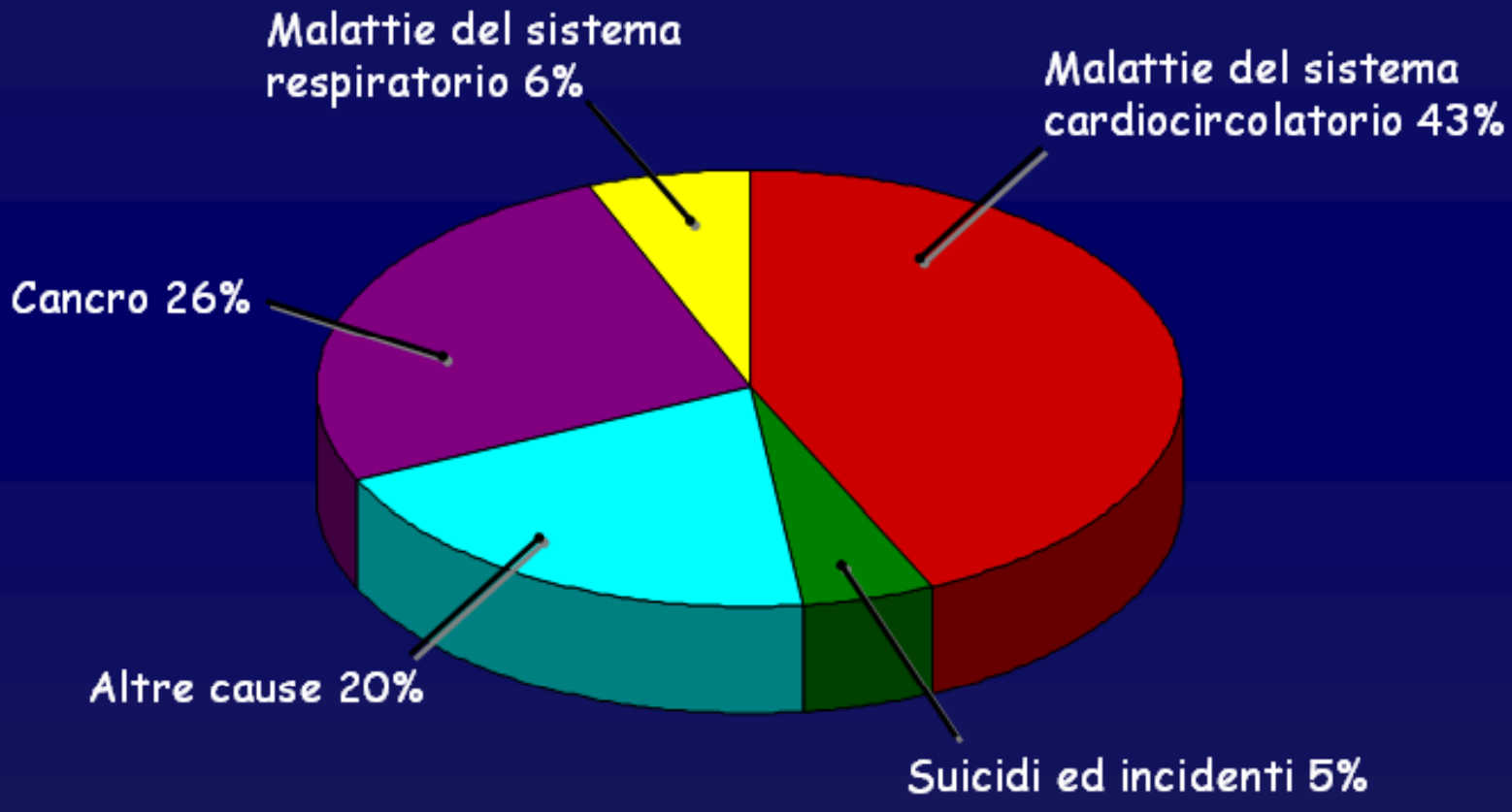
Farmaci innovativi in cardiologia

Cinzia Cianfrocca

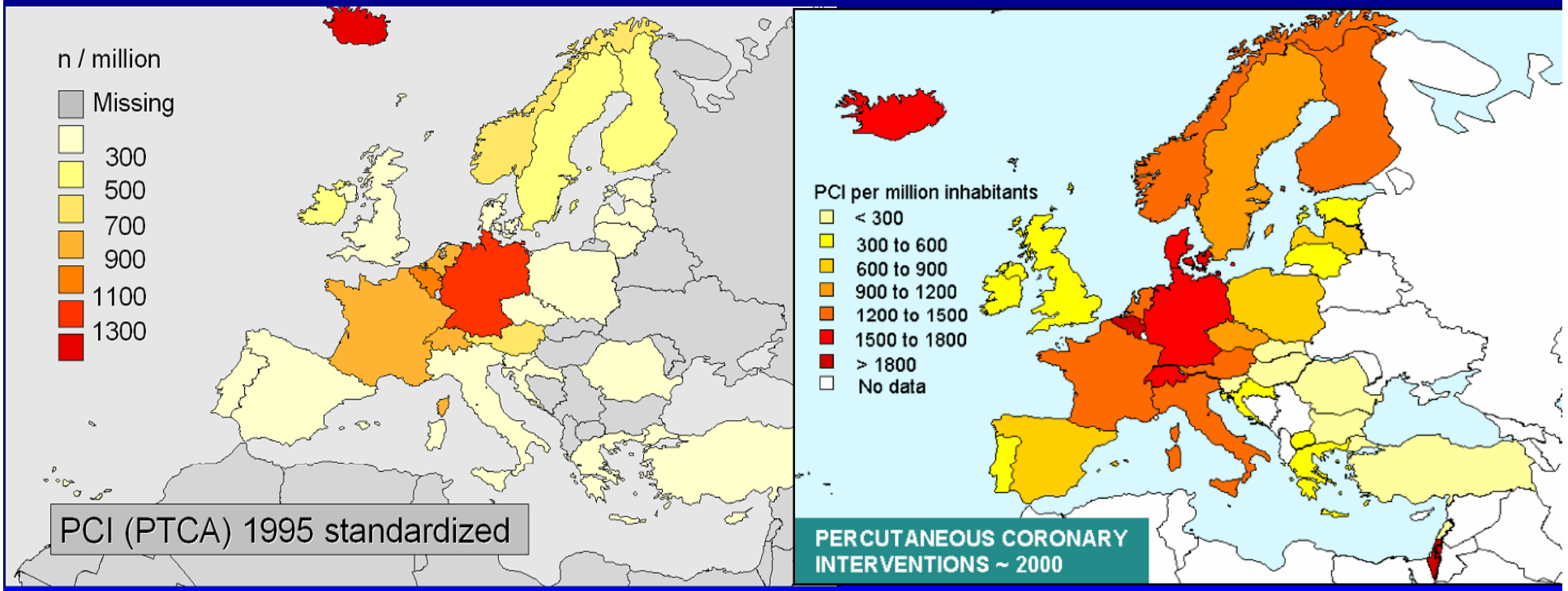
Ospedale San Filippo Neri,
Roma

Palazzo Marini 25 ottobre 2010

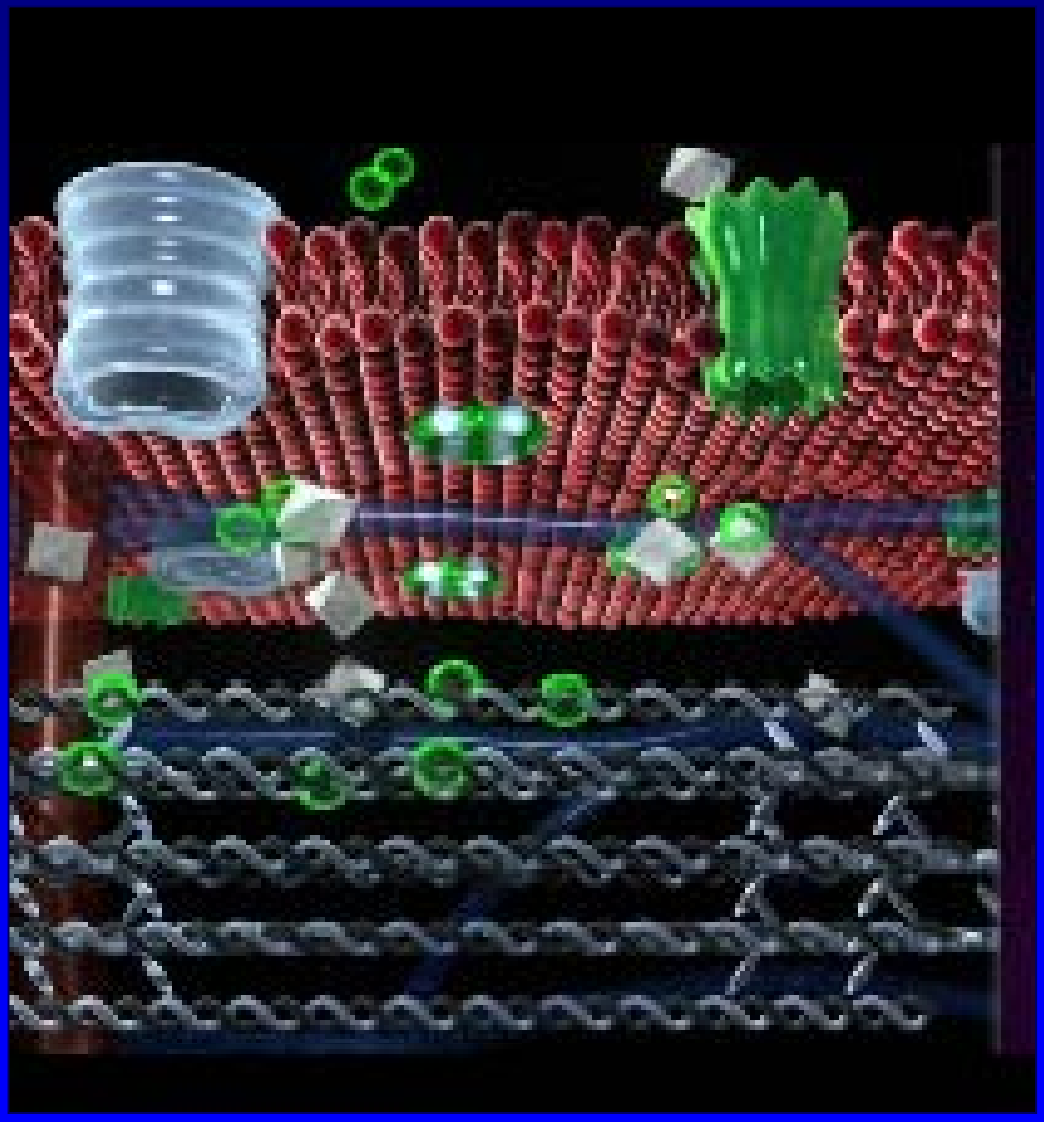
Dati di Mortalità: Unione Europea



Euro Heart Survey 90s’ Euro Heart Survey 2000



CONTRAZIONE MIOCARDIOCITA NORMALE:



- influsso del sodio attraverso i canali del sodio (picco del sodio)

-la corrente tardiva del sodio

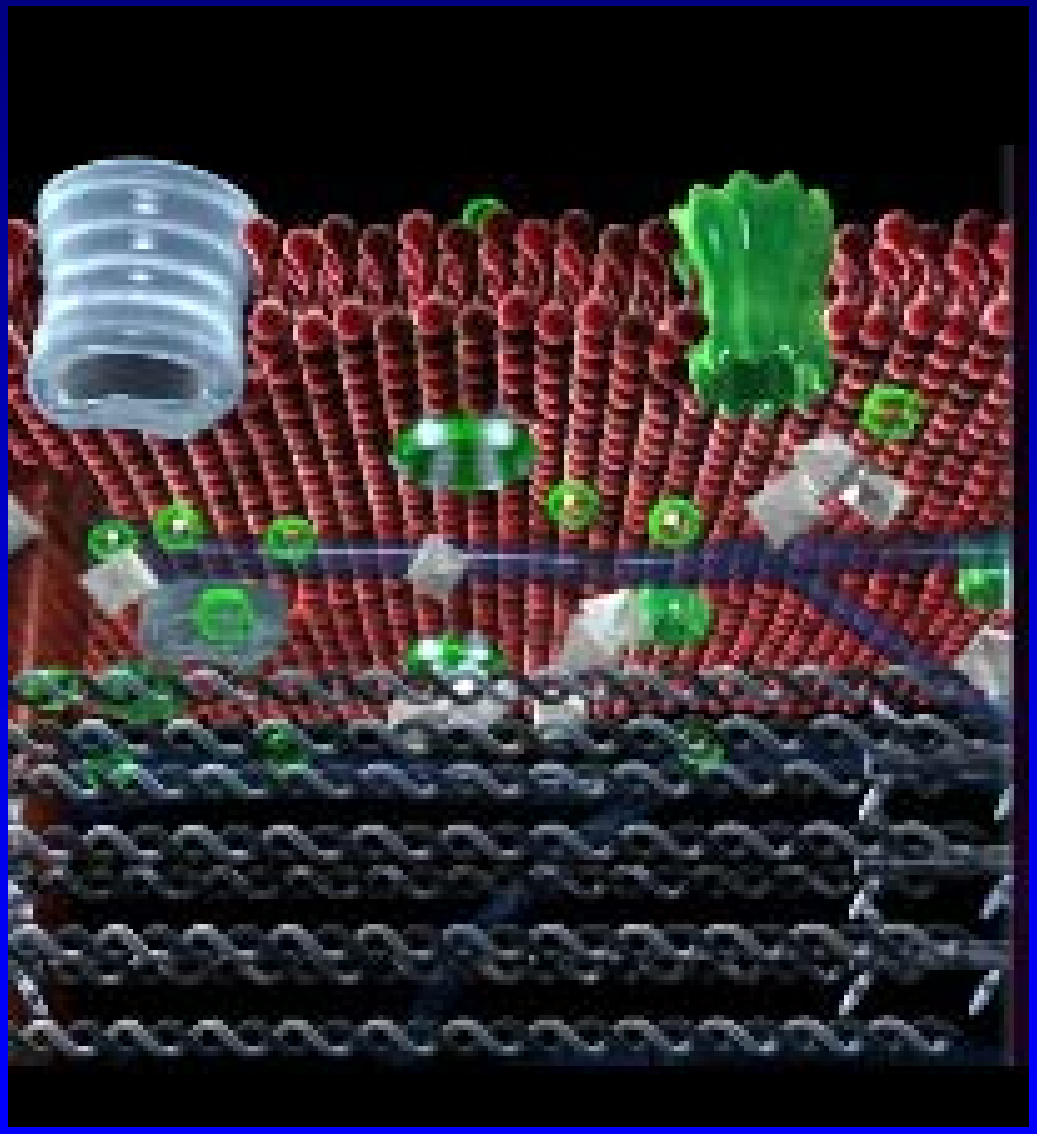
-influsso di calcio attraverso i canali del calcio

-rilascio del calcio dal reticolo sarcoplasmatico

- contrazione

Stone, Cardiol Clin 26 (2208) 603-614

RILASCIAMENTO MIOCARDIOCITA NORMALE:

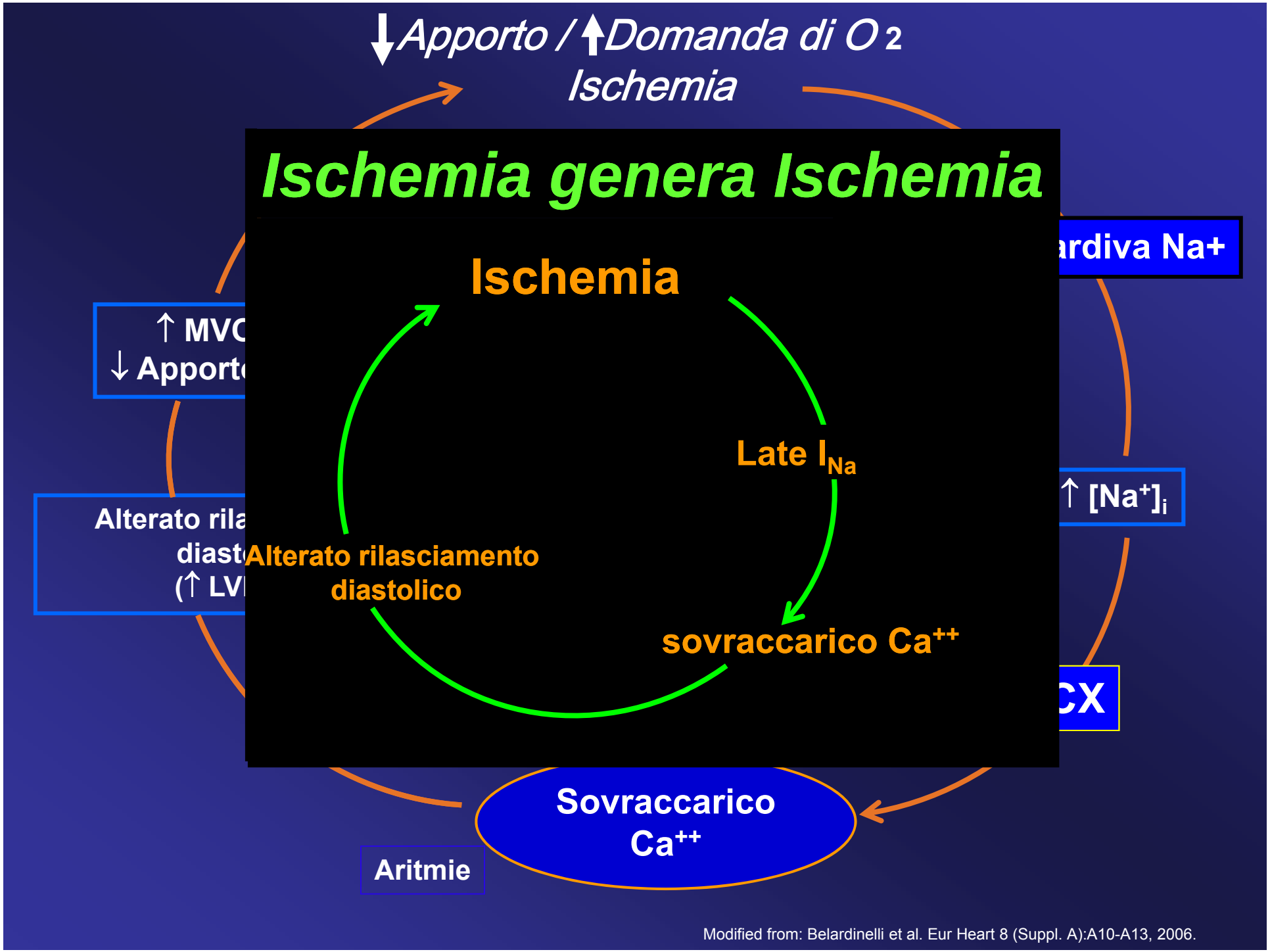


- riassorbimento del calcio dal reticolo sarcoplasmatico

-fuoriuscita del calcio attraverso lo scambiatore Sodio/Calcio

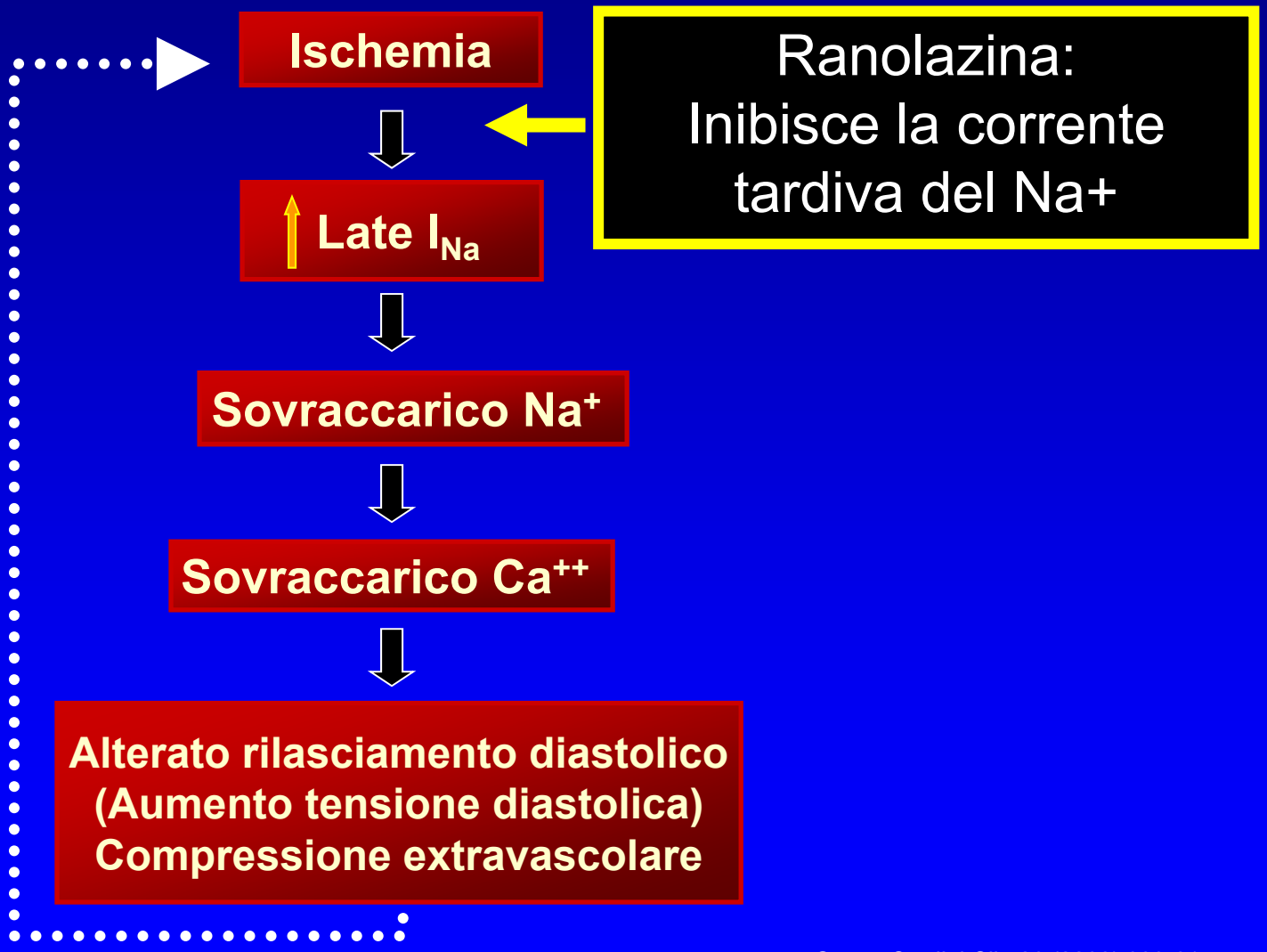
-rilasciamento

Stone, Cardiol Clin 26 (2208) 603-614



Modified from: Belardinelli et al. Eur Heart 8 (Suppl. A):A10-A13, 2006.

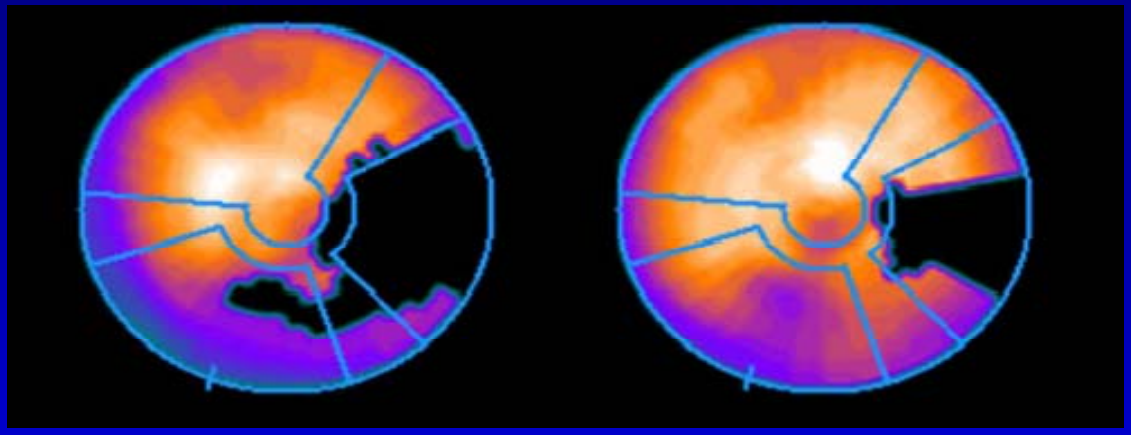
Ranolazina: Meccanismo d'azione



Stone, Cardiol Clin 26 (2208) 603-614

Immagini di Perfusione Miocardica in Pazienti con Coronaropatia e Angina Cronica trattati con Ranolazina

Esempio rappresentativo del miglioramento della perfusione miocardica attraverso SPECT



Durante esercizio prima di Ranolazina dimensioni del difetto di perfusione

=

25% of LV

Durante esercizio dopo Ranolazina dimensioni del difetto di perfusione

=

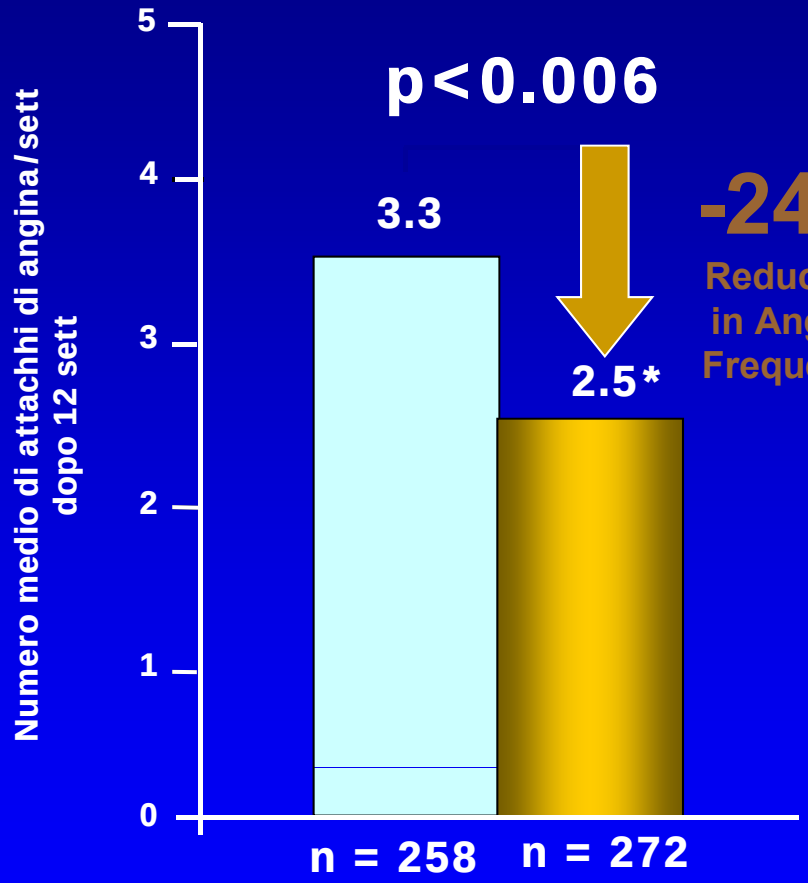
11% of LV

Ranolazina:

- **ha migliorato l'estensione e la severità dell'ischemia** nel 70% dei pazienti
- **ha migliorato la durata dell'esercizio** al test da sforzo (da 393 ± 116 sec a 425 ± 105 sec; p=0.017)
- **ha migliorato l'angina** nel 75% dei pazienti
- dei 15 pazienti con il miglioramento dell'angina, 11 (73%) avevano un **miglioramento della perfusione**

Venkataraman, JACC cardiovascular Imaging vol 2, N. 11, 2009

Ranolazina riduce in maniera significativa gli attacchi di angina, in terapia aggiuntiva a β-bloccanti e Ca++-antagonisti



Placebo + background therapy *

Ranolazina 750 mg b.i.d. + background therapy *

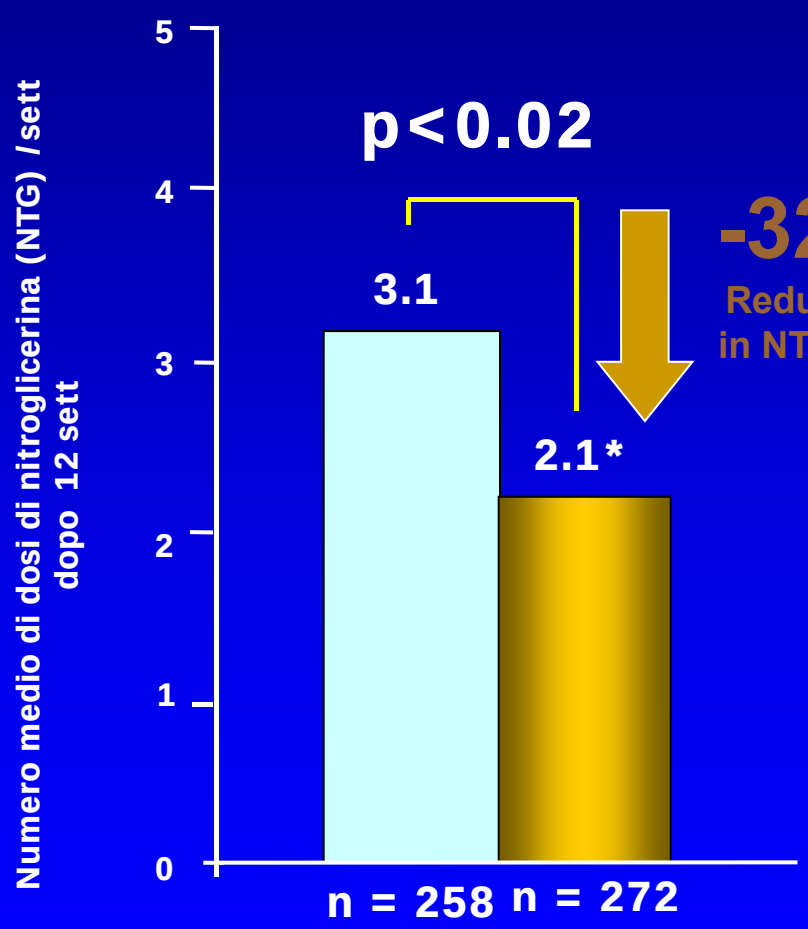
* Background therapy:
- Atenololo 50 mg o
- Diltiazem 180 mg o
- Amlodipina 5 mg

Numero medio attacchi di angina/sett. al basele

Placebo + background therapy*	750 mg b.i.d. Ranolazine + background therapy*
4.6	4.3

Chaitman BR, et al. JAMA 2004;291:309-16.

Ranolazina riduce in maniera significativa il consumo di nitroglicerina, in terapia aggiuntiva a β-bloccanti e Ca++-antagonisti



Placebo + background therapy*

Ranolazina 750 mg b.i.d. + background therapy*

* **Background therapy:**
- Atenololo 50 mg o
- Diltiazem 180 mg o
- Amlodipina 5 mg

Numero medio dosi NTG/sett. al basale

Placebo + background therapy*	750 mg b.i.d. Ranolazine + background therapy*
4.0	4.0

Chaitman BR, et al. JAMA 2004;291:309-16.

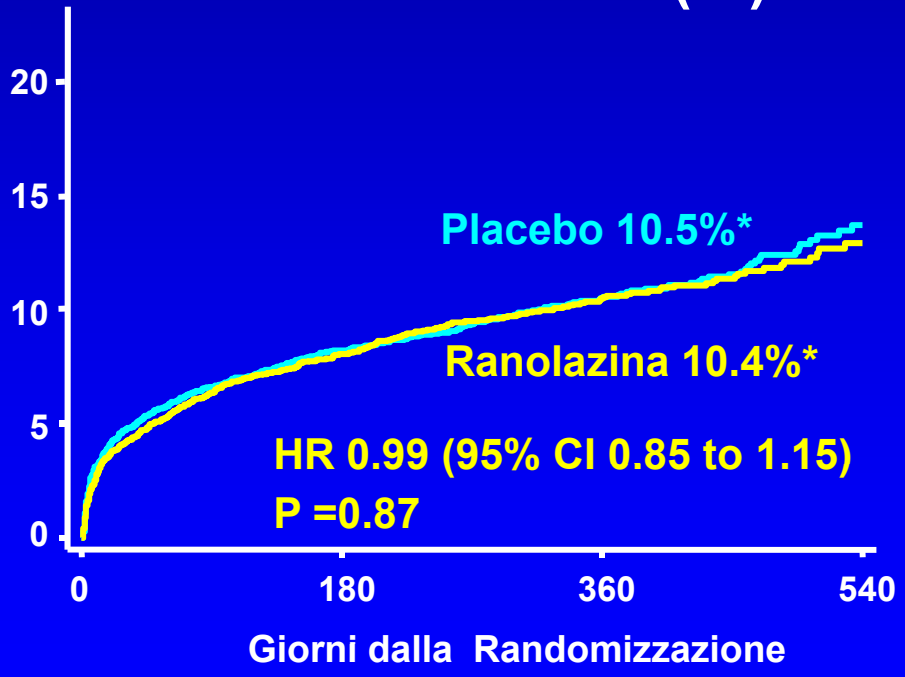
Endpoint primario

Endpoint primario- Morte CV, IM, o Ischemia Ricorrente

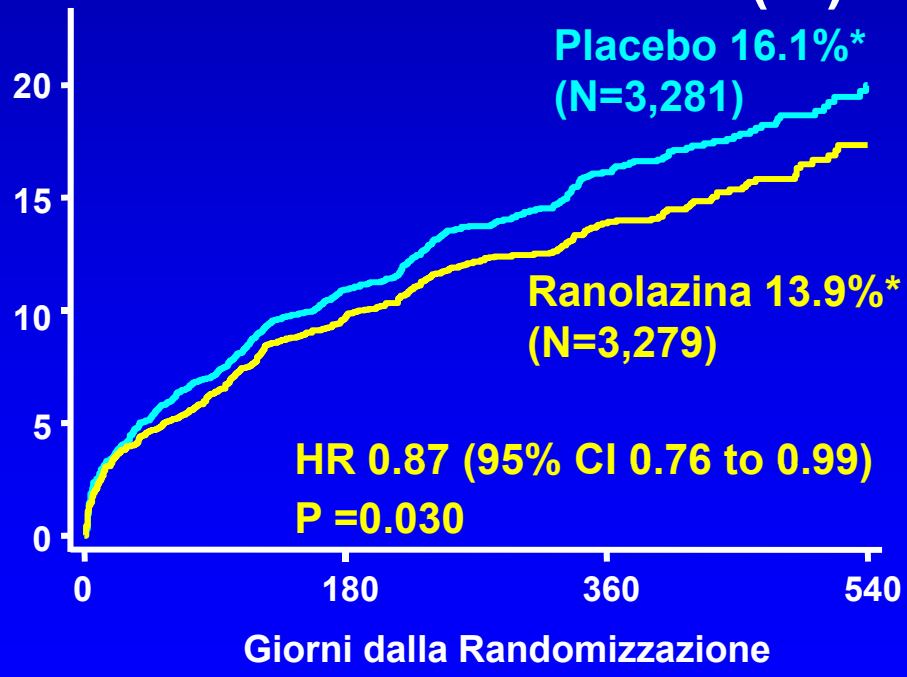
21.8% Ranolazina vs 23.5% Placebo

HR 0.92 (95% CI 0.83 to 1.02), P = 0.11

Morte CV o IM (%)



Ischemia ricorrente (%)



*KM Cumulative Incidence (%) at 12 months

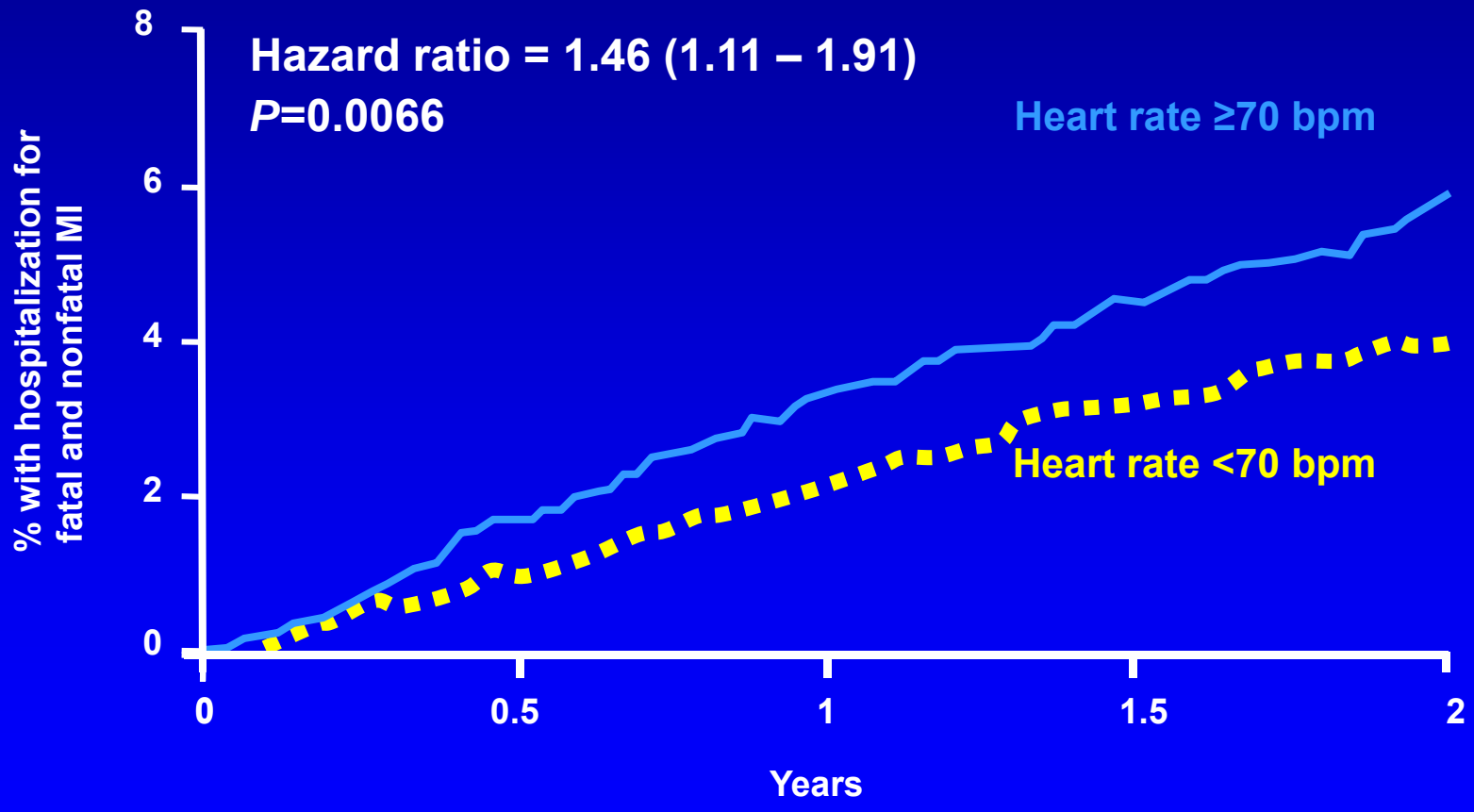
(Morrow DA et al, JAMA 2007;297:1775-83)

FREQUENZA CARDIACA

- Nella cardiopatia ischemica la frequenza cardiaca elevata si associa con una maggiore mortalità
- I pazienti con cardiopatia ischemica con associata disfunzione ventricolare sono a più alto rischio di mortalità
- La riduzione della frequenza cardiaca potrebbe ridurre la mortalità nei pazienti con cardiopatia ischemica.
- L'Ivabradina è un farmaco che riduce la frequenza cardiaca con provata efficacia antianginosa e antischemica

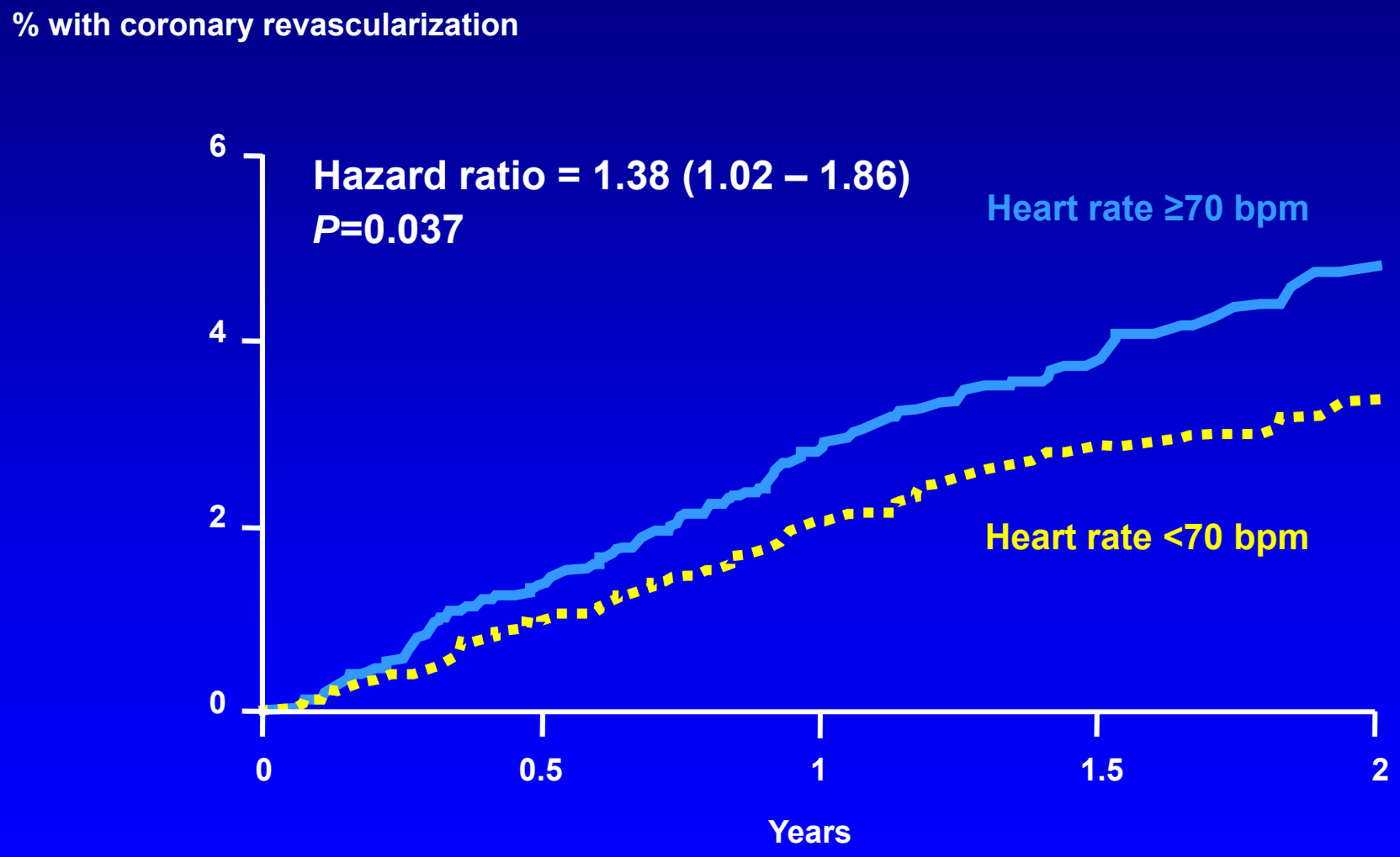
Una FC > 70 bpm aumenta il rischio di infarto miocardico del 46%

Prospective data from the BEAUTIFUL placebo arm



Fox K et al. *Lancet.* 2008;372:817-821.

Una FC > 70 bpm aumenta il rischio di rivascolarizzazione coronarica del 38%

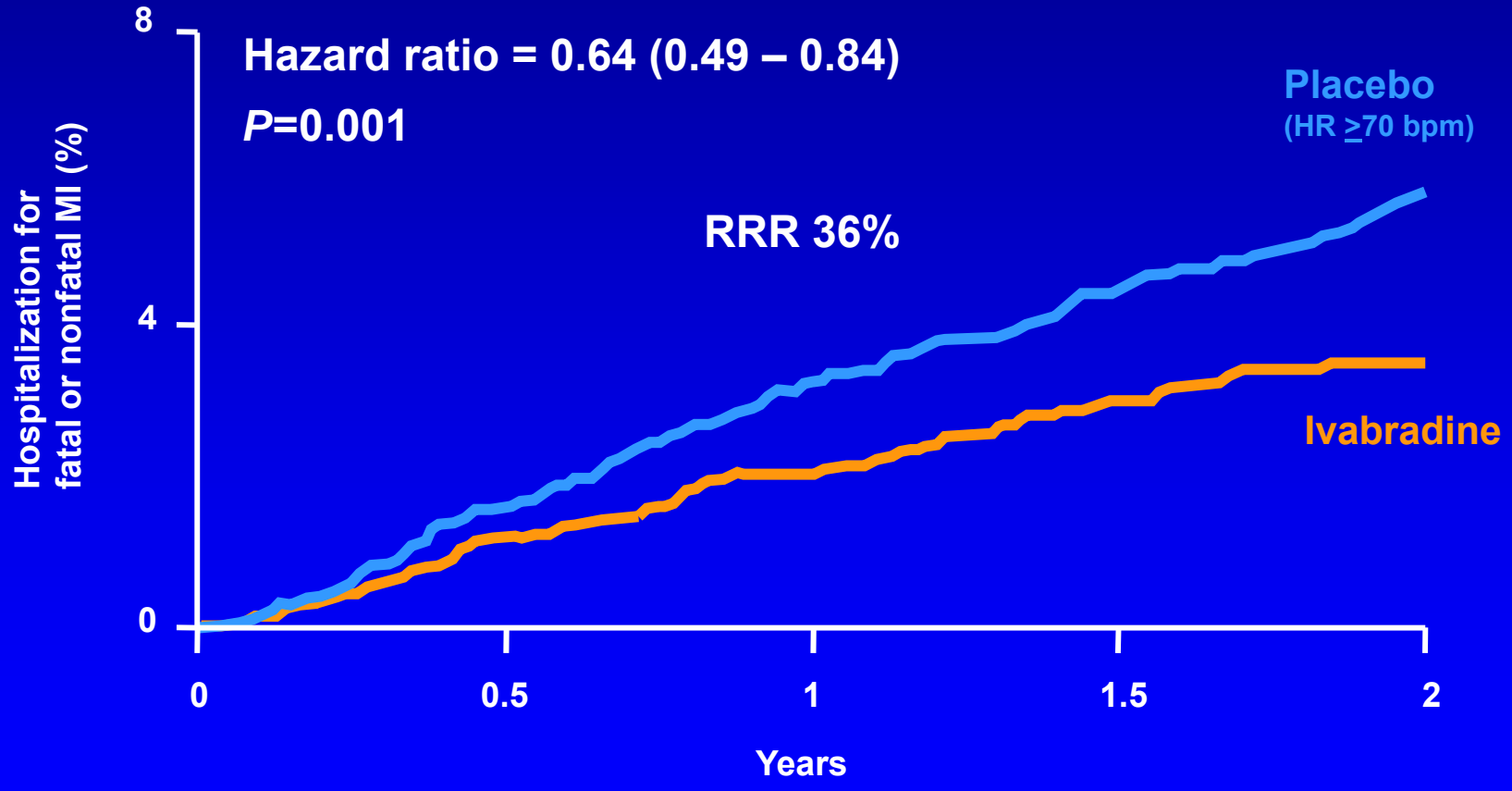


Fox K et al. Lancet. 2008;372:817-821

IVABRADINA

- Primo inibitore selettivo e specifico dei canali I_f, corrente pacemaker cardiaca che controlla la depolarizzazione diastolica spontanea del nodo del seno
- Efficacia antianginosa e antischemica
- Miglioramento della performance cardiaca

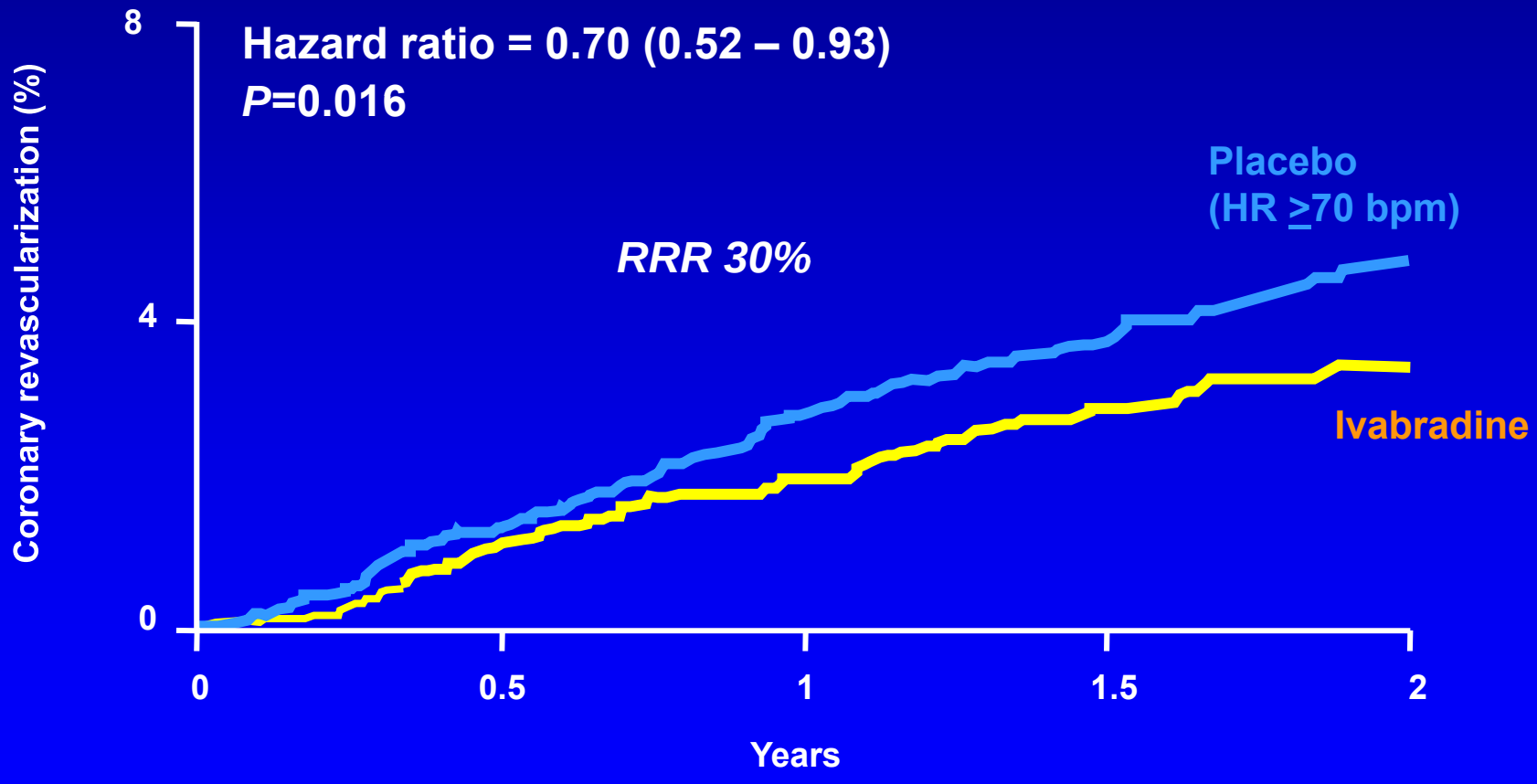
Ivabradina riduce l'infarto miocardico fatale e nonfatale (HR ≥70 bpm)



RRR: relative risk reduction

Fox K et al. *Lancet.* 2008;372:807-816.

Ivabradina riduce il ricorso alla rivascolarizzazione (HR ≥70 bpm)



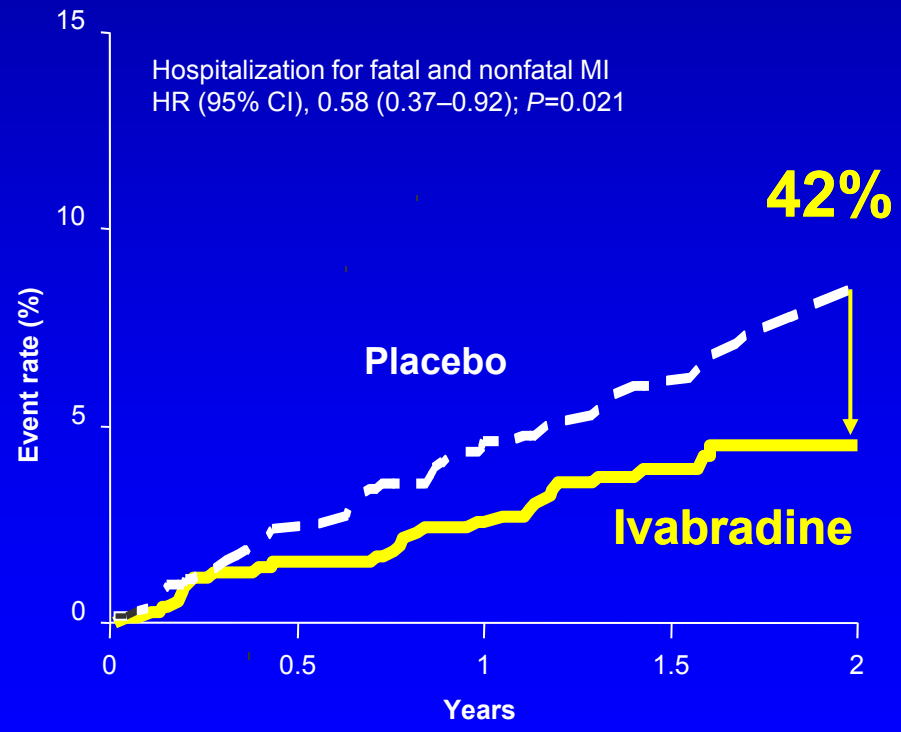
RRR: relative risk reduction

Fox K et al. *Lancet.* 2008;372:807-816.

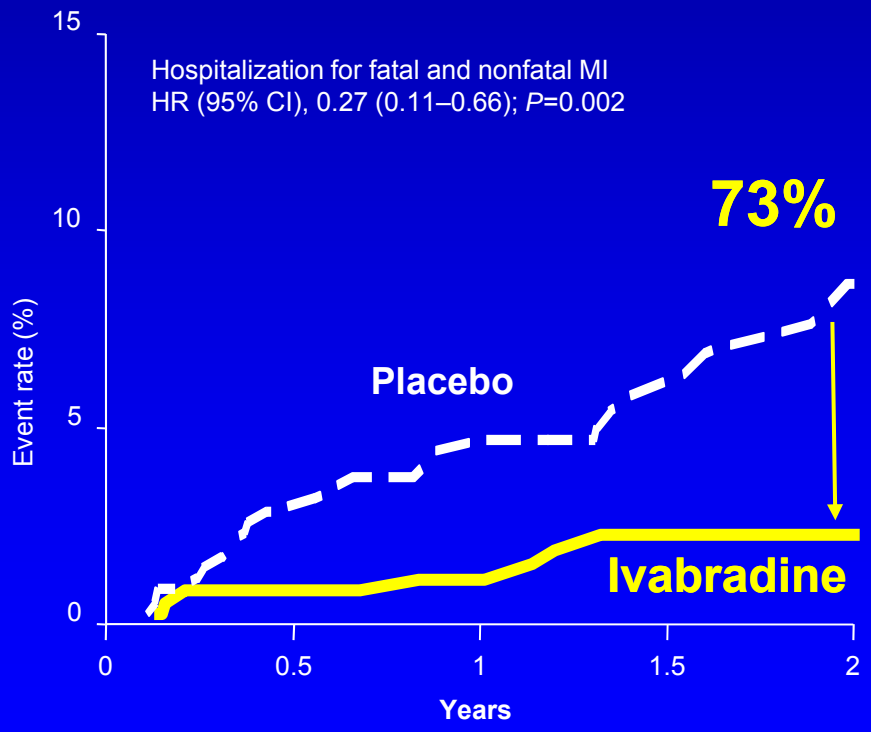
Ivabradina riduce l'incidenza di infarto miocardico nei pazienti con angina

New results in angina patients

All patients with angina



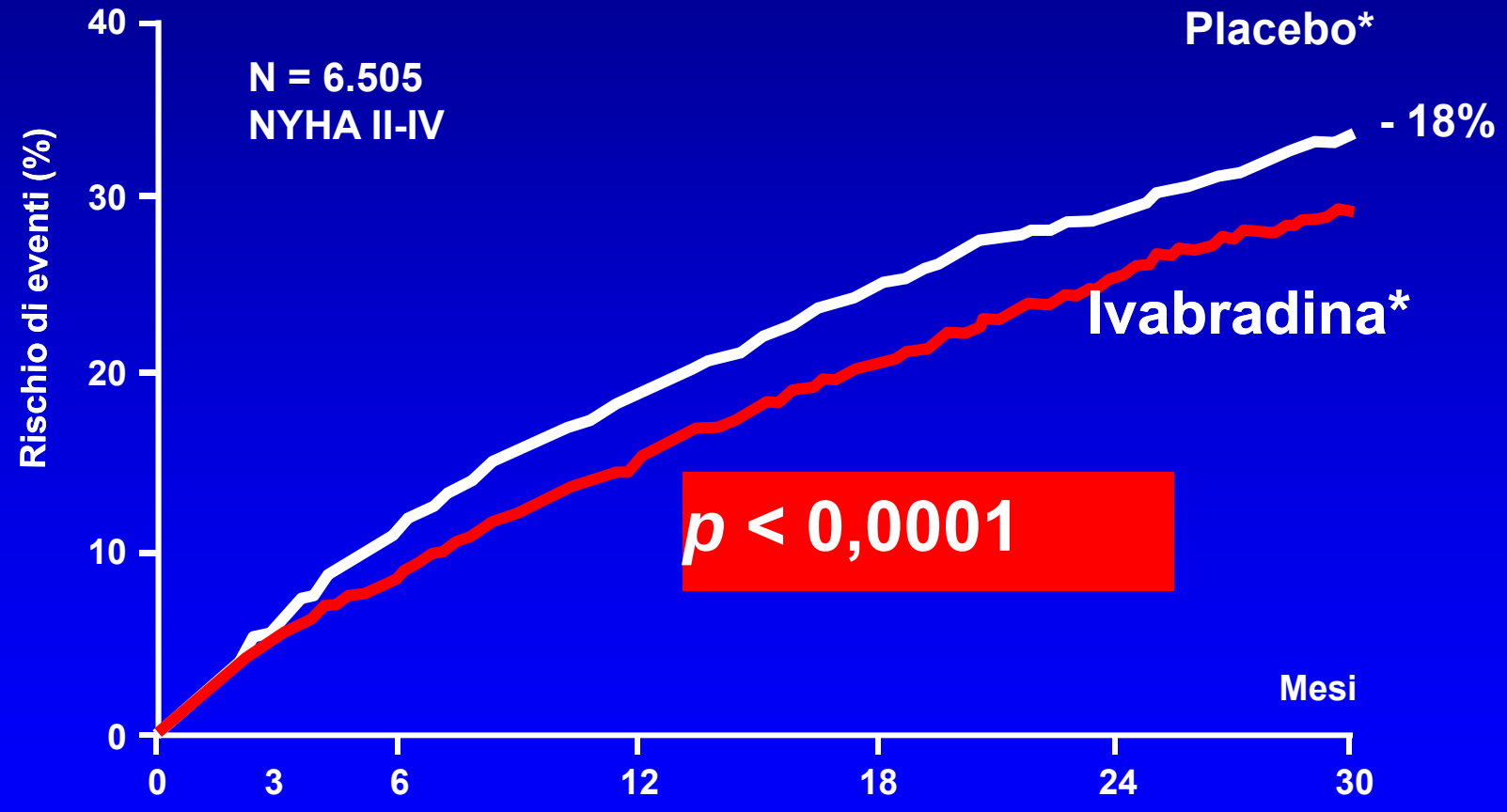
Patients with angina and heart rate ≥70 bpm



Fox K, Ford I, et al; BEAUTIFUL Investigators. Effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery diseaseand left-ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. Eur heart Jour On line.

End-point primario

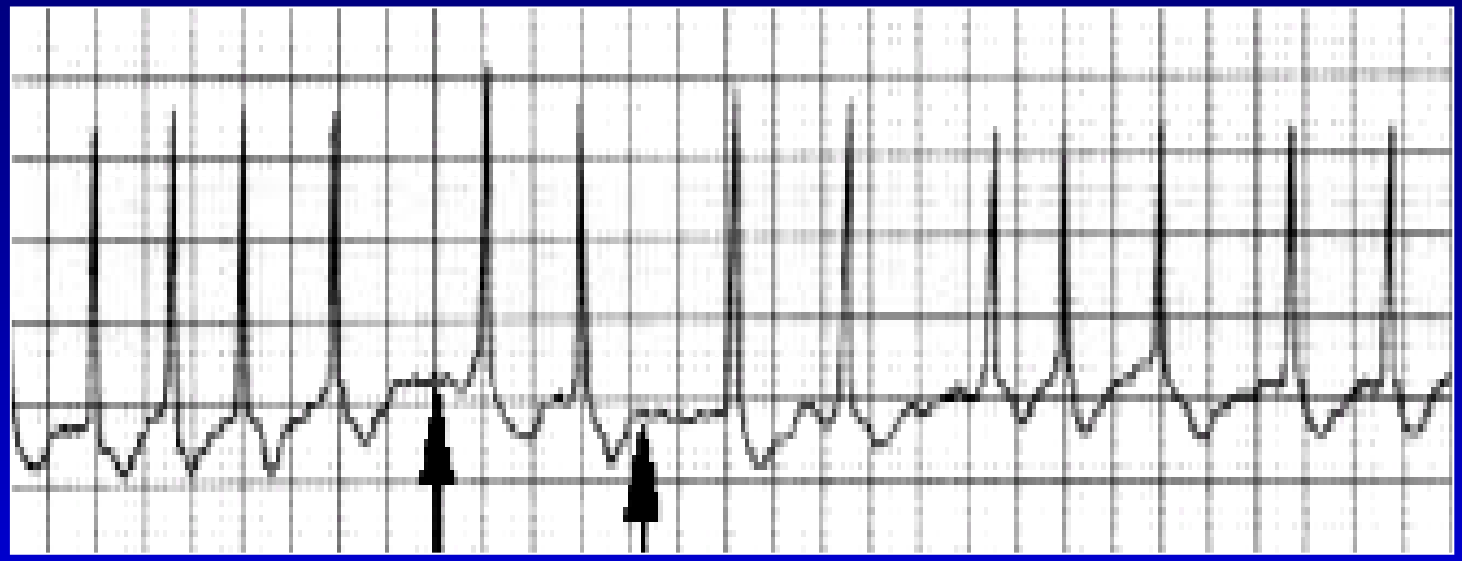
Morte cardiovascolare e Ospedalizzazione per scompenso cardiaco



* In aggiunta a Beta-bloccanti (89%), ACE-inibitori (91%), Diuretici (90%)

Lancet. Online 29-08-2010

FIBRILLAZIONE ATRIALE



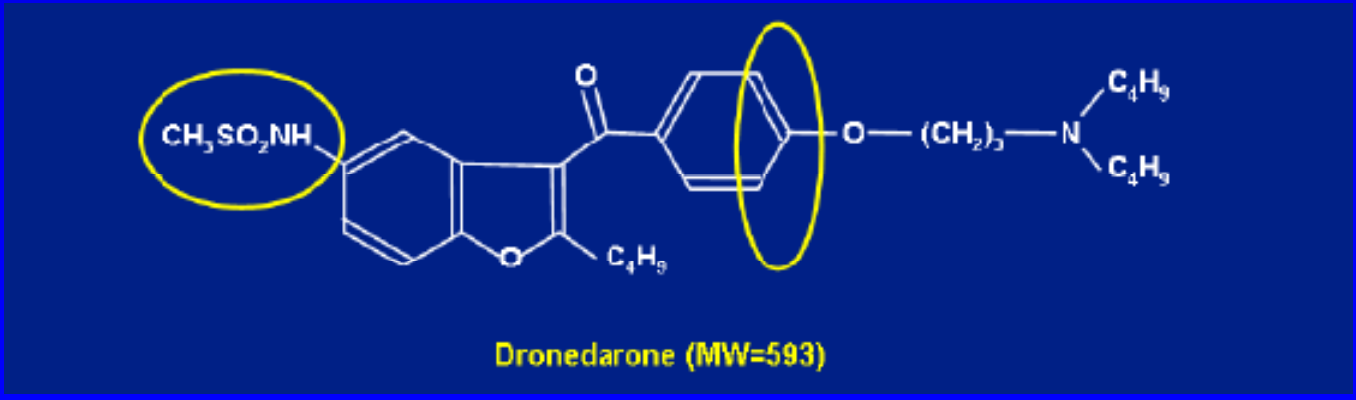
- FA è il più comune disturbo del ritmo cardicaco
- Si stima che 1 su 4 individui di 40 anni di età svilupperanno FA
- Nel 2007, 6.3 milioni di persone in USA, Giappone, Germania, Italia, Spagna, Francia e Inghilterra presenta FA
- A causa dell'aumentata età della popolazione, questo numero è destinato a raddoppiare nei prossimi 30 anni

Strategie terapeutiche

- Controllo del ritmo
- Controllo della frequenza cardiaca
- Prevenzione del tromboembolismo

Caratteristiche del Dronedarone

- Bloccante multicanali
- Proprietà di I e IV classe (Waughan-Wlliam)
- Analogo dell'amiodaarone
- Rimozione del gruppo iodato per la salvaguardia della tiroide
- Aggiunto un gruppo metil-sulfonamidico per ridurre la lipofilia

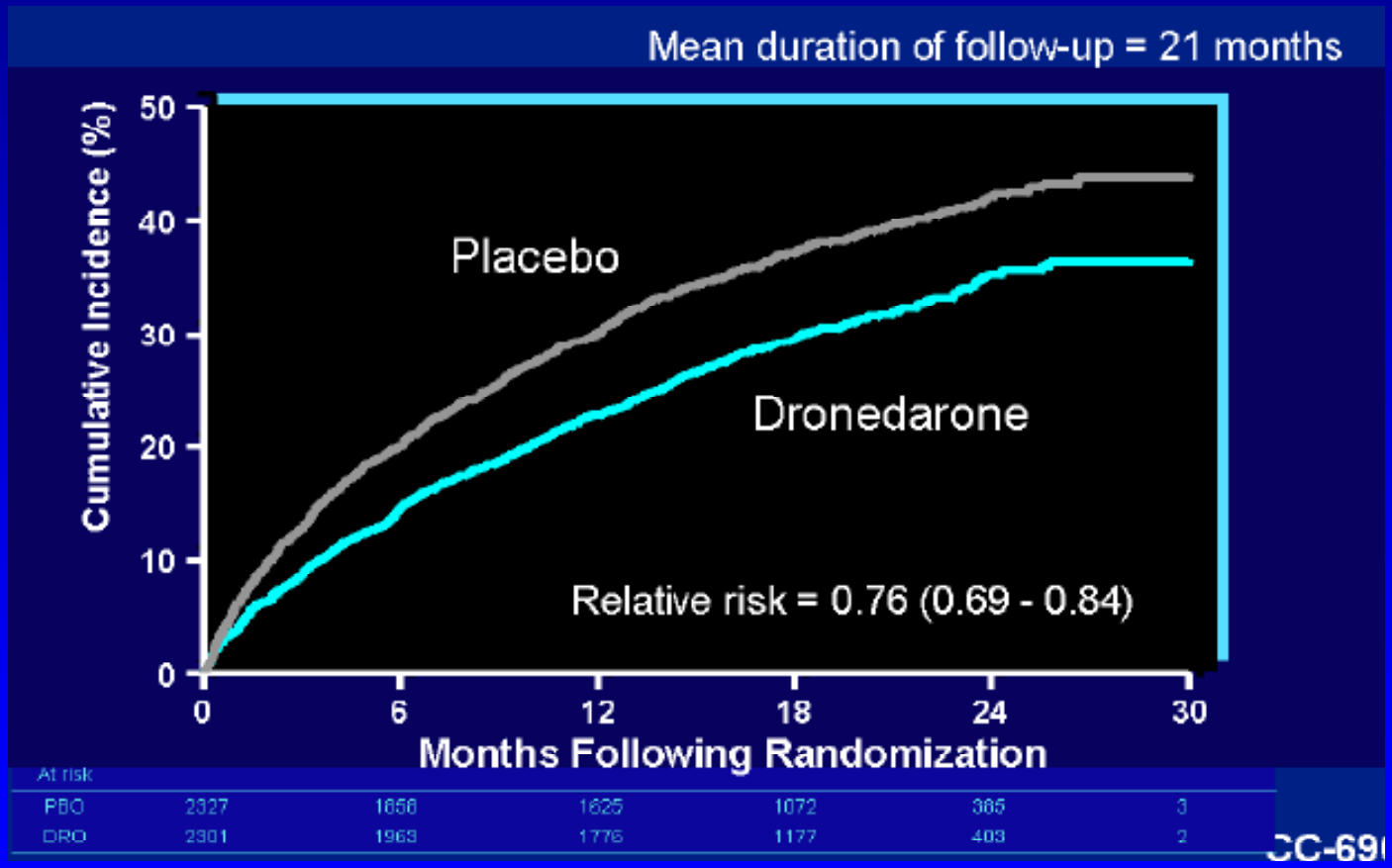


Dronedarone (MW=593)

Selezione dei pazienti

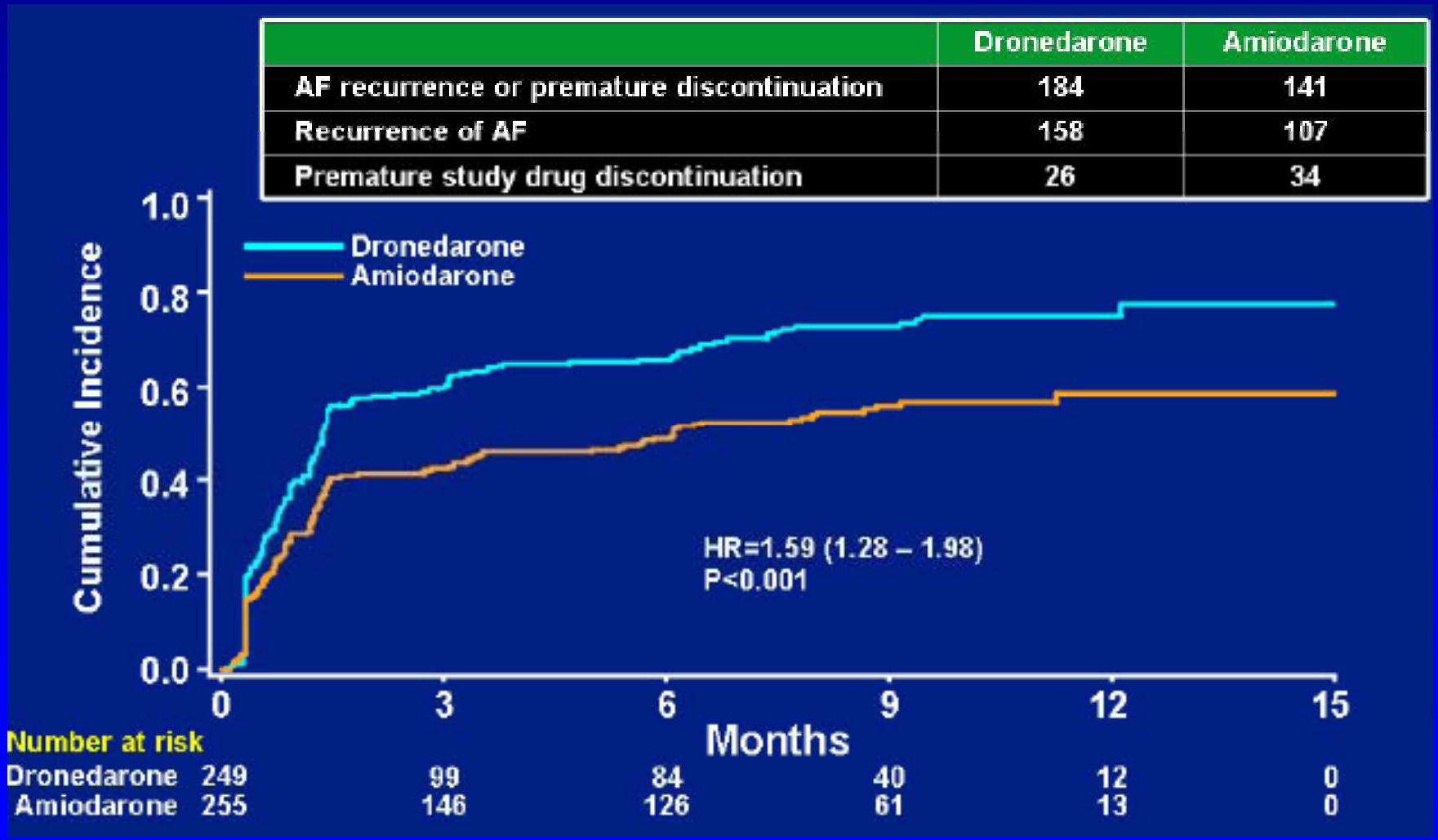
- Indicazione appropriata
  - Pazienti con recente comparsa di FA
  - Pazienti con recidiva di FAP
  - Pazienti con flutter atriale e altri fattori di rischio
- Indicazione inappropriata
  - Pazienti con sintomi di insufficienza cardiaca a riposo o da sforzo lieve nell'ultimo mese
  - Pazienti con ospedalizzazione per scompenso nell'ultimo mese

Mortalità per cause cardiovascolari



Frequenza di recidive di FA

	Dronedarone	Amiodarone
AF recurrence or premature discontinuation	184	141
Recurrence of AF	158	107
Premature study drug discontinuation	26	34

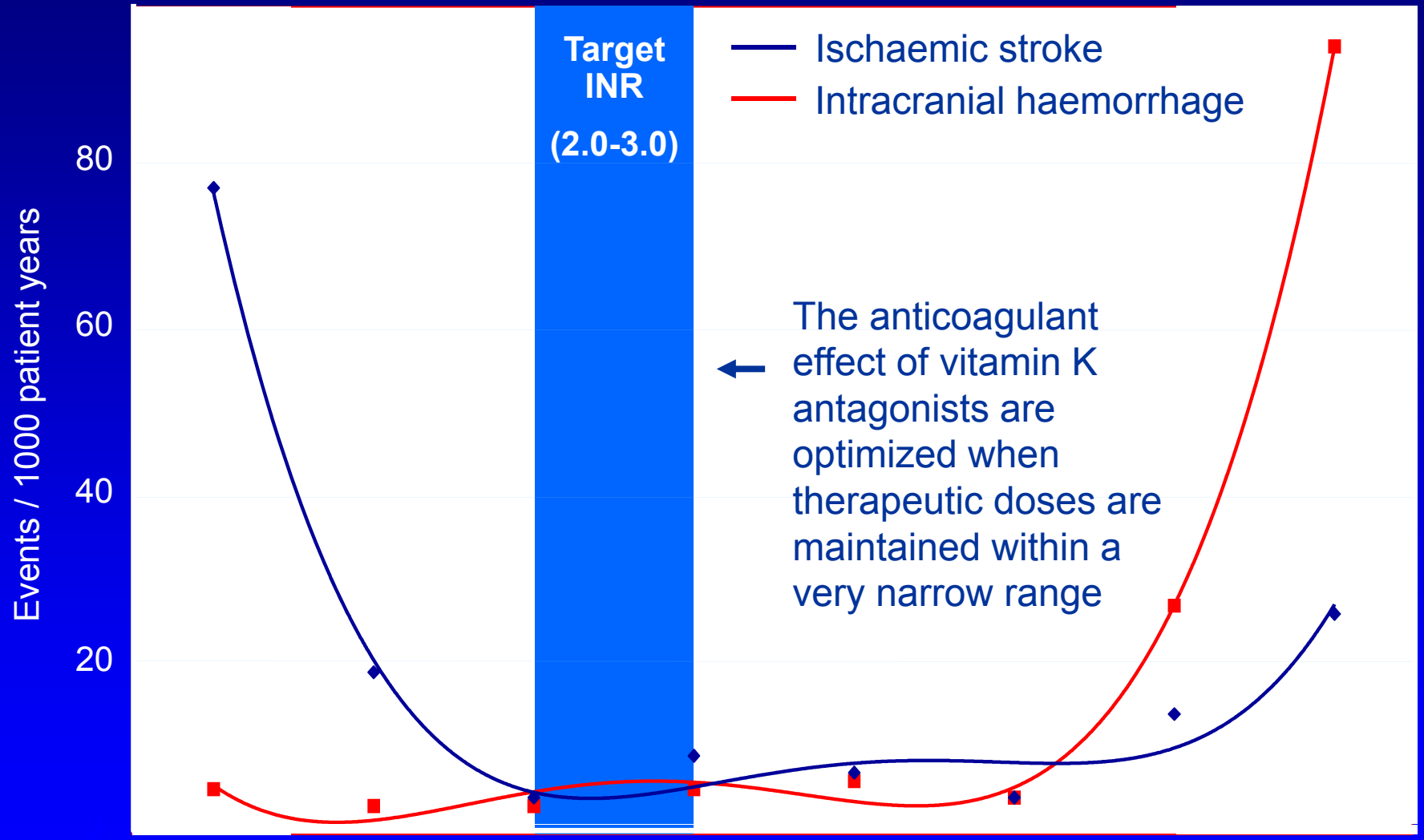


Sicurezza del farmaco

Studi condotti su 3282 pazienti con FA/FIA con FU di 12,7 mesi

- Effetti collaterali
  - GI (diarrea lieve-moderata)
  - Renali (aumento creatinina reversibile)
  - Cardiaci (bradicardia lieve-moderata)
  - Rash cutanei
- Interazioni con altri farmaci controllabili
  - Betabloccanti
  - Digitale
  - Statine
- Nessuna interazione con anticoagulanti

Stretto range-terapeutico con VKA

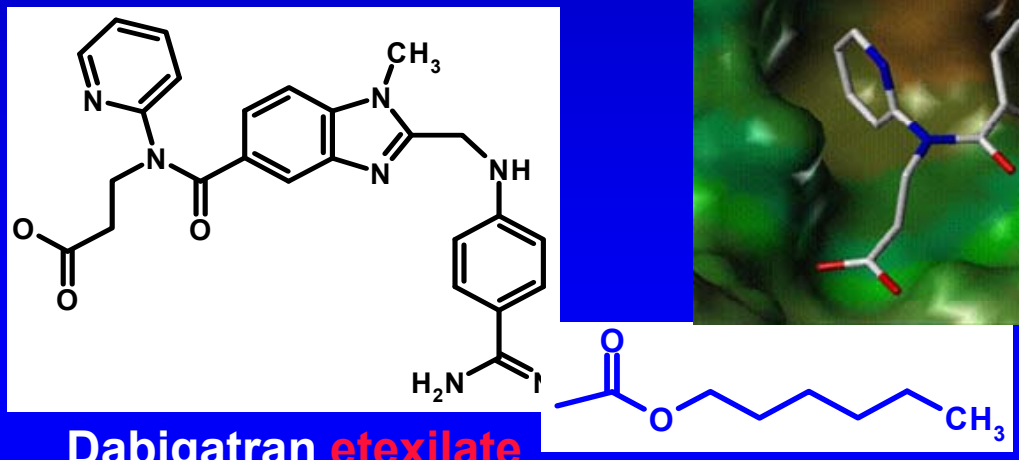


Hylek EM, et al. *N Eng J Med* 2003; 349:1019-1026.

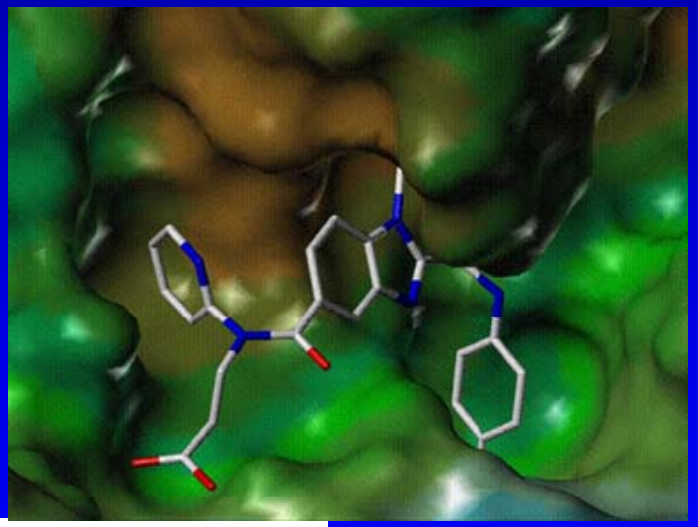
Dabigatran etexilate

- Dabigatran etexilate è una nuova piccola molecola reversibile, inibitore diretto della trombina
- Ha una somministrazione orale





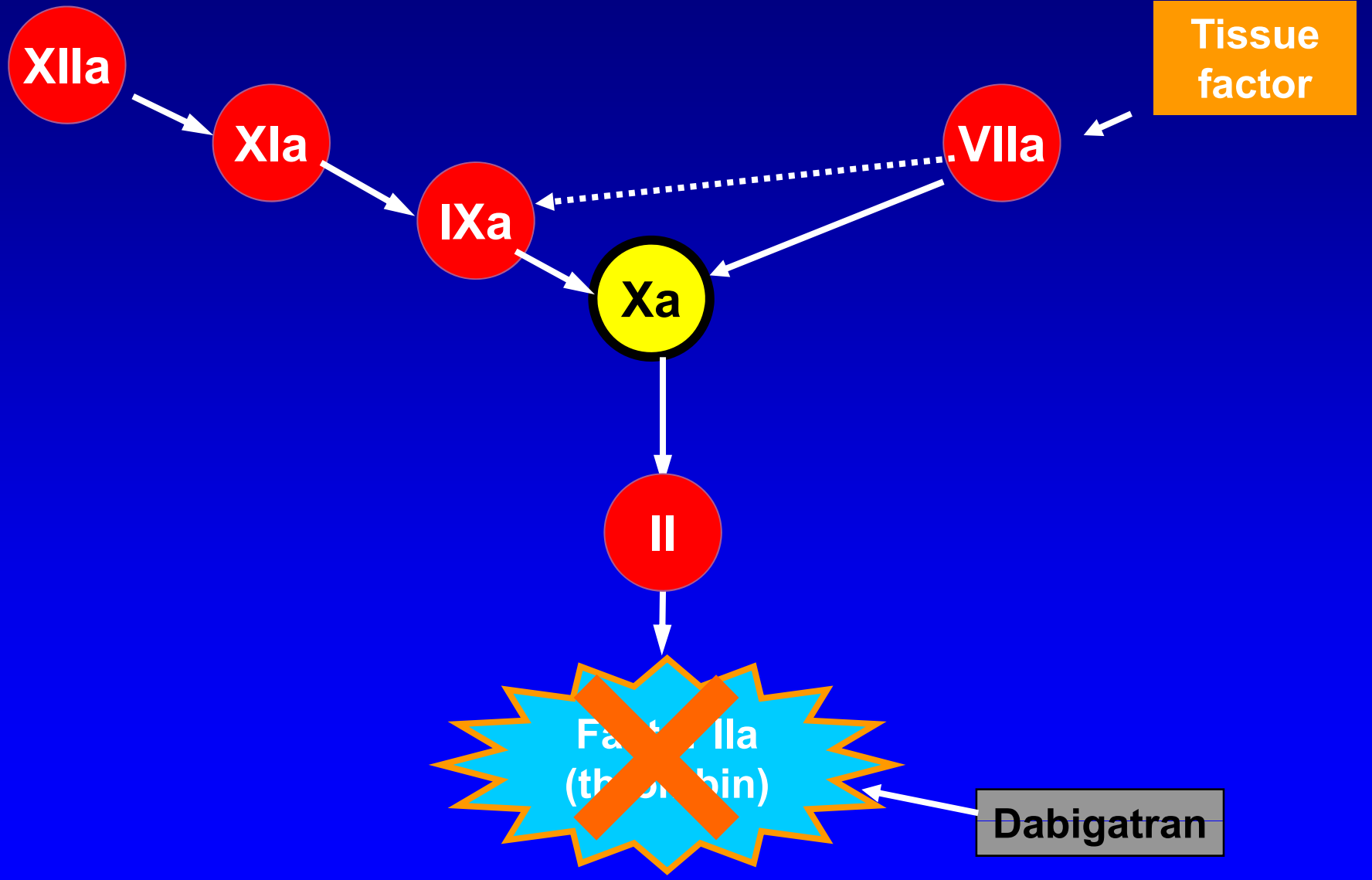
Dabigatran etexilate



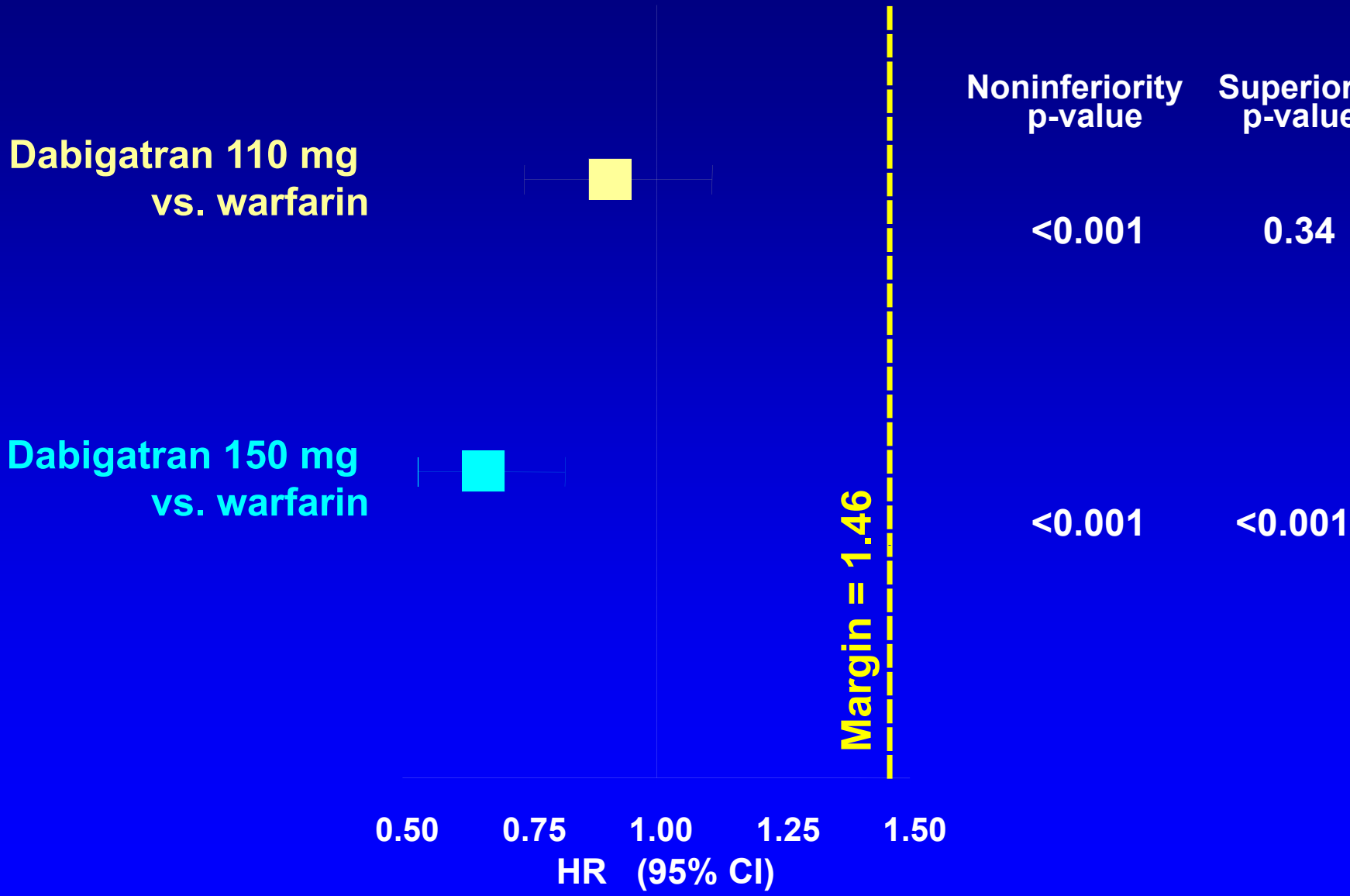
Stangier J et al *British Journal of Clinical Pharmacology* 2007, DOI:10.1111/j.1365-2125.2007.02899. Sorbera LA et al Dabigatran/Dabigatran Etexilate Drugs of the Future 2005; 30 (9): 877-885. Belch S et al. *DMB* 2007; doi:10.1124/dmb.107.019083

Dabigatran etexilate is in clinical development and not licensed for clinical use in stroke prevention for patients with atrial fibrillation

Direct Thrombin inhibition



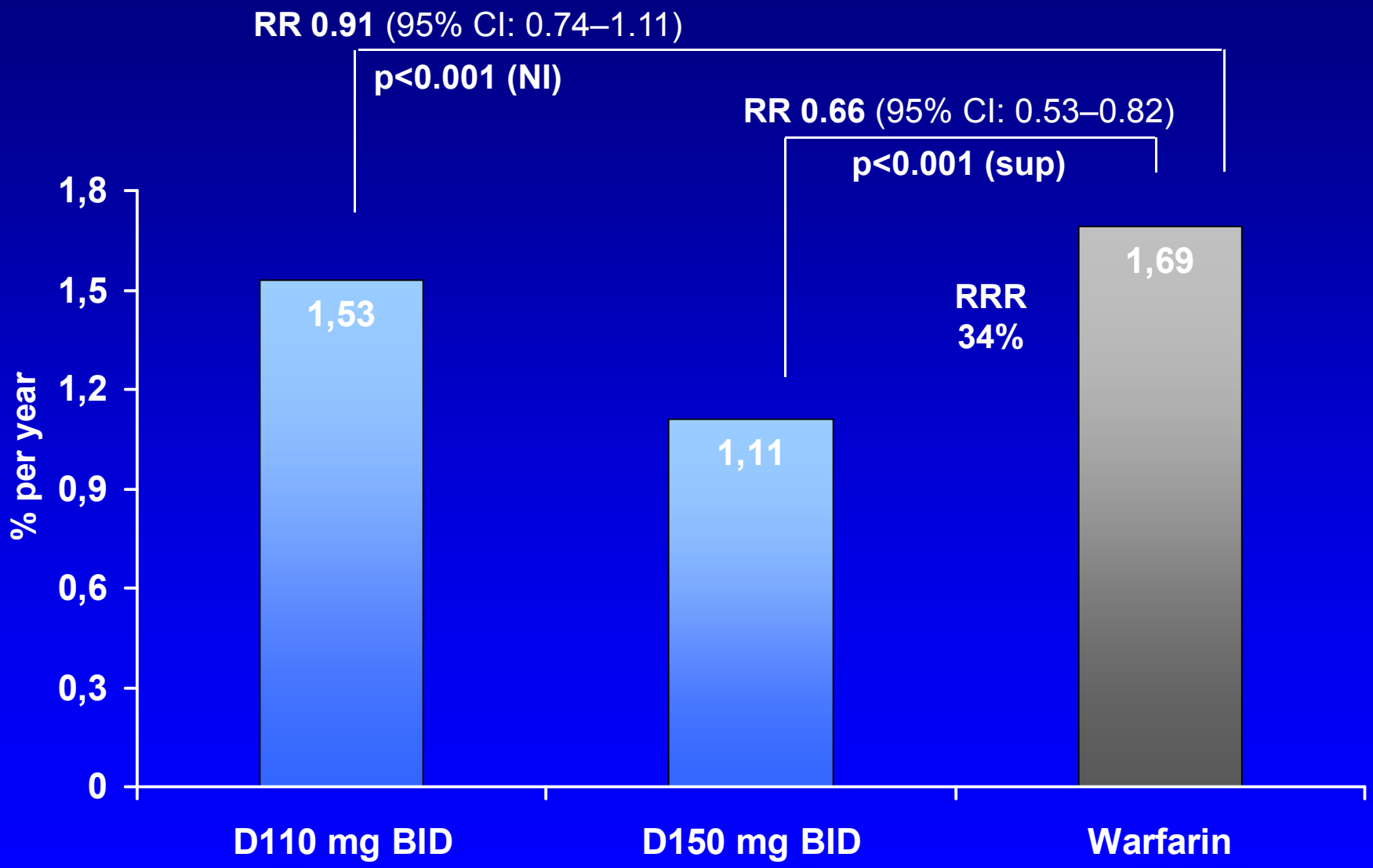
Stroke or systemic embolism (SSE)



Connolly SJ., et al. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151.

Dabigatran etexilate is in clinical development and not licensed for clinical use in stroke prevention for patients with atrial fibrillation

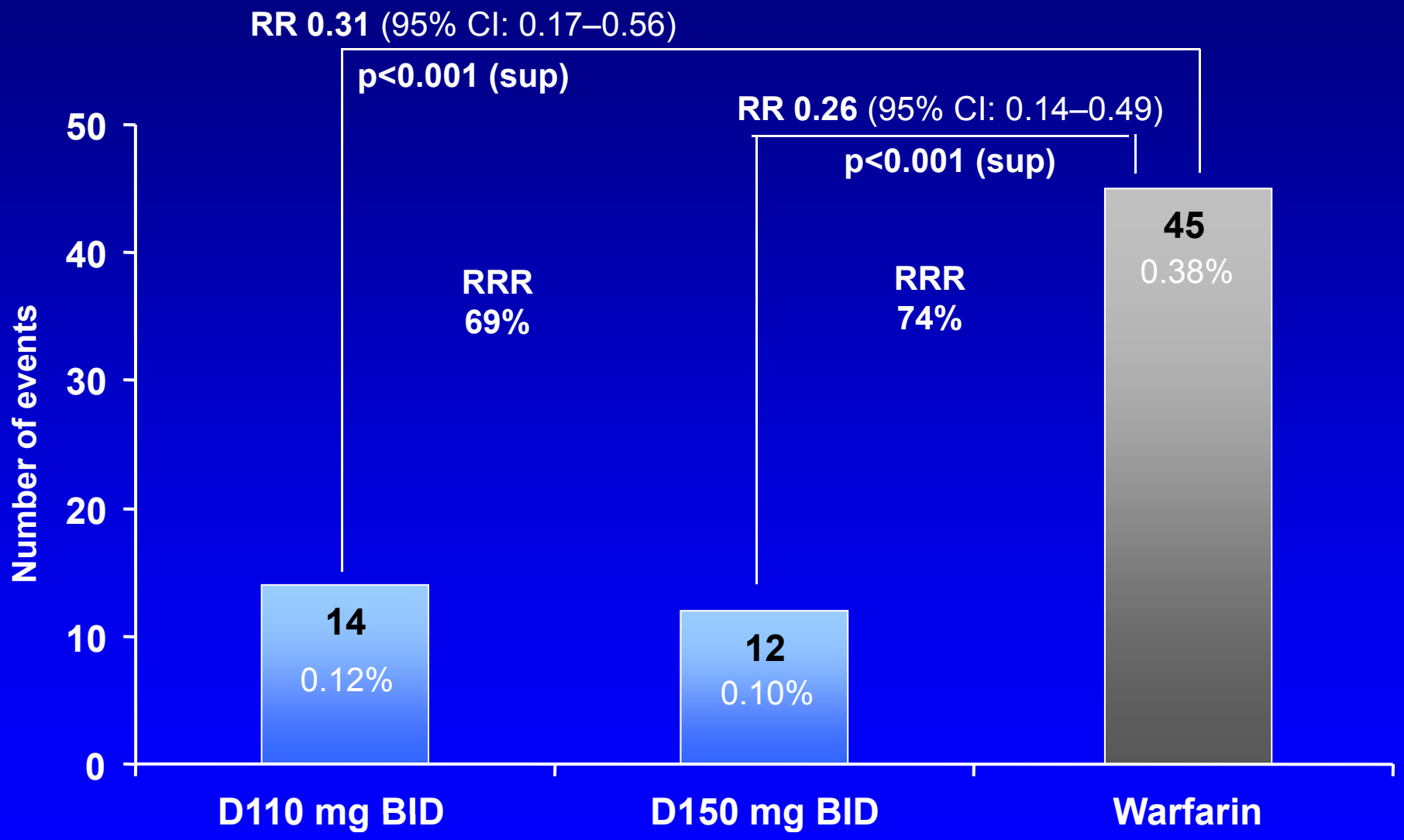
Stroke / SSE



Connolly SJ., et al. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151.

Dabigatran etexilate is in clinical development and not licensed for clinical use in stroke prevention for patients with atrial fibrillation

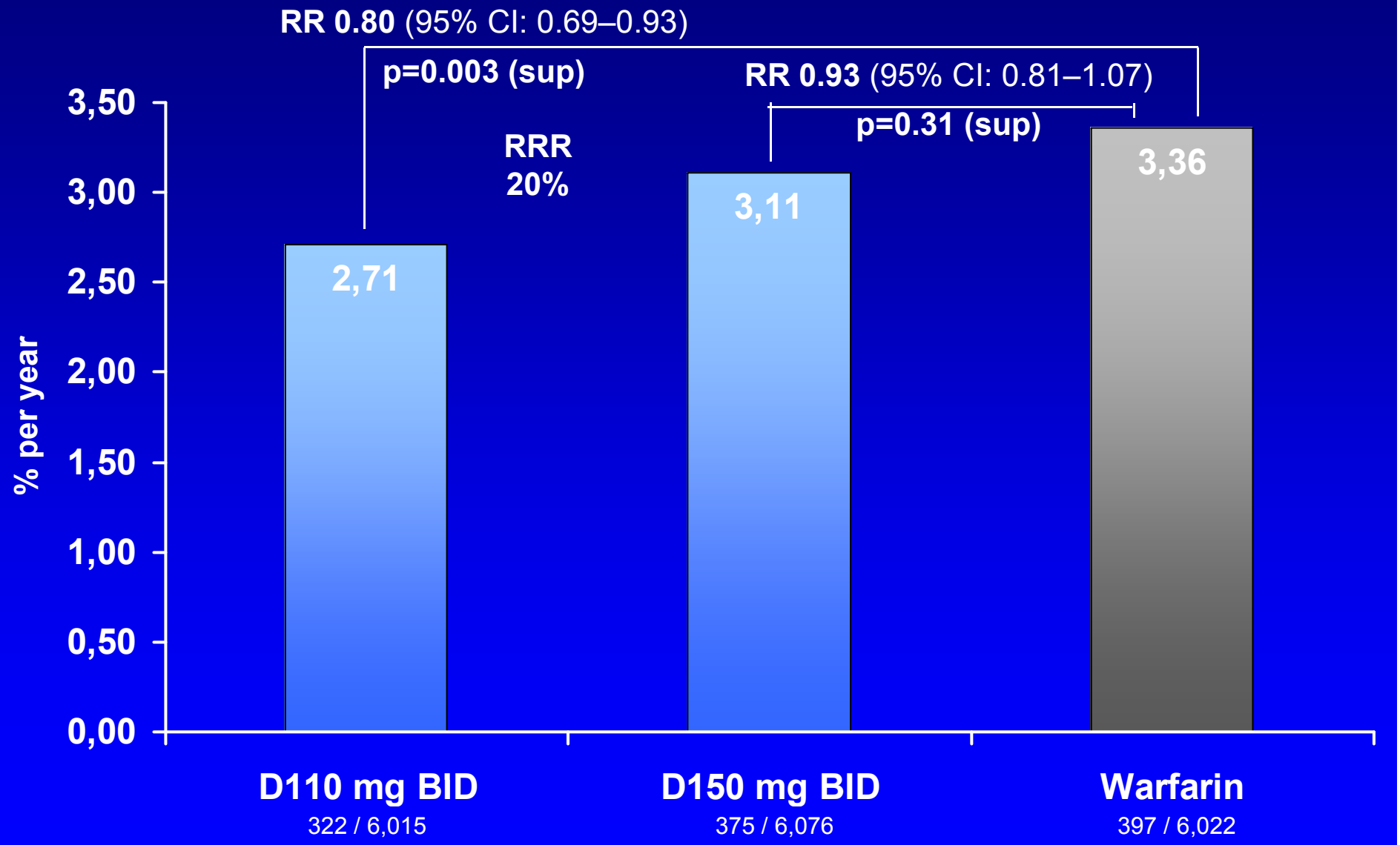
Hemorrhagic stroke



Connolly SJ., et al. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151.

Dabigatran etexilate is in clinical development and not licensed for clinical use in stroke prevention for patients with atrial fibrillation

Incidenza di sanguinamenti maggiori



Connolly SJ., et al. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151.

Dabigatran etexilate is in clinical development and not licensed for clinical use in stroke prevention for patients with atrial fibrillation

Sommario

- Dabigatran etexilate si è dimostrato efficace nel ridurre sia gli eventi trombotici che quelli emorragici
- Entrambi i dosaggi presentano vantaggi rispetto al warfarin
  - 150 mg BID ha maggiore efficacia e simile sanguinamento
  - 110 mg BID ha minori sanguinamenti e simile efficacia
  - Simili benefici clinici sono stati evidenziati con i due dosaggi

Assenza di monitoraggio routinario dei parametri coagulativi rappresenta un notevole vantaggio terapeutico nella gestione dei pazienti con fibrillazione

Connolly SJ., et al. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151.

Dabigatran etexilate is in clinical development and not licensed for clinical use in stroke prevention for patients with atrial fibrillation


grazie