

Az ivabradin és a β -blokkolók kombinációjának hatása: fókusz a SHIFT-vizsgálat carvedilolt szedő betegein

Forrás: Bocchi EA, Böhm M, Borer JS, Ford I, Komajda M, Swedberg K, Tavazzi L; SHIFT investigators. Effect of Combining Ivabradine and β -Blockers: Focus on the Use of Carvedilol in the SHIFT Population. *Cardiology*. 2015;131(4):218–24. doi: 10.1159/000380812. Epub 2015 May 12

A SHIFT-vizsgálatban az ivabradin, bármelyik β -blokkolóval kombinációban javította a szisztolés szív-érelgtelenségben szenvedő betegek kardiovaszkuláris kimenetelét. Ez különösen igaz volt a leggyakrabban felírt β -blokkoló, a carvedilol esetében.

A szívelgtelenség (SZE) kezelése az utóbbi évtizedekben rengeteget fejlődött. A RAAS-gátlók, és a β -blokkolók nagyon fontos előrelépést jelentettek a gyógyszeres kezelésben, és napjainkban széles körben alkalmazzák őket az SZE kezelésében. Ennek ellenére az SZE betegek prognózisa továbbra is rossz, az átlagos túlélés a betegség diagnosztától 4,2 év, ami nem javult az utóbbi években sem. Szükség van tehát új, a prognózist javító kezelésekre SZE-ben, és az ivabradin egy lehetséges jelölt, amely változásokat hozhat a szisztolés SZE kezelésében. **A SHIFT-vizsgálat 2010-ben közölt eredményei igazolták, hogy a neurohormonális blokkádoz adott ivabradin javítja a mortalitást, és a morbiditást sinusritmusban levő, 70 ütés/perc feletti nyugalmi szívfrekvenciával (SZF) rendelkező, szisztolés SZE-ben szenvedő betegek esetén.** A vizsgálat eredményeinek köszönhetően az ivabradin bekerült a szisztolés SZE kezelésének a fegyvertárába, és annak egyre fontosabb elemévé válik, amit az SZE kezelésének nemzetközi irányelvei is megerősítenek. A SHIFT-vizsgálat betegeinek túlnyomó többsége (89%) β -blokkoló háttérkezelésben részesült. A vizsgálatok korábban már kielemezték a β -blokkolók dózisának a hatását a kimeneteli végpontokra, és azt találták, hogy az elért SZF csökkentés, és nem a β -blokkolók dózisa az, ami elsősorban meghatározta a betegek kimenetelét. A mostani elemzésben a szerzők a különböző β -blokkolók és az ivabradin kombinációjának a hatását mérték fel, különösen fókuszálva a leggyakrabban felírt β -blokkolóra, a carvedilolra. Ennek

érdekében a SHIFT populáció ITT analízisét végezték, amely során az egyes kimeneteli végpontokat a szedett β -blokkoló alapján meghatározott csoportokban elemezték. Az adatok elérhetőek voltak **2596 carvedilolt**, 1423 bisoprololt, 1424 metoprololt, és 197 nebivololt szedő beteg esetén. A kezelés átlagos időtartama 19 hónap volt. Az ivabradin hatásában a primer összetett végpontra (CV halálozás vagy rosszabbodó SZE miatti hospitalizáció) nem volt különbség a mellette szedett β -blokkoló függvényében (HR 0,75–0,89 kölcsönhatás $p=0,86$). **A carvedilol és ivabradin kombinációját szedő betegeknél alacsonyabb volt a primer összetett végpont (HR 0,80; 95% CI: 0,68–0,94), rosszabbodó SZE miatti hospitalizáció (HR 0,73; 95% CI: 0,61–0,88), és a CV okok miatti hospitalizáció (HR 0,80; 95% CI: 0,69–0,92), mint a carvedilol/placebocsoportban.** A carvedilol dózisának nem volt kimutatható hatása. A carvedilol és ivabradin kombináció biztonságosnak bizonyult.

Az elemzés eredményei azt mutatták, hogy az ivabradin és egy β -blokkoló kombinációja a CV kimenetel javulásával társul szisztolés szívelgtelenségben, attól függetlenül, hogy melyik β -blokkolót írják fel együtt az ivabradinnal. Ezek az eredmények összhangban vannak egy, a SHIFT populáción végzett másik elemzés eredményeivel, amelyek szerint **a kezelésnek a betegek kimenetelére gyakorolt hatása elsősorban az ivabradin és β -blokkoló kombinációjával elért SZF csökkentés mértékétől függ, és nem a β -blokkolók alkalmazott dózisától.** A jelen elemzés egy lépést tesz előre, és az egyes β -blokkolók, elsősorban a carvedilol hatását méri fel, amely a leggyakrabban alkalmazott β -blokkoló volt a SHIFT-vizsgálatban. A carvedilol ugyancsak a legszélesebb körben alkalmazott β -blokkoló volt egy európai regiszterben is, amely közel 9000, szisztolés SZE-ben szenvedő beteg adatait tartalmazta, és amelyben a betegek 57%-a carvedilolt szedett. A carvedilol hasonló szintű alkalmazását jelezték az USA-ból

egy, megközelítőleg 6000 SZE beteget tartalmazó regiszterben, valamint a 12 európai ország részvételével zajlott ESC-HF Pilot Survey során, amelyben a betegek 43%-a kapott carvedilolt. Jelen elemzésben a carvedilol és ivabradin kombinációja az átlagosan 19 hónapos kezelés során csökkentette a CV kimeneteli végpontok (a CV halálozás és a rosszabbodó SZE miatti hospitalizáció összetettje, rosszabbodó SZE miatti hospitalizáció, CV okok miatti hospitalizáció, és bármely okból történő hospitalizáció) kockázatát a carvedilol és placebo kombinációjával összehasonlítva.

Minden terápiás előrelépés ellenére az SZE betegek mortalitása és morbiditása továbbra is elfogadhatatlanul magas, ezért szükség van új, hatékony preventív kezelések bevezetésére. A nyugalmi SZF ma már egy elismert független CV rizikótényező, és terápiás célpont SZE-ben, és a csökkentése a rizikófaktorok kezelésének szerves részévé vált a krónikus szisztolés SZE terápiájában. Az SZF csökkentése közös az ivabradin és a β -blokkolók hatásmechanizmusában, azonban a β -blokkolók más, alkalmasint kedvezőtlen CV hatásokkal is rendelkeznek, mint a myocardium kontraktilis funkciójának a csökkentése, és a hemodinamikai paraméterekre gyakorolt káros hatás. Ugyánakkor az ivabradin kizárólag az SZF-et csökkenti, más kardiális paraméterekre nincs hatással. Továbbá, a regiszteradatok azt sugallják, hogy az SZF az SZE betegek jelentős részénél nem kontrollált, az esetleges β -blokkoló kezelés ellenére sem. **Egy nagy, prospektív európai vizsgálatban, amelyben 7401, szisztolés SZE-ben szenvedő beteg vett részt, ezek 56%-ának a nyugalmi szívfrekvenciája 70 ütés/perc felett volt, annak ellenére, hogy 89%-uk β -blokkolót szedett. Ennek az lehet az oka, hogy tolerálhatósági problémák miatt a betegek egy részénél nehézségekbe ütközik a β -blokkolók dózisának a feltitrálása, míg más betegek nem reagálnak megfelelően a β -blokkoló kezelésre, a β -receptor polimorfizmus miatt.** Ez azt hozza magával, hogy ezeknél a betegeknél más szívfrekvencia-csökkentő stratégiákra van szükség, és arra is magyarázatot adhat, miért csökkentette tovább az ivabradin az SZE-

hez társuló kockázatot, amikor hozzáadták az evidenciákon alapuló, β -blokkolót is tartalmazó alapkezeléshez. A SHIFT-vizsgálat itt bemutatott eredményei azt igazolják, hogy az ivabradin hozzáadása egy β -blokkolóhoz biztonságos és hatékony krónikus szisztolés szívelégtelenségben szenvedő betegek esetén. **Sőt, az ivabradint szedő betegeknél nem kellett csökkenteni a carvedilol dózisát a vizsgálat során, ami azt sugallja, hogy az ivabradin bevezetése nem befolyásolja a carvedilol alkalmazását, ami megerősíti ennek a kombinációnak a biztonságosságát, és tolerálhatóságát.**

A vizsgálatnak van egy sor klinikai implikációja is. Először is, a β -blokkolókat széles körben alkalmazzák az SZE betegek terápiájában, annak a sarokkővé képezik a RAAS-gátlókkal együtt. A vizsgálat eredményei viszont azt mutatták, hogy a β -blokkolók dozírozása SZE-ben stabil, mivel a carvedilolt szedő betegek 82%-ánál a szer dózisa nem változtattak a vizsgálat során. Másfelől számos beteg nyugalmi SZF-je nem volt optimálisan kontrollálva, a β -blokkoló terápia ellenére sem. Mivel az ivabradin bevezetése szignifikáns előnyökkel jár, ezt meg kell fontolni minden, sinusritmusban levő, krónikus szisztolés SZE-ben szenvedő beteg esetén, akinek a nyugalmi SZF-je 70 ütés/perc felett van, a β -blokkoló kezelés ellenére, amint azt az SZE kezelésének legújabb irányelvei is javasolják. Az elemzés azt is sugallja, hogy a kombinációs kezelések könnyebben alkalmazhatók SZE-ben, különösen a carvedilol és az ivabradin kombinációja. A kombinált kezelés egyik fő előnye krónikus körülmények között a compliance javulása, ami javítja a kezelés hatékonyságát.

Összefoglalva elmondható, hogy a vizsgálat eredményei azt sugallják, hogy egy β -blokkoló és az ivabradin kombinációja a CV kimeneteli végpontok javulásával társul, függetlenül az alkalmazott β -blokkolótól. A carvedilollal kezelt betegek esetén, amely a leggyakrabban alkalmazott β -blokkoló volt a vizsgálatban a az ivabradin bevezetése a terápiába javította a CV kimenetelt, és biztonságos volt krónikus szisztolés SZE-ben szenvedő, sinusritmusban levő, 70 ütés/perc feletti nyugalmi szívfrekvenciával rendelkező betegek esetén.