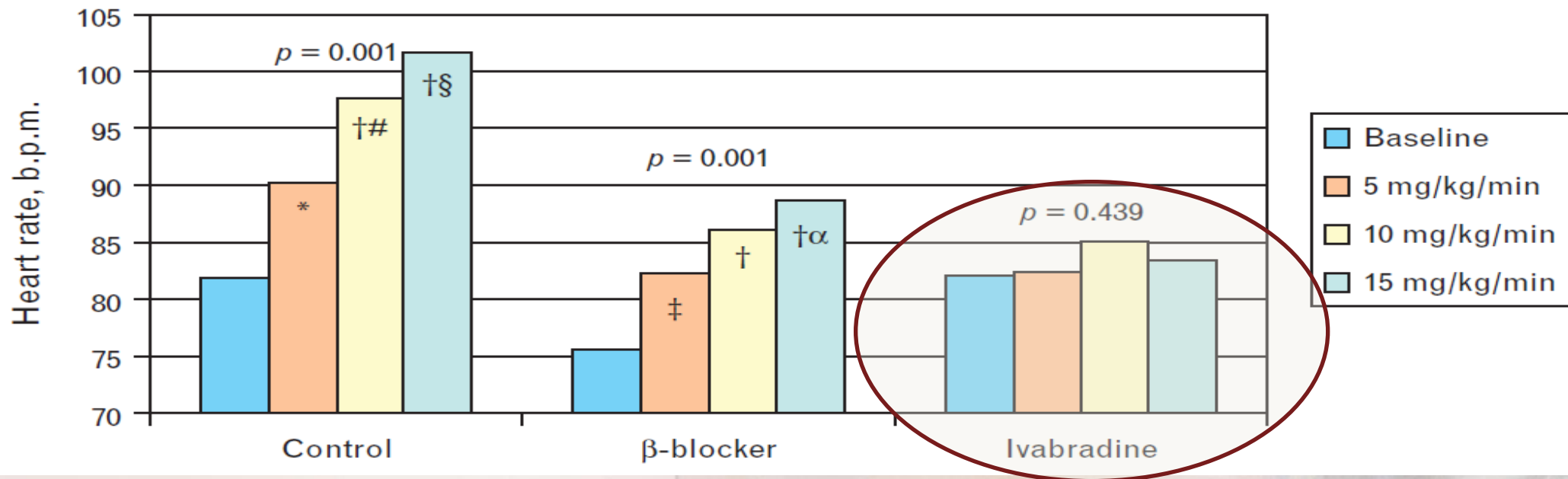
IVB 5 mg/12h
 añadida durante
 infusión continua
 de DBT

Mejoría
 hemodinámica
 significativa

Ivabradine treatment prevents dobutamine-induced increase in heart rate in patients with acute decompensated heart failure

Cavusoglu J Cardiovasc Ther 2014

Changes in mean heart rate during dobutamine infusion



Pacientes 65a con ICFER (FEVI 25%) aguda y necesidad de inotropos
Adición IVA vs placebo al inicio de la infusión; pacientes no tratados con BB
El tratamiento con IVA elimina la taquicardización asociada a DBT

¿Significado clínico?

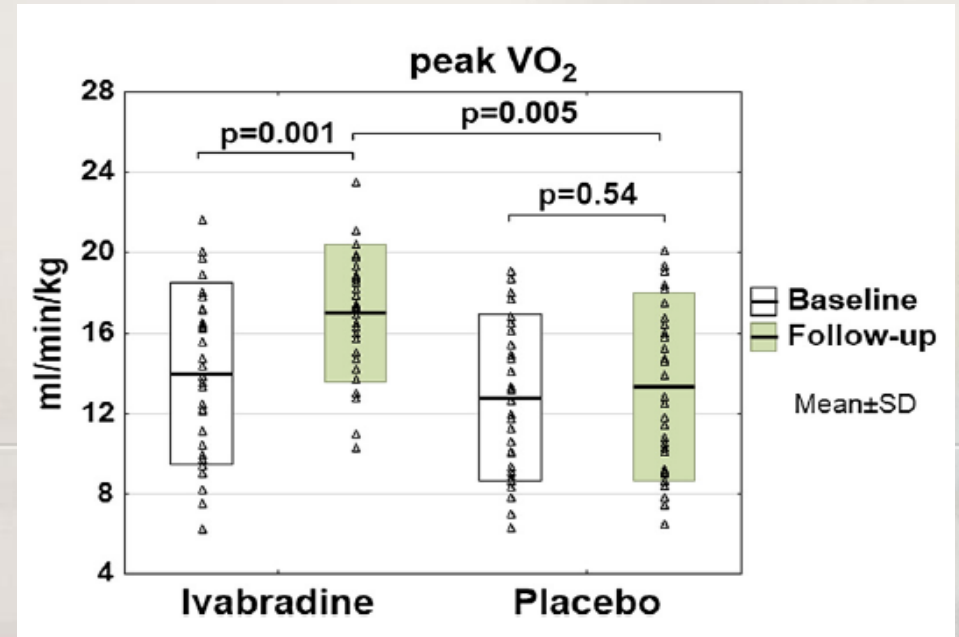
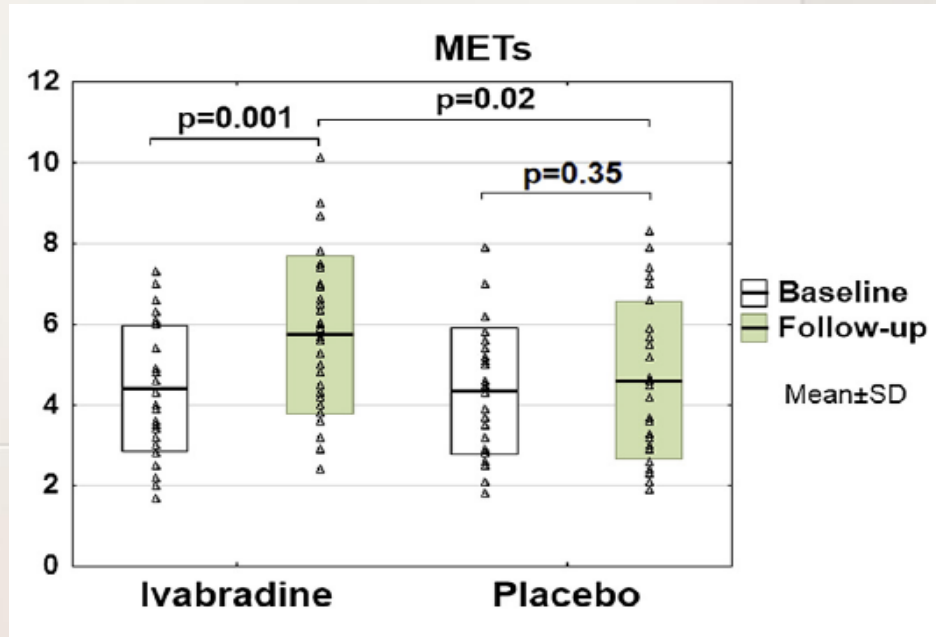


ICFEP en RS
+ FC > 70x'



Effect of I_f -Channel Inhibition on Hemodynamic Status and Exercise Tolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction

Kosmala J Am Coll Cardiol 2013



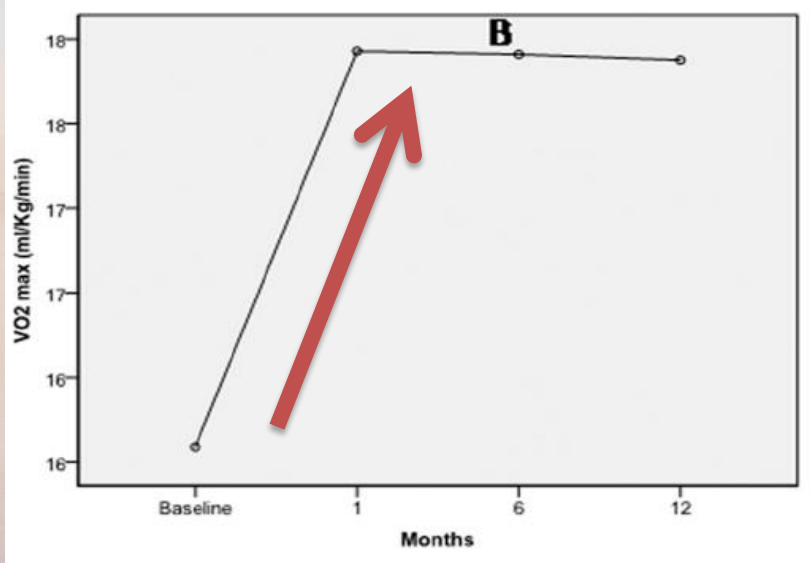
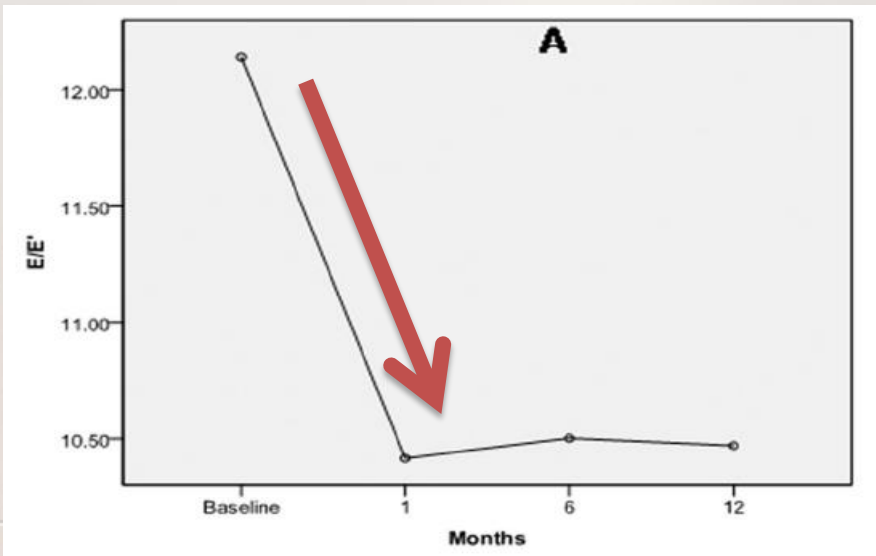
60 pacientes con disfunción diastólica VI
 Mejoría en **capacidad de ejercicio y consumo de O2**
 Reducción **ratio E/e'**

Long-term effect of If-channel inhibition on diastolic function and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction

Simantirakis Int J Cardiol 2015

Dr. David Chivite – Ivabradina en IC

	Baseline	1 month	6 months	12 months	p value
Heart rate, beats/min	85 ± 5	68 ± 4	69 ± 4	68 ± 3	0.001*
Systolic BP, mm Hg	130 ± 14	129 ± 14	129 ± 16	130 ± 15	0.87
Diastolic BP, mm Hg	80 ± 4	79 ± 7	79 ± 5	77 ± 5	0.9
LV end-diastolic diameter, mm	47 ± 4	47 ± 6	46 ± 5	47 ± 5	0.97
Septal wall, mm	12 ± 3	12 ± 3	12 ± 2	12 ± 2	0.85
Posterior wall, mm	10 ± 3	10 ± 3	10 ± 2	10 ± 2	0.79
LV mass index, g/m ²	115 ± 30	120 ± 35	119 ± 35	120 ± 34	0.99
LA volume, ml/m ²	36.2 ± 8	34.9 ± 9	35.5 ± 9	34 ± 9	0.74
LVEF, %	60 ± 4	59 ± 3	59 ± 4	61 ± 2	0.69
E/A ratio	0.9 ± 0.3	1.1 ± 0.7	1.12 ± 0.7	1.0 ± 0.2	0.08
DTE, ms	257 ± 12	240 ± 10	239 ± 11	240 ± 12	0.03*
ED, min	6.1 ± 1.9	7.3 ± 1.4	7.2 ± 1.1	7.1 ± 1.3	0.05*
IVRT, ms	83 ± 9	75 ± 13	73 ± 12	74 ± 10	0.05*



48 pacientes, ICPEP con FEVI > 50%, 55 años
Tratamiento con IVB, seguimiento a un año

Mejora sostenida tras un mes de tratamiento de
**parámetros función diastólica + capacidad de ejercicio,
consumo de O2, NYHA**

Functional Improvement in Pulmonary Arterial Hypertension Patients Treated With Ivabradine

Correale J Card Fail 2014

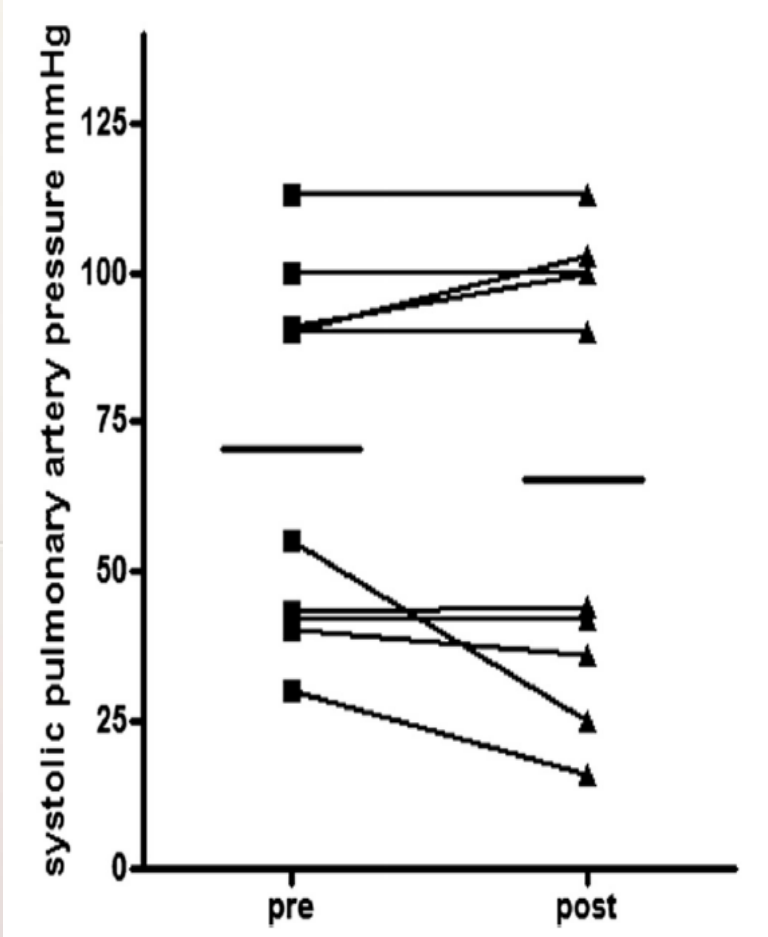


Fig. 3. Pulmonary systolic pressure before and after treatment with ivabradine (*P* ns).

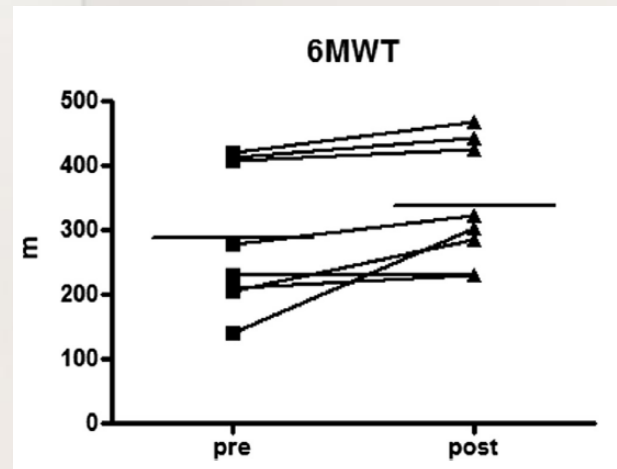


Fig. 2. Performance at 6-minute walking test (6MWT) before and after treatment with ivabradine (*P* < .05).

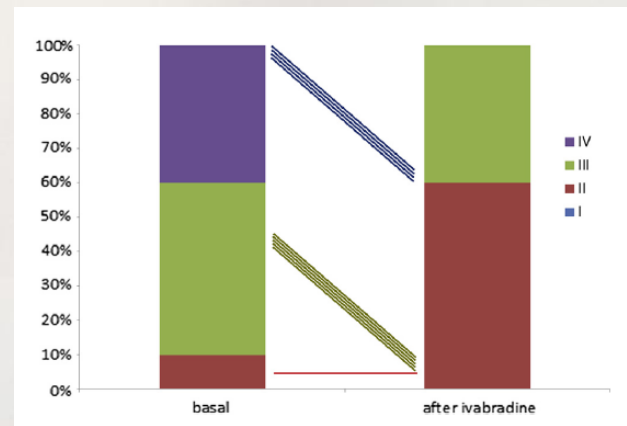


Fig. 4. New York Heart Association functional class before and after treatment with ivabradine (*P* < .01).

10 pacientes estables con **HAP**, FCb promedio 90x'

Adición de ivabradina consigue **control FC** + incremento significativo en **6MWT** y reducción significativa NYHA

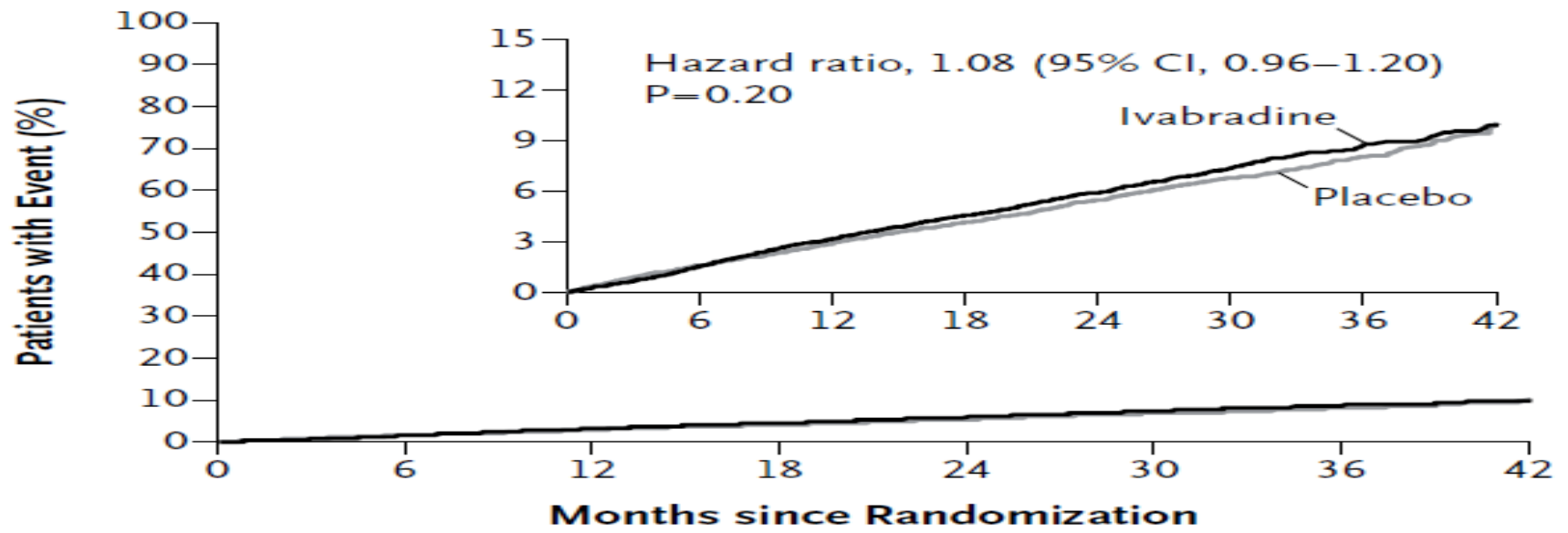
NO reducción PAPs

Experiencias similares en EPOC y asma

Ivabradine in Stable Coronary Artery Disease without Clinical Heart Failure

Fox N Engl J Med 2014

A Primary Composite End Point



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42
Ivabradine	9550	9297	9077	8611	5570	3776	1832	349
Placebo	9552	9311	9130	8656	5649	3749	1836	365

19000 pacientes angina (sintomática o no) + al menos un factor de mal pronóstico + **ausencia de IC y FEVI > 40%**
 Edad media 65 años, escasa carga comórbida
Sin diferencias en el objetivo principal combinado
 Mayor incidencia de objetivo principal si **angina sintomática (CCS ≥ 2)**.
 Mayor incidencia de **FA/bradicardia/↑ QT** en el brazo de tratamiento → nota AEMPS
 ¿FCb se comporta como marcador de riesgo pero no tiene valor de diana terapéutica en esta población?

Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials

Martin Heart 2014

Variaciones en la expresión del gen HCN4,
relacionado con el canal I_f

Riesgo estimado de FA bajo tratamiento con
IVB: 15%

NNH 280



Y para acabar una última duda

Differential Prognostic Impact of Resting Heart Rate in Older Compared With Younger Patients With Chronic Heart Failure—Insights From TIME-CHF

Zurek J Card Fail 2015

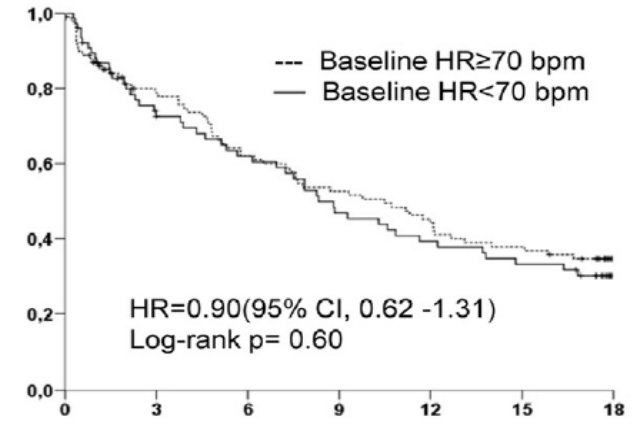
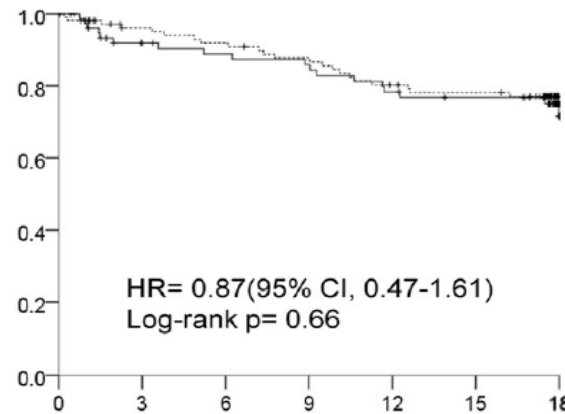
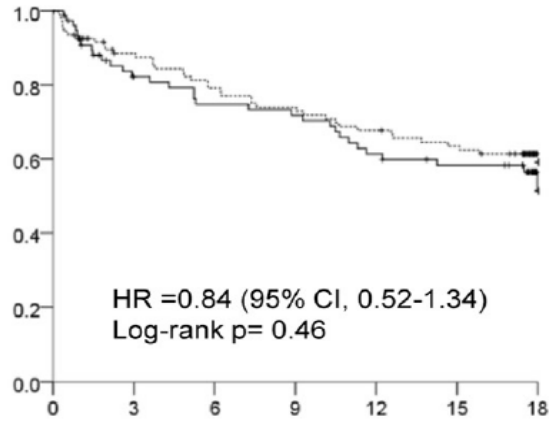
A

Age ≥ 75 years

HF hospitalization-free survival

Overall survival

Hospitalization-free survival



No. at risk	Follow-up (months)						
	0	3	6	9	12	15	18
HR ≥70 bpm	109	74	64	61	60	57	41
HR <70 bpm	77	51	49	46	45	43	23

No. at risk	Follow-up (months)						
	0	3	6	9	12	15	18
HR ≥70 bpm	109	91	87	82	74	71	37
HR <70 bpm	77	62	58	56	51	48	18

No. at risk	Follow-up (months)						
	0	3	6	9	12	15	18
HR ≥70 bpm	109	74	64	61	60	57	41
HR <70 bpm	77	51	49	46	45	44	23

Pacientes > 60a, IC estable, cualquier FEVI, Nt-proBNP elevado. Comorbilidad > SHIFT
Cohorte > 75 años más frecuentemente sin BB (FC basal < 70) o dosis bajas (FCb > 70)
Sin asociación entre FCb y acontecimientos adversos a 2 años en la cohorte de > 75 años
¿Sigue siendo la FCb un marcador de riesgo a modificar en esta población?

Conclusiones

INDICACIÓN

- Respetar criterio SEC
- Ojo con el uso *off-label*
- ¿¿¿Muy ancianos???

MOMENTO

- Paciente crónico estable
- ¿Pacientes subagudos?

DOSIS

- Ficha técnica
- Ancianos probablemente 50%

PRECAUCIONES

- Angina
- Bradicardia
- FA



GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN

Dr. David Chivite – Ivabradina en IC

