

2.3 Anti-arrhythmic drugs

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	เงื่อนไข / เหตุผล
1	Amiodarone HCl	Tab, sterile sol	ใช้สำหรับ supraventricular , ventricular and atrial arrhythmias
2	Ivabradine	Tab 5 mg, 7.5 mg	ไม่เลือก เหตุผล ในขณะที่พิจารณา ยานี้ยังอยู่ระหว่างติดตามความปลอดภัย (SMP) และยังไม่ผ่านเกณฑ์ยกเว้น SMP

1. ข้อมูลโดยสรุป

ข้อมูลทั่วไป ยา ivabradine ได้รับอนุมัติทะเบียนยาในประเทศไทยด้วยข้อบ่งใช้ chronic stable angina pectoris เช่นเดียวกับสหภาพยุโรป⁽¹⁾ แต่มีเงื่อนไขกำกับแตกต่างกันเล็กน้อย และทั้งสองแห่งยังไม่ได้อนุมัติข้อบ่งใช้หัวใจล้มเหลว (heart failure) อย่างไรก็ตาม ยานี้ไม่ได้รับอนุมัติทะเบียนในสหรัฐอเมริกา^(2, 3)

ประสิทธิภาพ ivabradine มีการศึกษาขนาดใหญ่รับรองในข้อบ่งใช้ chronic stable angina pectoris คือ BEAUTIFUL study ซึ่งการวิเคราะห์ในกลุ่มย่อยจำนวนผู้ป่วย 1,507 คน พบว่าลดการตายเนื่องจากโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด รวมถึงการนอนโรงพยาบาลได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกในผู้ป่วยที่มีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพัก ≥ 70 ครั้งต่อนาที อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้โดยรวมมีผู้เข้าร่วม 10,917 คน ซึ่งการวิเคราะห์ในภาพรวมนั้นให้ผลลัพธ์เกี่ยวกับการตายเนื่องจากโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด หรือการนอนโรงพยาบาล ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก^(4, 5)

ในข้อบ่งใช้หัวใจล้มเหลว (off-label indication) มีการศึกษาขนาดใหญ่ที่มารับรอง คือ SHIFT รวมผู้เข้าร่วม 6,558 คน ซึ่งเป็นโรคหัวใจล้มเหลวโดยมี left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$ มี sinus rhythm ปกติ และมีอัตราการเต้นหัวใจ ≥ 70 ครั้งต่อนาที พบว่ากลุ่มที่ได้รับ ivabradine ลดความเสี่ยงของการเกิด study primary endpoint event ได้มากกว่ายาหลอก (composite of CV death or hospital admission for worsening HF; HR 0.82, 95% CI 0.75—0.90, $p < 0.0001$)^(6, 7)

ความปลอดภัย ที่พึงระวังคือ phosphenes พบได้ 14.5% ซึ่งอธิบายได้ว่ามีอาการมองเห็นสว่างวาบชั่วคราวในบริเวณจำกัด (a transient enhanced brightness in a limited area of the visual field) และที่สำคัญอีกประการหนึ่ง คือ หัวใจเต้นช้า (bradycardia) พบได้ 3.3% และมีผู้ป่วยที่หัวใจเต้นช้า ≤ 40 ครั้งต่อนาทีอยู่ 0.5%⁽¹⁾ อย่างไรก็ตาม ยานี้ยังอยู่ในระหว่างการติดตามความปลอดภัย (SMP)

ด้านเศรษฐศาสตร์ มีการประเมิน cost-utility ในสก็อตแลนด์เปรียบเทียบ ivabradine กับไม่ให้การรักษา พบว่าค่าใช้จ่ายต่อ Quality Adjusted Life Years ที่เพิ่มขึ้น 1 ปี คิดเป็น £15,021 โดยมีช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% คือ £9,737 ถึง £32,638 อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดอยู่มาก เช่น ตัวเปรียบเทียบที่ไม่เหมาะสม ไม่ได้วิเคราะห์ค่าความไว (sensitivity analysis) ไม่ได้คำนวณค่าใช้จ่ายในการแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ ivabradine เป็นต้น นอกจากนี้ยังได้คำนวณผลกระทบต่องบประมาณ (budget impact) โดยประมาณการในปี ค.ศ. 2011 ให้ผู้ป่วยทุกรายจะมีผลกระทบต่อต้นทุนงบประมาณ £1.9M ทั้งนี้ อาจคาดการณ์ได้ว่าผลกระทบต่อ

งบประมาณอาจต่ำกว่านี้หากจำกัดเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้หรือไม่ทนต่อยา beta-blockers หรือ calcium channel blockers ได้⁽⁸⁾ สำหรับค่าใช้จ่ายด้านยา การให้ ivabradine วันละ 2 ครั้ง ครั้งละ 5 – 7.5 mg จะมีค่าใช้จ่ายต่อวันคิดเป็น 74.90 บาท

การเบิกจ่ายในต่างประเทศ จากฐานข้อมูลที่สืบค้น พบว่ายานี้ให้เบิกจ่ายได้โดยมีเงื่อนไขกำกับ ในประเทศสก็อตแลนด์⁽⁹⁾ และอังกฤษ⁽¹⁰⁾ แต่ไม่พบการเบิกจ่ายในประเทศออสเตรเลีย⁽¹¹⁾

การพิจารณาโดยคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ เห็นว่ายา ivabradine ยังอยู่ในระหว่างการติดตามความปลอดภัย (SMP) และเมื่อพิจารณาตามเกณฑ์การพิจารณาที่เกี่ยวข้องแล้วไม่เข้าหลักเกณฑ์ดังกล่าว[†] คณะอนุกรรมการฯ จึงมีมติไม่เลือก

2. แนวทางการจัดทำข้อมูล

สืบค้นข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับ ivabradine ทั้งในด้านข้อบ่งใช้ ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และข้อมูลด้านราคา จากฐานข้อมูลต่างประเทศ เช่น Micromedex, Cochrane Library, NICE guidance, AHFS drug information, BMJ clinical evidence, WHO model formulary, PBS Australia, Lothian Joint Formulary, European Medicine Agency, British National Formulary, NHS evidence และ Pubmed

3. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

3.1 ข้อมูลทั่วไป

เงื่อนไขข้อบ่งใช้ซึ่งเสนอในปี 2553

- 1) รักษาภาวะ chronic stable angina pectoris ในผู้ป่วยที่มี sinus rhythm ปกติและมีข้อห้ามในการใช้หรือไม่สามารถทนต่อ beta-blockers หรือ
- 2) รักษา systolic heart failure (*Thai FDA off-label indication*)

ข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน

- 1) รักษาภาวะ chronic stable angina pectoris ในผู้ป่วยที่มี sinus rhythm ปกติและมีข้อห้ามในการใช้หรือไม่สามารถทนต่อ beta-blockers

รูปแบบยา tablet

ความแรง 5 mg, 7.5 mg

ราคา price list และราคาเสนอเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ

[†] ข้อ 7 กรณียาที่อยู่ระหว่างการติดตามความปลอดภัย (Safety Monitoring Program: SMP) และข้อบ่งใช้ของยาที่นอกเหนือจากที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยา (off-label indication) ให้ดำเนินการคัดเลือกตามเกณฑ์ดังนี้

7.1 ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติต้องมียาที่อยู่ระหว่างการติดตามความปลอดภัย (Safety Monitoring Program: SMP) เว้นแต่

ก) เป็นยาในบัญชี จ (1) ซึ่งมีระบบกำกับดูแลที่เข้มงวดกว่าระบบ SMP

ข) เป็นยาบางรายการที่สามารถช่วยเพิ่มการแข่งขัน หรือลดการผูกขาด หรือทำให้ราคา ยา หรือค่าใช้จ่ายในการรักษา ลดลงอย่างชัดเจน หรือช่วยเพิ่มกรอบรายการยาในข้อบ่งใช้ที่พิจารณา ให้สามารถครอบคลุมยาที่มีประสิทธิภาพดีกว่าอย่างชัดเจน หรือเป็นยาจำเป็นต้องใช้เนื่องจากไม่มีวิธีการ รักษาอื่นทดแทนได้ โดยยานั้นต้องมีประโยชน์เหนือความเสี่ยงอย่างชัดเจน

56 เม็ด 2,097.20 บาท (ราคาเดียวกันทั้งสองความแรง): เฉลี่ยเม็ดละ 37.45 บาท

ราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติ

- เฉพาะ film-coated tablet 5 mg 56 เม็ด 2,097.20 บาท (updated: Oct – Dec 2009) เฉลี่ยเม็ดละ 37.45 บาท
- รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง คิดเป็นค่าใช้จ่ายด้านยาวันละ 74.90 บาท

3.2 ฐานข้อมูลที่สืบค้นแล้วไม่พบข้อมูล (keywords: ivabradine)

คำที่ใช้สืบค้น: ivabradine

- MicroMedex (30/10/2010)⁽²⁾ ไม่พบข้อมูลในฐานข้อมูล Drugdex® evaluation
- Cochrane library (30/10/2010)⁽¹²⁾ ไม่พบข้อมูล
- NICE guidance (30/10/2010)⁽¹³⁾ ไม่พบข้อมูล
- AHFS drug information (31/10/2010)⁽³⁾ ไม่พบข้อมูล
- BMJ clinical evidence⁽¹⁴⁾ พบ 1 ผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้อง อย่างไรก็ตาม ยังไม่ได้มีการทบทวน ivabradine
- WHO Model Formulary 2008⁽¹⁵⁾ ไม่พบข้อมูล
- Australian Schedule of Pharmaceutical Benefits (November 1st, 2010)⁽¹¹⁾ ไม่พบข้อมูล

To be covered in future updates

- Ivabradine
- Ranolazine
- Trimetazidine
- Statins
- Non-drug interventions
- Refractory angina

3.3 ฐานข้อมูลที่สืบค้นแล้วพบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง (keywords: ivabradine)

3.3.1 Lothian Joint Formulary 2010⁽⁹⁾

Ivabradine ได้รับการอนุมัติให้เบิกจ่ายโดยมีเงื่อนไขคือ ใช้ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้หรือไม่สามารถทนต่อ ยา beta-blockers และ rate limiting calcium channel blockers ได้

Intolerance or contraindication to beta-blockers and rate limiting calcium channel blockers

First choice: ivabradine

Prescribing notes

- Ivabradine is approved for use, on the initiation of a specialist, for chronic stable angina in patients for whom heart rate control is desirable and who have a contra-indication or intolerance for beta-blockers and rate limiting calcium-channel blockers.

3.3.2 การอนุมัติทะเบียนยาในยุโรป ได้รับอนุมัติทะเบียนยาในยุโรป⁽¹⁾

ข้อบ่งใช้: อนุมัติข้อบ่งใช้ chronic stable angina pectoris โดยมีเงื่อนไขกำกับ

4.1 Therapeutic indications

Symptomatic treatment of chronic stable angina pectoris in coronary artery disease adults with normal sinus rhythm.

Ivabradine is indicated :

- in adults unable to tolerate or with a contra-indication to the use of beta-blockers
- or in combination with beta-blockers in patients inadequately controlled with an optimal beta-blocker dose and whose heart rate is > 60 bpm.

ผลข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา: ที่พบบ่อยคือ phosphenes พบได้ 14.5% ซึ่งอธิบายได้ว่ามี อาการมองเห็นสว่างวาบชั่วคราวในบริเวณจำกัด (a transient enhanced brightness in a limited area of the visual field) และหัวใจเต้นช้า 3.3% และมีผู้ป่วยที่หัวใจเต้นช้า ≤ 40 ครั้งต่อนาทีอยู่ 0.5%

4.8 Undesirable effects

Procoralan has been studied in clinical trials involving nearly 5,000 participants. Approximately 2,900 patients have been treated with ivabradine in phase II-III studies.

The most common adverse reactions with ivabradine, luminous phenomena (phosphenes) and bradycardia, are dose dependent and related to the pharmacological effect of the medicinal product.

The following adverse reactions have been reported during clinical trials and are ranked using the following frequency: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data).

System Organ Class	Frequency	Preferred Term
Eye disorders	Very common	Luminous phenomena (phosphenes)
	Common	Blurred vision
Cardiac disorders	Common	Bradycardia
		AV 1 st degree block (ECG prolonged PQ interval)
		Ventricular extrasystoles
	Uncommon	Palpitations, supraventricular extrasystoles
Gastrointestinal disorders	Uncommon	Nausea
		Constipation
		Diarrhoea
General disorders and administration site conditions	Common	Headache, generally during the first month of treatment
		Dizziness, possibly related to bradycardia
	Uncommon	Vertigo
		Dyspnoea
		Muscle cramps
Investigations	Uncommon	Hyperuricaemia
		Eosinophilia
		Elevated creatinine in blood

Luminous phenomena (phosphenes) were reported by 14.5% of patients, described as a transient enhanced brightness in a limited area of the visual field. They are usually triggered by sudden variations in light intensity. The onset of phosphenes is generally within the first two months of treatment after which they may occur repeatedly. Phosphenes were generally reported to be of mild to moderate intensity. All phosphenes resolved during or after treatment, of which a majority (77.5%) resolved during treatment. Fewer than 1% of patients changed their daily routine or discontinued the treatment in relation with phosphenes.

Bradycardia was reported by 3.3% of patients particularly within the first 2 to 3 months of treatment initiation. 0.5% of patients experienced a severe bradycardia below or equal to 40 bpm.

การประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิก

ผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิก ในผู้ป่วย chronic stable angina pectoris 5 การศึกษา (เปรียบเทียบยาหลอก 3 การศึกษา เปรียบเทียบกับ atenolol 1 การศึกษา และ

amlodipine 1 การศึกษา) รวม 4,111 คน ในจำนวนนี้ได้รับ ivabradine 2,617 คน พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยา หลอก ivabradine ช่วยเพิ่มความทนในการออกกำลังกายและลดอัตราการเกิดอาการปวดเค้นหัวใจ (rate of angina attack) และเมื่อให้แบบ on top กับ atenolol พบว่าให้ประโยชน์ในส่วน exercise tolerance test (ETT) parameters เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม เมื่อให้แบบ on top กับ amlodipine ไม่ได้เพิ่มประโยชน์นอกเหนือไปจากการ ให้ amlodipine เพียงอย่างเดียว

นอกจากนี้มีการศึกษาขนาดใหญ่ที่มีชื่อว่า BEAUTIFUL trial โดยมีผู้เข้าร่วม 10,917 คน ซึ่งเป็น coronary artery disease และ left ventricular dysfunction (LVEF < 40%) โดยผู้ป่วย 86.9% ได้รับ beta-blockers อย่างเหมาะสม การศึกษานี้วัดประสิทธิภาพจาก cardiovascular death, hospitalization for acute MI, hospitalization for new onset, worsening heart failure ซึ่งผลลัพธ์พบว่าประสิทธิภาพของ ivabradine ไม่แตกต่างจากยาหลอกในพารามิเตอร์ดังกล่าว (relative risk ivabradine:placebo 1.00, p = 0.945) การวิเคราะห์ กลุ่มย่อย (post-hoc subgroup; N = 1,507) ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดเค้นหน้าหัวใจเมื่อทำการสู่ม ไม่พบสัญญาณของความปลอดภัยที่ต่างกัน ในแง่ของ cardiovascular death, hospitalization for acute MI หรือ heart failure (ivabradine 12.0% vs ยาหลอก 15.5%; p = 0.05)

5.1 Pharmacodynamic properties

...

Clinical efficacy and safety

The antianginal and anti-ischaemic efficacy of Procoralan was studied in five double-blind randomised trials (three versus placebo, and one each versus atenolol and amlodipine). These trials included a total of 4,111 patients with chronic stable angina pectoris, of whom 2,617 received ivabradine. Ivabradine 5 mg twice daily was shown to be effective on exercise test parameters within 3 to 4 weeks of treatment. Efficacy was confirmed with 7.5 mg twice daily. In particular, the additional benefit over 5 mg twice daily was established in a reference-controlled study versus atenolol: total exercise duration at trough was increased by about 1 minute after one month of treatment with 5 mg twice daily and further improved by almost 25 seconds after an additional 3-month period with forced titration to 7.5 mg twice daily. In this study, the antianginal and anti-ischaemic benefits of ivabradine were confirmed in patients aged 65 years or more. The efficacy of 5 and 7.5 mg twice daily was consistent across studies on exercise test parameters (total exercise duration, time to limiting angina, time to angina onset and time to 1 mm ST segment depression) and was associated with a decrease of about 70% in the rate of angina attacks. The twice-daily dosing regimen of ivabradine gave uniform efficacy over 24 hours.

In a 889-patients randomised placebo-controlled study, ivabradine given on top of atenolol 50 mg o.d. showed additional efficacy on all ETT parameters at the trough of drug activity (12 hours after oral intake).

In a 725-patients randomised placebo-controlled study, ivabradine did not show additional efficacy on top of amlodipine at the trough of drug activity (12 hours after oral intake) while an additional efficacy was shown at peak (3-4 hours after oral intake).

Ivabradine efficacy was fully maintained throughout the 3- or 4-month treatment periods in the efficacy trials. There was no evidence of pharmacological tolerance (loss of efficacy) developing during treatment nor of rebound phenomena after abrupt treatment discontinuation. The antianginal and anti-ischaemic effects of ivabradine were associated with dose-dependent reductions in heart rate and with a significant decrease in rate pressure product (heart rate x systolic blood pressure) at rest and during exercise. The effects on blood pressure and peripheral vascular resistance were minor and not clinically significant.

A sustained reduction of heart rate was demonstrated in patients treated with ivabradine for at least one year (n = 713). No influence on glucose or lipid metabolism was observed.

The antianginal and anti-ischaemic efficacy of ivabradine was preserved in diabetic patients (n = 457) with a similar safety profile as compared to the overall population.

A large outcome study, BEAUTIFUL, was performed in 10917 patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction (LVEF<40%) on top of optimal background therapy with 86.9% of patients receiving beta-blockers. The main efficacy criterion was the composite of cardiovascular death, hospitalization for acute MI or hospitalization for new onset or worsening heart failure. The study showed no difference in the rate of the primary composite outcome in the ivabradine group by comparison to the placebo group (relative risk ivabradine:placebo 1.00, p=0.945).

In a post-hoc subgroup of patients with symptomatic angina at randomisation (n=1507), no safety signal was identified regarding cardiovascular death, hospitalization for acute MI or heart failure (ivabradine 12.0% versus placebo 15.5%, p=0.05).

3.3.3 British National Formulary 60th(10)

ลำดับการใช้ยาสำหรับผู้ป่วย stable angina ซึ่งระบุใน BNF60th อธิบายไว้ว่า ผู้ป่วย stable angina ที่มีความรุนแรงระดับอ่อนถึงปานกลาง ควรใช้ beta-blocker แต่ถ้าหัวใจห้องล่างซ้ายบกพร่อง ควรเริ่มยาด้วยขนาดต่ำๆ แล้วค่อยๆ เพิ่มขนาดยา

กรณีผู้ป่วยมีไม่สามารทนต่อ beta-blocker หรือมีข้อห้ามใช้ beta-blocker แนะนำให้ใช้ long-acting nitrate หรือ rate-limiting calcium-channel blocker (diltiazem, verapamil) กรณีหัวใจห้องล่างซ้ายบกพร่อง ห้ามใช้ diltiazem หรือ verapamil เพราะอาจทำให้เกิดหัวใจล้มเหลว อย่างไรก็ตาม กรณีดังกล่าวสามารถใช้ amlodipine หรือ felodipine ได้ ส่วน nicorandil หรือ ivabradine นั้นเป็นทางเลือกอื่น

Management of stable angina

Acute attacks of stable angina should be managed with sublingual glyceryl trinitrate ([section 2.6.1](#)); sublingual glyceryl trinitrate can also be taken before performing activities that are known to bring on an attack. If attacks occur more than twice a week, regular drug therapy is required and should be introduced in a step-wise manner according to response.

Patients with **mild or moderate stable angina** should be given a **beta-blocker** ([section 2.4](#)). In those with left-ventricular dysfunction, beta-blocker treatment should be started at a very low dose and titrated very slowly over a period of weeks or months ([section 2.5.5](#)).

For those patients in whom beta-blockers are not tolerated or are contra-indicated, a long-acting nitrate ([section 2.6.1](#)) or a rate-limiting calcium-channel blocker (diltiazem or verapamil, [section 2.6.2](#)) can be used; in patients with left-ventricular dysfunction, diltiazem and verapamil are contra-indicated because heart failure may be precipitated (**important:** see [Calcium-channel blockers](#)); however, a long-acting dihydropyridine calcium-channel blocker, such as amlodipine or felodipine, is suitable. Nicorandil or ivabradine ([section 2.6.3](#)) are alternatives.

When a single drug fails to control symptoms, combination treatment can be used. A calcium-channel blocker can be added to a beta-blocker, although combining verapamil with a beta-blocker should be avoided (see [Verapamil](#)); combinations including diltiazem and a beta-blocker should be used with caution. Long-acting nitrates can also be used with a beta-blocker or a calcium-channel blocker, if appropriate. Combinations that include nicorandil or ranolazine ([section 2.6.3](#)) can also be considered.

Patients should be referred to a specialist if a combination of two drugs fails to control symptoms. Revascularisation procedures may be appropriate; see [section 2.9](#) for the use of antiplatelet drugs in patients undergoing coronary stenting.

2.6.3 Other antianginal drugs

Nicorandil, a potassium-channel activator with a nitrate component, has both arterial and venous vasodilating properties and is licensed for the prevention and long-term treatment of angina ([section 2.10.1](#)). Nicorandil has similar

efficacy to other antianginal drugs in controlling symptoms; it may produce additional symptomatic benefit in combination with other antianginal drugs [unlicensed indication].

Ivabradine ลดอัตราการเต้นของหัวใจโดยออกฤทธิ์ที่ sinus node ได้รับอนุมัติให้ใช้รักษา angina ในผู้ป่วย normal sinus rhythm โดยใช้ร่วมกับ beta-blocker หรือใช้กรณีที่ beta-blocker ไม่สามารถทนต่อ beta-blocker ได้

Ivabradine lowers the heart rate by its action on the sinus node. It is licensed for the treatment of angina in patients in normal sinus rhythm in combination with a beta-blocker, or when beta-blockers are contra-indicated or not tolerated.

Ranolazine is licensed as adjunctive therapy in patients who are inadequately controlled or intolerant of first-line antianginal drugs.

IVABRADINE

Additional information interactions ([Ivabradine](#)).

Indications

treatment of angina in patients in normal sinus rhythm (see notes above)

Cautions

mild heart failure including asymptomatic left ventricular dysfunction; monitor for atrial fibrillation or other arrhythmias (treatment ineffective); hypotension (avoid if severe); retinitis pigmentosa; elderly; **interactions:** Appendix 1 (ivabradine)

Contra-indications

severe bradycardia (not to be initiated if heart rate below 60 beats per minute); cardiogenic shock; acute myocardial infarction; immediately after cerebrovascular accident; sick-sinus syndrome; sino-atrial block; moderate to severe heart failure; patients with pacemaker; unstable angina; second- and third-degree heart block; congenital QT syndrome

...

อาการข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ หัวใจเต้นช้า first-degree heart block หัวใจห้องล่างบีบตัวมากผิดปกติ ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ รบกวนการมองเห็นรวมทั้ง phosphenes และมองภาพไม่เบลอ รongลงมา ได้แก่ คลื่นไส้ ท้องผูก ท้องร่วง ใจสั่น หัวใจห้องบนบีบตัวมากผิดปกติ หายใจขัด เวียนศีรษะแบบบ้านหมุน ตะคริว eosinophil ต่ำ กรดยูริกในเลือดสูง และระดับครีเอตินินในพลาสมาสูงขึ้น

Side-effects

bradycardia, first-degree heart block, ventricular extrasystoles; headache, dizziness; visual disturbances including phosphenes and blurred vision; *less commonly* nausea, constipation, diarrhoea, palpitations, supraventricular extrasystoles, dyspnoea, vertigo, muscle cramps, eosinophilia, hyperuricaemia, and raised plasma-creatinine concentration

ขนาดยาที่ใช้ 5 mg วันละ 2 ครั้ง หลังจากนั้น 3-4 สัปดาห์ ปรับขนาดยาเป็น 7.5 mg วันละ 2 ครั้ง หากทนต่อยาไม่ได้ให้ใช้ขนาด 2.5 – 5 mg วันละ 2 ครั้ง กรณีผู้สูงอายุ 2.5 mg วันละ 2 ครั้ง

Dose

Initially 5 mg twice daily, increased if necessary after 3–4 weeks to 7.5 mg twice daily (if not tolerated reduce dose to 2.5–5 mg twice daily); elderly initially 2.5 mg twice daily

Note

Ventricular rate at rest should not be allowed to fall below 50 beats per minute

Sub-sections

- Procoralan® (Servier) ▼ 

Tablets, pink, f/c, ivabradine (as hydrochloride) 5 mg (scored), net price 56-tab pack = £39.00; 7.5 mg, 56-tab pack = £39.00

อัตราแลกเปลี่ยน ณ วันที่ 31 ตุลาคม 2553 ราคาขายปอนด์ละ 48.58 บาท £39.00 คิดเป็น 1,894.62 บาท

3.3.4 NHS evidence⁽¹³⁾

พบทั้งหมด 42 ผลลัพธ์ คัดเลือกเฉพาะผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับ outcomes หลัก เช่น mortality, morbidity, hospitalization รวมทั้ง health economics เป็นต้น และตัดผลลัพธ์ที่ซ้ำกันออก เหลือ 6 ผลลัพธ์ สรุปได้ดังนี้

1) การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับ *clinical efficacy and safety*

1.1) New Drugs Online Report for ivabradine⁽⁴⁾ (BEAUTIFUL trial)

ผลจากการวิเคราะห์กลุ่มย่อยในการศึกษาซึ่งมีชื่อย่อ BEAUTIFUL (MorBidity-mortality EvAIUaTion of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction) จำนวนผู้ป่วย 1,507 คน ซึ่งเป็นโรคปวดเค้นหัวใจ ผลการวิเคราะห์แสดงให้เห็นการลดโรคหัวใจกำเริบได้ 42% ในกลุ่มที่ได้รับ ivabradine ประโยชน์นี้เกิดเฉพาะผู้ป่วยที่มีอัตราการเต้นหัวใจขณะพัก ≥ 70 ครั้งต่อนาที นอกจากนั้นยังลดความเสี่ยงในการนอนโรงพยาบาลเนื่องจากโรคหัวใจกำเริบเกือบ $\frac{3}{4}$ และอัตราการทำ coronary revascularization ได้มากกว่าครึ่ง

Trial or other data

Aug 09: Results from a sub-analysis of BEAUTIFUL study in 1507 patients with angina show that there is a 42% reduction in heart attack with ivabradine. This benefit was particularly marked in patients with a resting heart rate (greater than or equal to) 70 beats per minute, where ivabradine cut the risk of hospitalisation for heart attack by nearly three quarters and the rate of coronary revascularisation by more than half. (3)

29/12/2009 16:34:16

ผลการศึกษาจาก BEAUTIFUL trial แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีที่มีหัวใจห้องล่างซ้ายทำงานบกพร่อง และอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 70 ครั้งต่อนาที มีความเสี่ยงสูงต่อการตายจากโรคหัวใจร่วมหลอดเลือดและเหตุการณ์เกี่ยวกับหัวใจร่วมหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ซึ่งได้รับ ivabradine สามารถลดความเสี่ยงต่อ coronary events เช่น fatal และ non-fatal MI และ coronary revascularization ได้ 1/3 แม้ว่าผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับยาอย่างเหมาะสมแล้วก็ตาม ผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับยาด้านเกร็ดเลือด 94%, ACEIs หรือ ARBs 91%, beta-blockers 87% และยาลดไขมัน 76% อย่างไรก็ตาม ในภาพรวมแล้ว ivabradine ไม่ได้ช่วยลด primary composite endpoint (เช่น การตายจากโรคหัวใจ การเข้าโรงพยาบาลเนื่องจาก acute MI และการเข้าโรงพยาบาลเนื่องจากหัวใจล้มเหลว) อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่มีอัตราการเต้นของหัวใจ > 70 ครั้งต่อนาที พบว่า ivabradine ลดความเสี่ยงของการนอนโรงพยาบาลเนื่องจาก fatal หรือ non-fatal MI ลง 36% ($p=0.001$) และลดความเสี่ยงของ coronary revascularization ลง 30% ($p=0.016$)

Aug 08: • The results of the BEAUTIFUL trial have shown that coronary artery disease pts with left ventricular dysfunction (LVD) and a heart rate >70 bpm have a significantly higher risk of cardiovascular death and other CV events. In these patients treatment with ivabradine further reduces the risk of coronary events such as fatal and non-fatal MI and coronary revascularisation by 1/3, even when these pts are already receiving optimal therapy. Pts were also taking: antiplatelet agents (94%), ACEIs or ARBs (91%), beta-blockers (87%), as well as lipid-lowering agents (76%). In the overall study population treatment with ivabradine did not result in a significant reduction of the primary composite end point (CV death, admission to hospital for acute MI and admission to hospital for heart failure). However in patients with baseline heart rate > 70 bpm, ivabradine significantly reduced the risk of hospitalisation for fatal and non-fatal MI by 36% ($p=0.001$) and the risk of coronary revascularisation by 30% ($p=0.016$). (3)

29/12/2009 16:29:01

BEAUTIFUL trial มีจำนวนผู้เข้าร่วมประมาณ 10,000 คน ซึ่งเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี โดยได้รับยา aspirin, statin และ beta blocker แล้วให้ ivabradine เพิ่มเข้าไปในการรักษา ผลลัพธ์หลัก คือ การตายจากโรคหัวใจรวมหลอดเลือด acute MI และอาการโรคหัวใจล้มเหลวทรุดลง

BEAUTIFUL study due to report 09/08 - approx 10,000 pts with coronary artery disease taking aspirin, statin and beta blocker. Ivabradine added to this therapy. Primary endpoints are cardiovascular death, acute MI and worsening heart failure. (1).

1.2) New Drugs Online Report for ivabradine⁽⁷⁾ (SHIFT study)

ผลการศึกษาจาก SHIFT study (The Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine) ซึ่งตีพิมพ์ลงใน Lancet 29 Aug 2010 ผู้ป่วย 6,558 คน ซึ่งมีอาการของหัวใจล้มเหลวและ left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$ ถูกสุ่มให้ได้รับ ivabradine (ไม่เกินวันละ 15 mg) หรือยาหลอก ผู้ป่วยมี sinus rhythm ปกติ และมีอัตราการเต้นหัวใจ ≥ 70 ครั้งต่อนาที เคยเข้าโรงพยาบาลเนื่องด้วยหัวใจล้มเหลวมาในปีก่อนหน้านี้ และมีการใช้ยาอย่างคงที่แล้วรวมทั้งการใช้ beta-blockers ซึ่งทนต่อยาได้ และค่ามัธยฐานของการติดตามที่ 22.9 เดือน ผลการศึกษาพบว่า 24% ของผู้ป่วยที่ได้รับ ivabradine และ 29% ของผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกเกิด primary endpoint event (composite of CV death or hospital admission for worsening HF; HR 0.82, 95% CI 0.75—0.90, $p < 0.0001$) โดยผลส่วนใหญ่เกิดจากการเข้าโรงพยาบาล (16% vs 21%; HR 0.74, 0.66—0.83; $p < 0.0001$) และตายเนื่องจากหัวใจล้มเหลว (3% vs 5%, HR 0.74, 0.58—0.94, $p = 0.014$) ทั้งนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับ ivabradine เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์น้อยกว่ายาหลอก ($p = 0.025$) แต่เกิดอาการหัวใจเต้นช้ามากกว่า (5% vs 1%; $p < 0.0001$) และเกิดผลข้างเคียงต่อการมองเห็นมากกว่า (3% vs 1%; $p < 0.0001$)

Trial or other data

Aug 10: Results of the SHIFT study (The Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine) published in the Lancet (Early Online Publication, 29 August 2010 doi:10.1016/S0140-6736(10)61198-1). 6558 patients with symptomatic HF and a LVEF $\leq 35\%$, were randomised to ivabradine (up to 15mg daily) or placebo. Patients had to be in sinus rhythm with a heart rate ≥ 70 beats/min, been admitted to hospital for HF within the previous year, and be on stable background treatment including a β blocker if tolerated. Median follow-up was 22.9 months. 24% of patients on ivabradine and vs 29% on placebo had a primary endpoint event (composite of CV death or hospital admission for worsening HF; HR 0.82, 95% CI 0.75—0.90, $p < 0.0001$). The effects were driven mainly by hospital (16% vs 21%; HR 0.74, 0.66—0.83; $p < 0.0001$) and deaths due to HF (3% vs 5%, HR 0.74, 0.58—0.94, $p = 0.014$). Fewer serious AEs occurred in patients on ivabradine ($p = 0.025$); 5% vs 1% of patients had symptomatic bradycardia ($p < 0.0001$) and 3% vs 1% had visual side effects ($p < 0.0001$). ISRCTN70429960

02/09/2010 10:13:31

NCT01178528 is a PIII study of ivabradine, carvedilol or their combination in 120 patients with heart failure (HF). It started in Sep 09 and is due to complete in Oct 10. The primary outcome is exercise tolerance assessed by 6 minute walking test after 6 months [1].

02/09/2010 10:13:03

3.3.5 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับ health economics 1 ผลลัพธ์

1) การศึกษาแบบ cost-utility analysis⁽⁸⁾

Ivabradine 7.5 mg วันละ 2 ครั้งเทียบกับการไม่ให้การรักษาสําหรับผู้ป่วย chronic stable angina ซึ่งมีข้อห้ามใช้หรือไม่สามารถทนต่อยา beta-blockers และ calcium channel blockers ได้ อย่างไรก็ตาม ตัวเปรียบเทียบนี้อาจไม่เหมาะสม และยังไม่มีความหลักฐานที่เปรียบเทียบกับการรักษาอื่นที่เป็นไปได้ในสก็อตแลนด์ เช่น long acting nitrates หรือ potassium channel activator, nicorandil

สำหรับการเปรียบเทียบกับการไม่ให้การรักษา โดยใช้ข้อมูลจาก ivabradine 7.5 mg จาก phase III trial ของ ivabradine กับ atenolol ซึ่งเป็น beta-blocker แล้วแปลงค่าเป็น utilities และการเปลี่ยนแปลงของ utility จาก 4 เดือน ที่ทำการติดตามเพื่อประมาณคุณภาพชีวิตในหนึ่งปีจากการบรรเทาอาการด้วย ivabradine ทั้งนี้ utility ที่เพิ่มขึ้นสําหรับผู้ป่วยที่ได้รับ ivabradine ถูกนำไปปรับค่าอ้างอิงให้คล้ายคลึงกับการได้รับ atenolol สําหรับค่าใช้จ่ายประเมินจากราคาของ ivabradine และการพบแพทย์แต่ละครั้ง อย่างไรก็ตาม ไม่ได้รวมการใช้ทรัพยากรใน primary care และไม่ได้รวมค่าใช้จ่ายด้านการรักษาอาการไม่พึงประสงค์จาก ivabradine ผลการศึกษาประมาณค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นต่อ QALY สําหรับ ivabradine เทียบกับไม่ให้การรักษาคิดเป็น £15,021 โดยมีช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% คือ £9,737 ถึง £32,638 การศึกษานี้ไม่ได้วิเคราะห์ค่าความไวเอาไว้ อย่างไรก็ตาม มีข้อกังวลว่าต่อเปรียบเทียบและความไม่แน่นอนของ cost effectiveness ของ ivabradine เมื่อเทียบกับการไม่รักษา แต่อาจมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ไม่มีความเลือกอื่นซึ่งเหมาะที่จะใช้ ivabradine

Summary of comparative health economic evidence

A simple cost-utility analysis was submitted for ivabradine 7.5mg twice daily compared to no treatment for symptom relief in patients with chronic stable angina who are contraindicated or intolerant to beta-blockers and calcium channel blockers. However, this comparator may not be appropriate, and no evidence was presented compared to other possible treatment options currently available in Scotland such as long acting nitrates or the potassium channel activator, nicorandil.

For the comparison with no treatment, SF36 data obtained from the ivabradine 7.5mg arm of a phase III trial of ivabradine v atenolol (a beta-blocker) was converted into utilities, and the change in utility from baseline to month 4 follow up was used to estimate the annual QoL benefit of symptom relief associated with ivabradine. The utility gain for the ivabradine patients was validated by reference to a similar utility outcome for patients receiving atenolol in the comparator arm of the trial. Costs included were the cost of ivabradine for a year and a single GP visit. The justification for primary care resource use estimates were not provided and costs of managing ivabradine related adverse events were not estimated. The base case result was an estimated incremental cost per QALY gained for ivabradine v no treatment of £15,021 and a range of £9,737 to £32,638 based on the 95% confidence intervals for the change from baseline in utility outcomes. No other sensitivity analysis was conducted (for example on resource use estimates). However, the main driver of cost-effectiveness was the utility outcome.

There are concerns over the comparator chosen and uncertainty concerning the cost effectiveness of ivabradine compared to no treatment, but there may be a small group of patients with no other treatment options in whom ivabradine may be appropriate.

2) การคำนวณ budget impact

ค่าใช้จ่ายที่ประมาณการเป็นดังนี้⁽⁶⁾

ปี ค.ศ.	ค่าใช้จ่าย	Estimated No. of patients
2007	£232k (6 months treatment)	879 (5% of patients who currently receive prophylactic nitrates or nicorandil)
2008	£942k (full year cost)	-
2011	£1.9M (full year cost)	(rising to 20%)

ทั้งนี้ อาจคาดการณ์ได้ว่าผลกระทบด้านงบประมาณอาจต่ำกว่านี้หากจำกัดเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้หรือไม่ทนต่อยา beta-blockers หรือ calcium channel blockers ได้

ข้อมูลเพิ่มเติม

- จำนวนประชากรสก็อตแลนด์ ประมาณ 5,194,000 คน ในวันที่ 30 มิถุนายน 2552⁽¹⁶⁾
- จำนวนประชากรไทย ประมาณ 63,389,730 คน ในวันที่ 31 ธันวาคม 2552⁽¹⁷⁾

Additional information: budget impact

The manufacturer estimated the net budget impact of ivabradine at £232k in 2007, based on an average duration of 6 months treatment in the first year, rising to a full year cost of £942k in 2008 and £1.9M in 2011. The estimate assumed 879 patients would receive ivabradine in 2007, based on use in 5% of patients who currently receive prophylactic nitrates or nicorandil, rising to 20% uptake in 2011. The budget impact is likely to be considerably smaller as SMC has restricted the use of the product to patients in whom beta-blockers and calcium channel blockers are contra-indicated or not tolerated.

3) การเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายต่อวันกับยาอื่นๆ ใน stable angina pectoris โดยตรง 3 ผลลัพธ์

- "Cost comparison charts - July 2010.pdf"⁽¹⁸⁾ หน้า 10
http://www.nyrtdc.nhs.uk/docs/cost_comparison_charts.pdf
- "NDE_76_Ivabradine_a.pdf"⁽¹⁹⁾ หน้า 2
http://www.formulary.cht.nhs.uk/pdf_doc_files_etc/RDTC/New_Drug_Evaluations/076_Ivabradine.pdf
- "ivabradine_tablets__Procoralan__Resubmission__319-06_.pdf"⁽⁸⁾ หน้า 2
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/ivabradine_Procolalan_319_06.pdf

3.3.6 ข้อมูลซึ่งสืบค้นจาก Pubmed

ทำการสืบค้นในฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 31 ตุลาคม 2553 ด้วยคำสำคัญ ดังนี้

1) Systematic reviews

- (((("Angina Pectoris"[Mesh] OR "Angina Pectoris, Variant"[Mesh] OR "Microvascular Angina"[Mesh]) AND "ivabradine "[Substance Name]) AND "Systematic"[Sb]) NOT "Randomized Controlled Trial "[Publication Type] ไม่พบข้อมูล
- (((("Heart Failure"[Mesh] OR "Heart Failure, Systolic"[Mesh]) AND "ivabradine "[Substance Name]) AND "Systematic"[Sb]) NOT "Randomized Controlled Trial "[Publication Type] ไม่พบข้อมูล

2) Practice guidelines ซึ่งเจาะจงตัวยา ivabradine

- (("Angina Pectoris"[Mesh] OR "Angina Pectoris, Variant"[Mesh] OR "Microvascular Angina"[Mesh]) AND "ivabradine "[Substance Name]) AND "Practice Guideline "[Publication Type] ไม่พบข้อมูล
- (("Heart Failure"[Mesh] OR "Heart Failure, Systolic"[Mesh]) AND "ivabradine "[Substance Name]) AND "Practice Guideline "[Publication Type] ไม่พบข้อมูล

3) Practice guidelines ซึ่งไม่เจาะจงตัวยา ivabradine

- ("Angina Pectoris"[Mesh] OR "Angina Pectoris, Variant"[Mesh] OR "Microvascular Angina"[Mesh]) AND "Practice Guideline "[Publication Type] พบ 96 ผลลัพธ์ คัดเลือกเฉพาะที่เกี่ยวข้อง (stable angina) และเป็นฉบับที่ตีพิมพ์ล่าสุดเหลือ 2 ผลลัพธ์

1) ACC/AHA guidelines 2007 updated⁽²⁰⁾ ยาที่แนะนำในผู้ป่วย chronic stable angina ได้แก่

- **Antiplatelet Agents/Anticoagulants** (Aspirin, class of recommendation I, level of evidence A; warfarin, class of recommendation I, level of evidence B),
 - **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers** (class of recommendation I, level of evidence A, B; class of recommendation IIa, IIb, level of evidence B),
 - **Beta-blockers** (class of recommendation I, level of evidence A),
 - **Influenza Vaccination** (class of recommendation I, level of evidence B)
 - รายละเอียดเพิ่มเติม คำอธิบาย recommendation class และ level of evidence ดูใน ACC/AHA guidelines 2007 updated ทั้งนี้ไม่พบการกล่าวถึง ivabradine หรือ I_f inhibitor
- 2) European Society of Cardiology (ESC) guidelines⁽²¹⁾ ยาที่แนะนำในผู้ป่วย chronic stable angina pectoris ได้แก่

Class I

- (1) Aspirin 75 mg daily in all patients without specific contraindications (ie active GI bleeding, aspirin allergy or previous aspirin intolerance) (level of evidence A)
- (2) Statin therapy for all patients with coronary disease (level of evidence A)
- (3) ACE-inhibitor therapy in patients with coincident indications for ACE-inhibition, such as hypertension, heart failure, LV dysfunction, prior MI with LV dysfunction, or diabetes (level of evidence A)
- (4) Oral beta blocker therapy in patients post-MI or with heart failure (level of evidence A)

Class IIa

- (1) ACE-inhibitor therapy in all patients with angina and proven coronary disease (level of evidence B)
- (2) Clopidogrel as an alternative antiplatelet agent in patients with stable angina who cannot take aspirin eg Aspirin allergic (level of evidence B)
- (3) High-dose statin therapy in high risk (.2% annual CV mortality) patients with proven coronary disease (level of evidence B)

Class IIb

- (1) Fibrate therapy in patients with low HDL and high triglycerides who have diabetes or the metabolic syndrome (level of evidence B)

ทั้งนี้มีการกล่าวถึง ivabradine หรือ I_f inhibitor ว่า ivabradine ได้รับการพิสูจน์ว่าเป็นยาที่ประสิทธิภาพในการต้านอาการปวดเค้นหัวใจและอาจใช้เป็นยาทางเลือกในผู้ป่วยซึ่งไม่อาจทนต่อ beta-blockers ได้

“...Other agents

Sinus node inhibitors, such as **ivabradine**, have negative chronotropic effects both at rest and during exercise, have proven anti-anginal efficacy and may be used as an alternative agent in patients who do not tolerate beta-blockade...”

- ("Heart Failure"[Mesh] OR "Heart Failure, Systolic"[Mesh]) AND "Practice Guideline "[Publication Type] พบ 132 ผลลัพธ์ คัดเลือกเฉพาะที่เกี่ยวข้องและเป็นฉบับที่ตีพิมพ์ล่าสุดเหลือ 2 ผลลัพธ์

- 1) ACCF/AHA Guidelines⁽²²⁾ ยาที่แนะนำในผู้ป่วยซึ่งหัวใจห้องล่างซ้ายบีบตัวน้อยลง (reduced left ventricular ejection fraction) ระดับ class I ได้แก่ diuretics (level of evidence C), angiotensin converting enzyme inhibitors (level of evidence A), Beta blockers (เลือกใช้ตัวใดตัวหนึ่งซึ่งพิสูจน์แล้วว่าลดอัตราการตายได้ คือ bisoprolol, carvedilol, sustained release metoprolol succinate; level of evidence A), Angiotensin II receptor blockers (level of evidence A), aldosterone antagonist ในผู้ป่วยบางราย (level of evidence B) รายละเอียดเพิ่มเติม คำอธิบาย recommendation class และ level of evidence ดูใน ACCF/AHA guidelines ทั้งนี้ไม่พบการกล่าวถึง ivabradine หรือ I_f inhibitor
- 2) European Society of Cardiology (ESC) guidelines⁽²³⁾ ยาที่แนะนำในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว ได้แก่ angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) (Class of recommendation I, level of evidence A), Beta-blockers (Class of recommendation I, level of evidence A), aldersterone antagonists (Class of recommendation I, level of

evidence B), angiotensin receptor blockers (ARBs) (Class of recommendation I, level of evidence A; Class of recommendation I, level of evidence B; Class of recommendation IIa, level of evidence B), hydralazine and isosorbide dinitrate (H-ISDN) (Class of recommendation IIa, level of evidence A, B), digoxin (Class of recommendation I, level of evidence C; Class of recommendation IIa, level of evidence B), diuretics (Class of recommendation I, level of evidence B) รายละเอียดเพิ่มเติม คำอธิบาย class of recommendation และ level of evidence ดูใน ESC guidelines ทั้งนี้ไม่พบการกล่าวถึง ivabradine หรือ I_1 inhibitor

4) การสืบค้น randomized controlled trials

- ("Angina Pectoris"[Mesh] OR "Angina Pectoris, Variant"[Mesh] OR "Microvascular Angina"[Mesh]) AND "ivabradine "[Substance Name]) AND "Randomized Controlled Trial "[Publication Type] พบทั้งหมด 10 ผลลัพธ์ คัดเลือกเฉพาะที่เกี่ยวข้องเหลือ 10 ผลลัพธ์ อย่างไรก็ตาม หากคัดเลือกเฉพาะการศึกษาที่มีผลลัพธ์เกี่ยวกับ mortality, morbidity, hospitalization เป็นต้น เหลือ 1 ผลลัพธ์ การศึกษานี้ได้สรุปไว้ในหัวข้อ 3.3.4 NHS evidence⁽¹³⁾ หัวข้อย่อย 1) การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับ clinical efficacy and safety เรื่อง 1.1) New Drugs Online Report for ivabradine⁽⁴⁾ (BEAUTIFUL trial) แล้ว

Fox, *et al.*, 2009⁽⁵⁾ BEAUTIFUL study

Abstract

AIMS: BEAUTIFUL found no impact of ivabradine on outcomes in patients with stable coronary artery disease (CAD) and left ventricular systolic dysfunction (LVSD). We performed a post hoc analysis of the effect of ivabradine in BEAUTIFUL patients whose limiting symptom at baseline was angina, particularly in terms of coronary outcomes.

METHODS AND RESULTS: Of the BEAUTIFUL population, 13.8% had limiting angina at baseline (734 ivabradine, 773 placebo); of these, 712 patients had heart rate > or =70 b.p.m. Median duration of follow-up was 18 months. Ivabradine was associated with a 24% reduction in the primary endpoint (cardiovascular mortality or hospitalization for fatal and non-fatal myocardial infarction [MI] or heart failure) (HR, 0.76; 95% CI, 0.58-1.00) and a 42% reduction in hospitalization for MI (HR, 0.58, 95% CI, 0.37-0.92). In patients with heart rate > or =70 b.p.m., there was a 73% reduction in hospitalization for MI (HR, 0.27, 95% CI, 0.11-0.66) and a 59% reduction in coronary revascularization (HR, 0.41, 95% CI, 0.17-0.99). Ivabradine was safe and well tolerated.

CONCLUSION: Our analyses raises the possibility that ivabradine may be helpful to reduce major cardiovascular events in patients with stable CAD and LVSD who present with limiting angina. However, a large-scale clinical trial is ongoing, which will formally test this hypothesis.

- ("Heart Failure"[Mesh] OR "Heart Failure, Systolic"[Mesh]) AND "ivabradine "[Substance Name]) AND "Randomized Controlled Trial "[Publication Type] พบทั้งหมด 6 ผลลัพธ์ คัดเลือกเฉพาะที่เกี่ยวข้องเหลือ 5 ผลลัพธ์ อย่างไรก็ตาม หากคัดเลือกเฉพาะการศึกษาที่มีผลลัพธ์เกี่ยวกับ mortality, morbidity, hospitalization เป็นต้น และตัดผลลัพธ์ที่ซ้ำกันออก เหลือ 1 ผลลัพธ์ การศึกษานี้ได้สรุปไว้ในหัวข้อ 3.3.4 NHS evidence⁽¹³⁾ หัวข้อย่อย 1) การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับ clinical efficacy and safety เรื่อง New Drugs Online Report for ivabradine⁽⁷⁾ (SHIFT study) แล้ว

Swedberg, *et al.*, 2010⁽⁶⁾ (SHIFT study)

Abstract

BACKGROUND: Chronic heart failure is associated with high mortality and morbidity. Raised resting heart rate is a risk factor for adverse outcomes. We aimed to assess the effect of heart-rate reduction by the selective sinus-node inhibitor ivabradine on outcomes in heart failure.

METHODS: Patients were eligible for participation in this randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study if they had symptomatic heart failure and a left-ventricular ejection fraction of 35% or lower, were in sinus rhythm with heart rate 70 beats per min or higher, had been admitted to hospital for heart failure within the previous year, and were on stable background treatment including a β blocker if tolerated. Patients were randomly assigned by computer-generated allocation schedule to ivabradine titrated to a maximum of 7.5 mg twice daily or matching placebo. Patients and investigators were masked to treatment allocation. The primary endpoint was the composite of cardiovascular death or hospital admission for worsening heart failure. Analysis was by intention to treat. This trial is registered, number ISRCTN70429960.

FINDINGS: 6558 patients were randomly assigned to treatment groups (3268 ivabradine, 3290 placebo). Data were available for analysis for 3241 patients in the ivabradine group and 3264 patients allocated placebo. Median follow-up was 22.9 (IQR 18-28) months. 793 (24%) patients in the ivabradine group and 937 (29%) of those taking placebo had a primary endpoint event (HR 0.82, 95% CI 0.75-0.90, $p < 0.0001$). The effects were driven mainly by hospital admissions for worsening heart failure (672 [21%] placebo vs 514 [16%] ivabradine; HR 0.74, 0.66-0.83; $p < 0.0001$) and deaths due to heart failure (151 [5%] vs 113 [3%]; HR 0.74, 0.58-0.94, $p = 0.014$). Fewer serious adverse events occurred in the ivabradine group (3388 events) than in the placebo group (3847; $p = 0.025$). 150 (5%) of ivabradine patients had symptomatic bradycardia compared with 32 (1%) of the placebo group ($p < 0.0001$). Visual side-effects (phosphenes) were reported by 89 (3%) of patients on ivabradine and 17 (1%) on placebo ($p < 0.0001$).

INTERPRETATION: Our results support the importance of heart-rate reduction with ivabradine for improvement of clinical outcomes in heart failure and confirm the important role of heart rate in the pathophysiology of this disorder.

FUNDING: Servier, France.

References:

1. European Medicines Agency. Product information: 31/08/2010 Procortalan -EMEA/H/C/000597 - R/0016. 27 Sep 2010. placebo-controlled study. Lancet. 2010;376(9744):875-85.
2. Reuters T. Drugdex® evaluation [online]. 2010 [updated 2010 2010; cited 2010 Oct 30]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
3. McEvoy GK, Snow EK, Miller J, Kester L, Welsh OH, Heydorn JD, et al. AHFS Drug Information® [online]. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010 [updated 2010; cited 2010 Oct 30]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
4. National Health Service. New Drugs Online Report for ivabradine (coronary artery disease) [online]. 2010 [updated 2010 Feb 8; cited 2010 Oct 31]; Available from: http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=4505.
5. Fox K, Ford I, Steg G, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. 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(19):2337-45.
6. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376(9744):875-85.
7. National Health Service. New Drugs Online Report for ivabradine (heart failure) [online]. 2010 [updated 2010 Sep 2; cited 2010 Oct 31]; Available from: http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=5147.
8. Scottish Medicines Consortium. ivabradine 5mg, 7.5mg tablets (Procortalan) No. (319/06). Scottish Medicines Consortium; 9 Feb 2007.
9. Formulary subcommittee of the Area Drug, Therapeutics Committee, Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al. Lothian Joint Formulary. Edinburgh: Stevenson House; Mar 2010.
10. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British national formulary 60 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2010 [updated 2010; cited 2010 Oct 31]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
11. Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia; Nov 2010.
12. The Cochrane Collaboration. Cochrane review [online]. The Cochrane Collaboration; 2010 [updated 2010; cited 2010 Oct 30]; Available from: <http://www.cochrane.org>.

13. National Institute for Health and Clinical Excellence. National Institute for Health and Clinical Excellence [online]. 2010 [updated 2010; cited 2010 Oct 30]; Available from: <http://www.nice.org.uk/>.
14. BMJ Publishing Group. BMJ clinical evidence [online]. BMJ Publishing Group; 2010 [updated 2010; cited 2010 Oct 31]; Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com>.
15. World Health Organization. WHO model formulary 2008. Stuart MC, Kouimtzi M, Hill SR, editors. Geneva: WHO Press; 2008.
16. General Register Office for Scotland. Scotland's Population Rising Despite Financial Climate [online]. 2010 [updated 2010 Aug 6; cited 2010 Nov 1]; Available from: <http://www.gro-scotland.gov.uk/press/news2010/annual-review-09.html>.
17. สำนักทะเบียนกลาง กรมการปกครอง. จำนวนราษฎรทั่วราชอาณาจักร แยกเป็นกรุงเทพมหานคร และจังหวัดต่าง ๆ ตามหลักฐานการทะเบียนราษฎร ณ วันที่ 31 ธันวาคม 2551 [online]. 2009 [updated 2009 Jan 28; cited 2010 Nov 1]; Available from: http://www.dopa.go.th/stat/y_stat.html.
18. Regional Drug and Therapeutics Centre. Cost comparison charts. Newcastle: Regional Drug and Therapeutics Centre; Jul 2010.
19. Regional Drug and Therapeutics Centre. Ivabradine. New Drug Evaluation. 2006;76.
20. Fraker TD, Fihn SD, Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, et al. 2007 Chronic Angina Focused Update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to Develop the Focused Update of the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. *Circulation*. 2007;116:2762-72.
21. Fox K, Garcia MAA, Diego Ardissino P, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:1341-81.
22. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines: Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119:1977-2016.
23. Vahanian A, Camm J, Caterina RD, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29:2388-442.