

Az ivabradin hozzáadása a β -blokkoló kezeléshez javítja a szívelégtelen betegek terhelhetőségét

Forrás: Bagriy AE, Shuckina EV, Samoilova OV et al. Addition of Ivabradine to β -Blocker Improves Exercise Capacity in Systolic Heart Failure Patients in a Prospective, Open-Label Study. Adv Ther DOI 10.1007/s12325-015-0185-5

Az ivabradin hozzáadása a carvedilolhoz javítja a betegek terhelhetőségét és a β -blokkoló feltitrálhatóságát krónikus szisztolés szívelégtelenségben szenvedő betegek esetén.

A β -blokkoló kezelés, tolerálhatósági problémák miatti néhezkes feltitrálhatósága megnehezíti a krónikus szívelégtelenség (SZE) megfelelő kezelését. **A β -blokkolók feltitrálása hosszú időt vehet igénybe, ami több orvos-beteg találkozást tesz szükségessé, emiatt a betegek jelentős része szuboptimális dózisban szedi a β -blokkolót, egyes európai felmérések szerint a carvedilolt szedő betegek mindössze 37%-ánál, a bisoprololt, vagy metoprololt szedő betegek mindössze 21%-ánál sikerül a céldózisra titrálni a szert.**

A β -blokkolók egyik kedvező terápiás hatása a nyugalmi szívfrekvencia (SZF) csökkentése, ennek ellenére az SZF optimális kontrollja számos SZE beteg esetén nem valósul meg. Ennek azért van jelentősége, mert az emelkedett SZF egy ismert kardiovaszkuláris (CV) kockázati tényező krónikus SZE-ben, és a csökkentése bizonyítottan előnyös prognosztikai hatásokkal jár.

Az ivabradin szelektíven gátolja a pacemaker (If) áramot a sinuscsomó sejtjeiben, ezáltal kizárólag az SZF-et csökkenti, hemodinamikai hatások nélkül, és bizonyítottan csökkenti a major CV események kockázatát krónikus szisztolés SZE-ben, amint azt a SHIFT-vizsgálat jól ismert eredményei igazolták. A szerzők egy prospektív, nyílt, egycentrumos vizsgálatot végeztek az ivabradinnak a terhelhetőségre, hemodinamikai paraméterekre, és balkalmra-funkcióra gyakorolt hatásának a felmérésére, olyan, sinusritmusban levő, krónikus, stabil, szisztolés SZE-ben szenvedő betegek esetén, akik carvedilol alapkezelést kaptak. A carvedilol mellett a betegek 88%-a ACE-gátlót, 86%-a diuretikumot, 91%-a TAG-gátlót, és 90%-a statint kapott. Az ivabradin és a carvedilol

adagját 2 hetente emelték, maximum 2x25 mg-ig a carvedilol, és 2x7,5 mg-ig az ivabradin esetén. **A carvedilol feltitrálása ivabradinnal kombinációban 1,9 \pm 0,4 hónapig, önmagában 2,8 \pm 0,6 hónapig tartott (p<0,05). A carvedilolt ivabradinnal kombinációban kapó betegek esetén a β -blokkolót magasabb dózisokra sikerült feltitrálni (átlagosan 37,8 vs. 30,9 mg; p=0,049), és a betegek 70%-ánál sikerült elérni a carvedilol céldózisának legalább 50%-át. Az ivabradin csoportban az 5 hónapos kezelés után a betegek nyugalmi szívfrekvenciája alacsonyabb volt (61,6 \pm 3,1 vs. 70,2 \pm 4,4 ütés/perc; p<0,05). Az ivabradin hozzáadásával a carvedilol terápiához javult a 6 perces járateszt eredménye, és a bal kamrai ejekciós frakció (BKEF) a carvedilol terápiához képest (mindkét esetben p<0,05). A carvedilol/ivabradin csoportban a betegek NYHA stádiuma szignifikánsan magasabb arányban javult legalább egy osztállyal, mint a carvedilol csoportban (58% vs. 36%; p<0,05). A betegek a kezelést jól tolerálták.**

Az ivabradin hozzáadása tehát, nem sokkal a carvedilol terápia elindítása után szignifikánsan csökkentette a nyugalmi SZF-et, javította a BKEF-et, és a terhelhetőséget sinusritmusban levő, stabil, krónikus szisztolés SZE-ben szenvedő betegek esetén. Ezek az eredmények összhangban vannak egy másik friss, nyílt, multicentrikus vizsgálat eredményeivel, amelyben az ivabradin, 4 hónapos kezelés során szintén hatékonyan csökkentette a nyugalmi SZF-et, és javította a tüneteket SZE-ben szenvedő betegek esetén. Jelen vizsgálatban az ivabradin bevezetése megkönnyítette a β -blokkoló feltitrálását, és az ivabradin/carvedilol csoportban szignifikánsan több betegnél lehetett elérni a β -blokkoló céldózisának legalább az 50%-át. Mivel az ivabradin kizárólag az SZF-et csökkenti, nincs negatív inotrop hatása, nem vezet hipotenzióhoz, ugyanakkor javítja a szisztémás hemodinamikát és a betegek terhelhetőségét. Klinikailag ez a vérterefogat emelkedését jelenti, a perctérfogat megőrzése mellett, ami a terhelhetőség, és az életminőség javulásához

vezet, krónikus SZE-ben szenvedő betegek esetén. Ezzel összhangban, a vizsgálatban azoknak a betegeknek, akik az ivabradin csoportban voltak, annak ellenére, hogy átlagosan magasabb dózisban kapták a carvedilolt, a szisztolés vérnyomása szignifikánsan magasabb volt, mint a csak carvedilolt kapó betegeké (123,5 vs. 116,4 Hgmm; $p < 0,05$). Ez egy fontos előny, mivel az alacsony szisztolés vérnyomás gyakran jelent akadályt a β -blokkolók feltitrálása előtt, ugyanakkor a halálozás (össz-, CV-, SZE miatti), valamint a hospitalizáció magasabb kockázatával társul.

Az ivabradin/ β -blokkoló kombináció jobb hatékonysága, β -blokkolóval összehasonlítva, kórélettani szempontból a két szer eltérő hatásmechanizmusával is magyarázható. A β -blokkolóval ellentétben az ivabradin nem rendelkezik negatív inotrop és lusitrop hatással, anélkül csökkenti az SZF-et, hogy befolyásolná a perctérfogatot, vagy a vérnyomást. Emiatt nem rendelkezik a β -blokkolók alkalmazását korlátozó hatásokkal. Egy vizsgálatban, amelyben előrehaladott SZE-ben szenvedő betegek vettek részt, az intravénásan alkalmazott ivabradin úgy csökkentette az SZF-et, hogy megőrizte a perctérfogatot, a verőtérfogat emelkedésének köszönhetően. Ezek az adatok összhangban vannak a SHIFT-vizsgálat egy friss elemzésével, amely szerint úgy tűnik, hogy a kamra-arteria kölcsönhatás, az SZF csökkenésnek köszönhető javulása emeli a verőtérfogatot, javítja a szív működés hatékonyságát, így megőrzi a perctérfogatot ivabradint szedő betegeknél. Tehát, az ivabradinnal történő SZF csökkentés nem társul azokkal a kedvezőtlen hatásokkal, amelyek a β -blokkoló kezelés kezdetén megnehezítik a szer feltitrálását, és a céldózisok elérését. Globálisan, az ivabradin és a β -blokkolók hatásmechanizmusában megfigyelhető különbségnek két hatása lehet: javítja a betegek teljesítőképességét a napi tevékenység során, és segíti a β -blokkoló feltitrálását.

Valamennyi jelenlegi regiszter konzisztens módon a β -blokkolók aluldozírozottságáról számol be SZE betegek esetén. Úgy gondolják, hogy ebben szerepe lehet a mellékhatásoknak, a betegek félelmeinek, a társbetegségeknek. A jelenséget még klinikai vizsgálati körülmények között is megfigyelték, szelektált, a β -blokkoló kezelést toleráló, azzal szemben ellenjavallattal nem rendelkező betegek esetén is. Egy friss német metaanalízisben, amelyben a krónikus szisztolés SZE-vel rendelkező betegek adatait elemezték azt találták, hogy a nyugalmi SZF-et számos betegnél nem tudják kontrollálni, a β -blokkolók feltitrálása ellenére sem (a nyugalmi SZF átlagos értéke 73 ütés/perc volt, és a betegek 42%-ának a nyugalmi SZF-je 75 ütés/perc felett volt. Érdekes módon, az emelkedett nyugalmi SZF előfordulása független volt a β -blokkolók elért dózisától. Ugyanakkor, számos adat támasztja alá a célfrekvencia elérésének a szükségességét krónikus SZE-ben, és a nyugalmi SZF, mint a terápiaválasztást befolyásoló tényező, már részét képezi a BK szisztolés diszfunkcióval társuló krónikus SZE kezelési algoritmusának is. Egy SZE regiszter friss adatai szerint SZE betegek esetén az 5 éves eseménymentes túlélés, optimális β -blokkoló terápia ellenére rosszabb volt azoknál a betegeknél, akiknek a nyugalmi SZF-je 70 ütés/perc felett volt, ami alátámasztja az SZF szoros kontrolljának a szükségességét még optimálisan kezeltnek tartott betegek esetén is.

Összefoglalásként elmondható, hogy a carvedilolhoz hozzáadott ivabradin csökkenti a nyugalmi szívfrekvenciát, és javítja a krónikus szisztolés szívelégtelenségben szenvedő betegek terhelhetőségét, ugyanakkor az ivabradint szedő betegeknél a carvedilolt magasabb dózissal, és gyorsabban lehetett feltitrálni, mint azoknál a betegeknél, akik nem kaptak ivabradin kezelést. Az eredmények alátámasztják egy prospektív, kettős vak vizsgálat végzésének az ésszerűségét ebben a témában.