

## A carvedilol, ivabradin, és a kombinációjuk hatása a szívelégtelen betegek terhelhetőségére: a CARVIVA HF-vizsgálat

Forrás: M. Volterrani et al. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). International Journal of Cardiology 151 (2011) 218–224

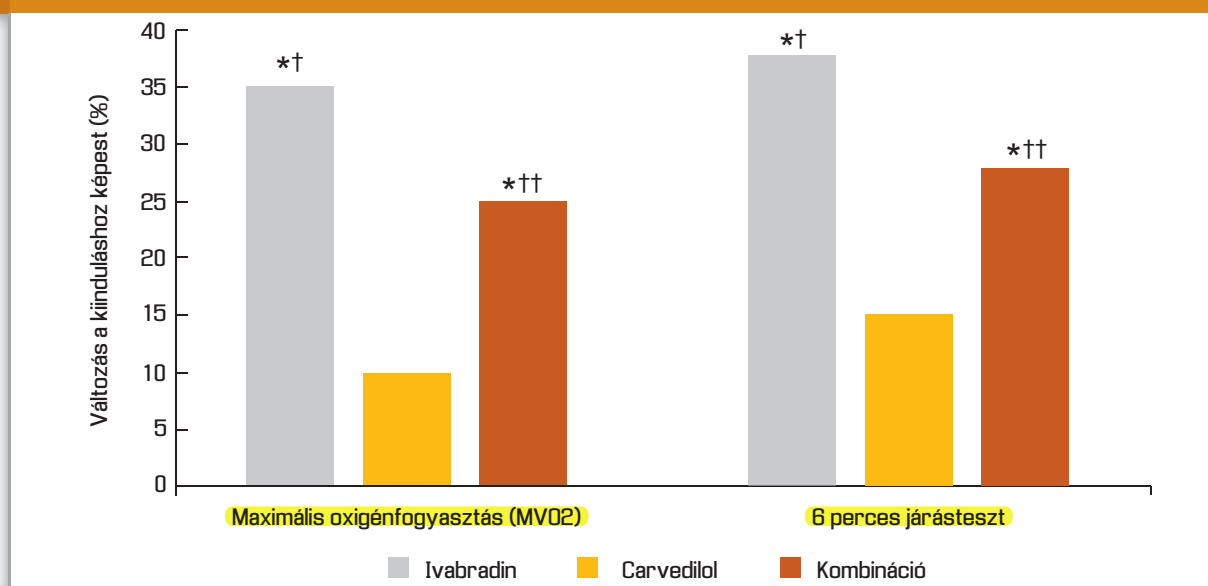
*ACARVIVA HF-vizsgálat eredményei szerint az ivabradin, monoterápiában, vagy carvedilollal kombinációban hatékonyabban javítja a szívelégtelen betegek terhelhetőségét és életminőségét, mint a carvedilol monoterápia.*

A szívelégtelenség (SZE) jelentős terhelést jelent az egészségügyi ellátórendszernek minden országban a betegek szignifikáns funkcionális károsodása, és romló életminősége miatt. **Annak ellenére, hogy a  $\beta$ -blokkoló kezelés javítja a betegek prognózisát, a klinikai gyakorlatban ezek a szerek alulalkalmazottak, és viszonylag ritkán szedik a betegek abban a dózisban, amely bizonyítottan csökkenti a végponti események kockázatát. Továbbá, a  $\beta$ -blokkolók kedvező hatása a kemény végpontokra nem tükröződik a terhelhetőség, valamint az életminőség javulásában.** Jól ismert, hogy SZE-ben gyakran magas a nyugalmi szívfrekvencia

(SZF), ami a végponti események emelkedett kockázatával társul. Ebben a kontextusban a  $\beta$ -blokkolók prognózist javító hatása az SZF csökkentő hatásukkal áll összefüggésben. A nyugalmi SZF csökkentése az If-gátló ivabradinnal javítja az eseménymentes túlélést SZE-ben, mind monoterápiában, mind  $\beta$ -blokkolókkal kombinációban. Továbbá, azt is vizsgálati eredmények igazolták, hogy stabil ISZB-ben az ivabradin és a  $\beta$ -blokkolók kombinációja hatékonyabban javítja a betegek terhelhetőségét, mint a  $\beta$ -blokkolók önmagukban. A szerzők egy nyílt, randomizált, vak vizsgálatot végeztek a carvedilollal, ivabradinnal, és a két szer kombinációjával elért SZF csökkentésnek a terhelhetőségre gyakorolt hatásának a felmérésére, ACE-gátló maximális dózissal szedő SZE betegek esetén.

A run-in periódust követően a betegeket 3 csoportba randomizálták. Az első csoportban a betegek napi 2x25 mg maximális dózissal feltitrált carvedilolt, a második csoportban

1. ÁBRA: Az ivabradin, carvedilol, és a kombinációjuk hatása a terhelhetőségre (csúcs-oxigén-fogyasztás [MV02], és 6 perces járateszt)



napi 2x7,5 mg maximális dózissal feltrált ivabradint, a harmadik csoportban 2x12,5/5 mg maximális dózissal feltrált carvedilol/ivabradin kezelést kaptak. A vizsgálati gyógyszer maximális dózissal több beteg érte el az ivabradin csoportban, mint a carvedilol, vagy a carvedilol/ivabradin csoportban ( $p < 0,01$  ivabradin vs. carvedilol). A nyugalmi SZF mindhárom csoportban csökkent, de a legnagyobb mértékben a kombinált terápiát kapó karon. A 6 perces járási távolság, és a terhelés ideje az MVO<sub>2</sub> teszt során szignifikánsan javult az ivabradin, és a kombinációs csoportban ( $p < 0,01$  a kiindulási értékhez képest mindkét csoportban), akárcsak a csúcs VO<sub>2</sub> és VAT ( $p < 0,01$  az ivabradin, és  $p < 0,03$  a kombinációs csoportban vs. carvedilol) (1. ábra).

A carvedilol csoportban ezen paraméterek esetén nem észleltek szignifikáns változást. **A betegek NYHA osztályozás szerinti súlyossága szignifikánsan jobban javult az ivabradin, és a kombinációs csoportban, összehasonlítva carvedilollal. Az ivabradin, vagy kombinációs kezelést kapó betegeknek szignifikánsan javult az életminősége (ivabradin:  $p < 0,01$ ; kombináció:  $p < 0,02$  vs. kiindulási állapot). A carvedilol csoportban a betegek életminősége nem változott.**

A vizsgálat eredményei igazolták, hogy az ivabradin, monoterápiában, vagy carvedilollal kombinációban hatékonyabban javítja a terhelhetőséget, és az életminőséget ACE-gátló ajánlott dózissal kapó SZE betegek esetén. **A vizsgálat azt is igazolta, hogy az ivabradin alapú terápián levő betegek esetén nagyobb valószínűséggel lehet elérni a szerek céldózisát, mint a csak carvedilolt kapó betegeknél.**

Jól ismert, hogy az emelkedett nyugalmi SZF magasabb ösztörtalálással, és a kardiovaszkuláris (CV) események magasabb kockázatával társul mind koronáriabetegségben szenvedő, mind SZE betegek esetén. Bár úgy vélik, hogy az emelkedett kockázat a 70 ütés/perc feletti nyugalmi SZF-fel társul, mind populációs, mind intervenciós vizsgálatok eredményei azt sugallják, hogy a szívfrekvenciát egy folyamatos változónak kell tekinteni, és a célfrekvencia fontos az SZF-csökkentő szerekkel végzett kezelés előnyös hatásainak a meghatározásában. A SHIFT-vizsgálat eredményei szerint például, az ivabradin azoknál a betegeknél eredményezte a legjobb eseménymentes túlélést, akiknek a nyugalmi szívfrekvenciája a kezelés hatására 60 ütés/perc alá csökkent. Korábbi metaanalízisek is azt sugallták, hogy a  $\beta$ -blokkolók hosszú távú kedvező hatása is azokban a vizsgálatokban volt a legnagyobb, ahol nagyobb mértékű SZF csökkenést értek el. A jelenlegi álláspont szerint, specifikus irányelvek hiányában **a szakértők által általánosan elfogadott vélemény, hogy ISZB, vagy SZE esetén a nyugalmi szívfrekvencia célértéke 55-60 ütés/perc.**

Az SZF csökkentésének fontossága ISZB-ben akkor vált nyilvánvalóvá, amikor a  $\beta$ -blokkolókat és a nem dihidropiridin Ca-antagonistákat összehasonlító vizsgálatokban azt találták, hogy a célfrekvencia elérése a terhelés okozta myocardium ischaemia csökkenésével társult. Korábban az emelkedett nyugalmi szívfrekvenciát kompenzatorikus mechanizmusnak tartották SZE-ben. Mindazonáltal, miután bebizonyosodott, hogy az emelkedett SZF magasabb eseményrátaival társul, a terápiás stratégiákba bekerült az SZF csökkentése  $\beta$ -blokkolókkal. Másfelől, a  $\beta$ -blokkolókat gyakran szuboptimális dózisban alkalmazzák SZE-ben, a vérnyomás-csökkentő hatásuk, és az SZE betegek hemodinamikai instabilitása miatt. Továbbá, a prognosztikailag előnyös hatásuk miatt a  $\beta$ -blokkolókat gyakran azelőtt bevezetik a terápiába, mielőtt az ACE-gátlókat megfelelően feltrálták volna. Ugyanakkor a CIBIS III vizsgálat kimutatta, hogy a  $\beta$ -blokkoló bevezetése az ACE-gátlás optimalizálása előtt az SZE miatti hospitalizáció kockázatának az emelkedésével társul. Ezért szükség van olyan terápiás stratégiák bevezetésére, amelyekkel optimalizálható mind az ACE-gátlás, mind az SZF csökkentése. Ez a vizsgálat éppen ezt célozza meg, és igazolja, hogy  $\beta$ -blokkad nélküli ACE-gátló kezelést kapó, vagy  $\beta$ -blokkoló kezelés mellett nem megfelelő ACE-gátlásban részesülő betegek esetén az ivabradin, önmagában, vagy carvedilollal kombinációban jobban javítja a betegek terhelhetőségét, és életminőségét, mint önmagában a carvedilol. A  $\beta$ -blokkoló kezelés leállításával kapcsolatos aggályokat illetően SZE betegek esetén, ebben a vizsgálatban csak arra az időre függesztették fel a  $\beta$ -blokkoló kezelést, amíg az ACE-gátló kezelést optimalizálták. Ismert, hogy az ACE-gátlók modulálják a szimpatikus tónust, és valóban, a szerzők azt találták, hogy a  $\beta$ -blokkoló kezelés leépítése, és az ACE gátló kezelés feltráltása nem járt az SZF szignifikáns emelkedésével, a terhelhetőség vagy az SZE romlásával, ami azt sugallja, hogy ez a terápiás stratégia biztonságosan alkalmazható stabil SZE betegek esetén.

A vizsgálat eredményei összhangban vannak azokkal a korábbi megfigyelésekkel, amelyek szerint a  $\beta$ -blokkolók nem javítják a SZE betegek terhelhetőségét. Amint arról *Olsson és munkatársai* beszámoltak, 20  $\beta$ -blokkolóval végzett összehasonlító vizsgálatból mindössze 3 esetén javult a 6 perces járásteszt eredménye.

Ez az első vizsgálat, amelyben az ivabradin, és egy  $\beta$ -blokkoló hatékonyságát hasonlítják össze a terhelhetőségre, és az életminőségre. Az eredmények arra is utalhatnak, hogy **az ivabradin kedvezőbb hatása a terhelhetőségre nemcsak az SZF csökkentésének tulajdonítható, hanem az ivabradinnak a vázizomzat teljesítményére gyakorolt,**

carvedilolétől eltérő hatásának is. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a  $\beta$ -blokkolók károsítják a terhelés alatt fellépő, alfa-adrenerg hatás által mediált dilatációt. Ezzel szemben az ivabradin megőrzi a terhelésre jelentkező vasodilatációt, és javítja a véráramlást. Az ivabradin és a carvedilol eltérő hatása a terhelhetőségre tehát valószínűsíthetően az izomzat jobb vérellátásának köszönhető ivabradin mellett. Ezek az adatok összhangban vannak egy friss beszámoló eredményeivel, amelyben az ivabradin és bisoprolol kombinációja koronáriabetegség esetén hatékonyabban javítja a terhelhetőséget, mint a bisoprolol dózisának a megkétszerezése.

Az életminőség egy fontos kimeneteli végpont olyan rokantságot okozó krónikus betegségek esetén, mint a szív-elégtelenség. Az életminőség javulása ivabradin kezelés mellett, összehasonlítva a carvedilollal valószínűsíthetően a terhelhetőség javulásának, a  $\beta$ -blokkoló kezelés okozta

asthenia csökkenésének, valamint a  $\beta$ -blokkolóknak a hantagatra gyakorolt ismertén negatív hatásának a csökkentésének köszönhető.

Ez az első vizsgálat, amelyben olyan kezelési stratégiákat hasonlítanak össze, amelyek hatékonyan javítják a túlélést SZE betegek esetén. A beválasztási kritériumok szélesek voltak, ami azt jelenti, hogy az eredmények kiterjeszhetőek az átlagos SZE betegpopulációra. A szerzők véleménye szerint az ivabradin és  $\beta$ -blokkoló kombinációja alkalmazható azoknál a betegeknél, akik a két szert monoterápiában tolerálják, azoknál a betegeknél, akik az ACE-gátló kezelés optimalizálása után nem tolerálják az optimális dóziszú  $\beta$ -blokkoló kezelést, vagy az ellenjavallt.

Összefoglalva, ez a vizsgálat igazolja, hogy az ivabradin, önmagában, vagy carvedilollal kombinációban hatékonyan javítja a terhelhetőséget és az életminőséget optimalizált dóziszú ACE-gátló kezelést kapó SZE betegek esetén.