

Az ivabradin hatékonysága különböző stabil anginás populációkban

Az ivabradin hatékonysága randomizált klinikai vizsgálatok során bizonyítást nyert a stabil anginás betegek különböző alcsoportjaiban. Ebben a vizsgálatban a szerzők a szer hatékonyságát az obszervációs vizsgálatok betegcsoportjaiban vizsgálták, amelyek gyakran különböznek a randomizált vizsgálatok betegeitől. A több mint 8500 beteg adatai alapján az ivabradin szignifikánsan, 87%-al csökkentette az anginás rohamok frekvenciáját, és az akut hatású nitrátok felhasználását. Az ivabradin hatékonysága valamennyi vizsgált betegcsoport esetén megfigyelhető volt, az anginás paraméterek 82-90%-os csökkenésével. A klinikai állapot (CCS státusz), valamint az életminőség szintén javult. Az ivabradin tolerálhatósága valamennyi alcsoportban jó volt. Összefoglalva elmondható, hogy az ivabradin hatékony és biztonságos antianginás szer a stabil anginás betegek valamennyi, a klinikai gyakorlatban látott alcsoportjában, életkortól, társbetegségektől, és a β -blokkoló használatától függetlenül.

Anem kontrollált nyugalmi szívfrekvencia kiválthatja, vagy fokozhatja az anginás tüneteket, mivel emeli a myocardium oxigénigényét, ugyanakkor a diasztolés idő lerövidítésével csökkenti az oxigénkínálatot. Ezért a szívfrekvencia csökkentése javíthatja az oxigénkínálat és -igény egyensúlyát, megelőzheti az anginás tünetek kialakulását. Részben ezzel a mechanizmussal hatnak a β -blokkolók, amelyek azonban a szívfrekvencia csökkentése mellett negatívan befolyásolják a kardiális funkciót is. Az ivabradin, amely a pacemaker If áramot gátolja, szelektív módon csökkenti a nyugalmi szívfrekvenciát, és a β -blokkolókkal szemben nem befolyásolja a myocardium kontraktilis, vagy relaxációs funkcióját.

A szívfrekvencia csökkentésével az ivabradin stabil anginás betegek esetén növeli a myocardium diasztolés perfúziós idejét, javítja a koronária flow-rezervet, az endothel funkciót, valamint a kollaterális koronária keringést. Az ivabradin anti-ischaemiás hatékonyságát egy sor randomizált, kontrollós vizsgálatban (RCT) igazolták, mind önmagában, mind β -blokkolókkal kombinációban, a stabil anginás betegek számos szubpopulációjában. Mindazonáltal a mindennapi gyakorlatban kezelt betegek sokszor különböznek azoktól, akiket egy RCT-be beválasztanak. Ugyanakkor az ivabradin hatékonyságát igazolták a napi klinikai gyakorlatban is, egy sor obszervációs vizsgálat során, de az még megválaszolatlan kérdés, hogy ez a széleskörű anginás populációban észlelt hatékonyság jelen van-e az anginás betegek specifikus populációiban is. A szerzők ebben a közleményben erre a kérdésre keresték a választ. Ennek érdekében összesítették három obszervációs vizsgálat, az ADDITIONS (Practical Daily Efficacy and Safety of Procoralan® in Combination with Beta-Blockers), a REDUCTION (Reduction of Ischemic Events by Reduction of Heart Rate in the Treatment of Stable Angina with Ivabradine), és a RESPONSIVE (Evaluation of Effectiveness and Therapeutic Response to Ivabradine in Daily Practical Use for Chronic Stable Angina Patients) adatait, amellyel olyan méretű betegpopulációt kaptak, amely esetén már lehetséges volt az alcsoport-elemzések elvégzése.

Összesen 8555 beteg adatait elemezték, akiknek az átlagéletkora 65,4 év volt. A nők aránya 41%, a 75 évesnél idősebb betegeké 19% volt. A betegek fele (49%) korábban átesett PCI-n, 41%-uk myocardium infarctuson. A betegek túlnyomó többsége hypertóniás (91%), és dyslipidaemiás (80%) volt, és gyakori volt a diabétesz (46%), valamint az asthma/COPD (35%) előfordulása. A kiinduláskor a betegek átlagos nyugalmi szívfrekvenciája 83,3 ütés/perc, az anginás rohamok átlagos heti száma 2,1 volt.

Forrás:

Werdan K, Perings S, Köster R, Kelm M, Meinertz T, Stöckl G, Müller-Werdan U. Effectiveness of Ivabradine Treatment in Different Subpopulations with Stable Angina in Clinical Practice: A Pooled Analysis of Observational Studies. *Cardiology*. 2016;135(3):141-150. Epub 2016 Jun 23.

Antianginás kezelésként a betegek 40%-a kapott a kiinduláskor β -blokkolót, 19%-a Ca-antagonistát, és 18%-a tartós hatású nitrátot.

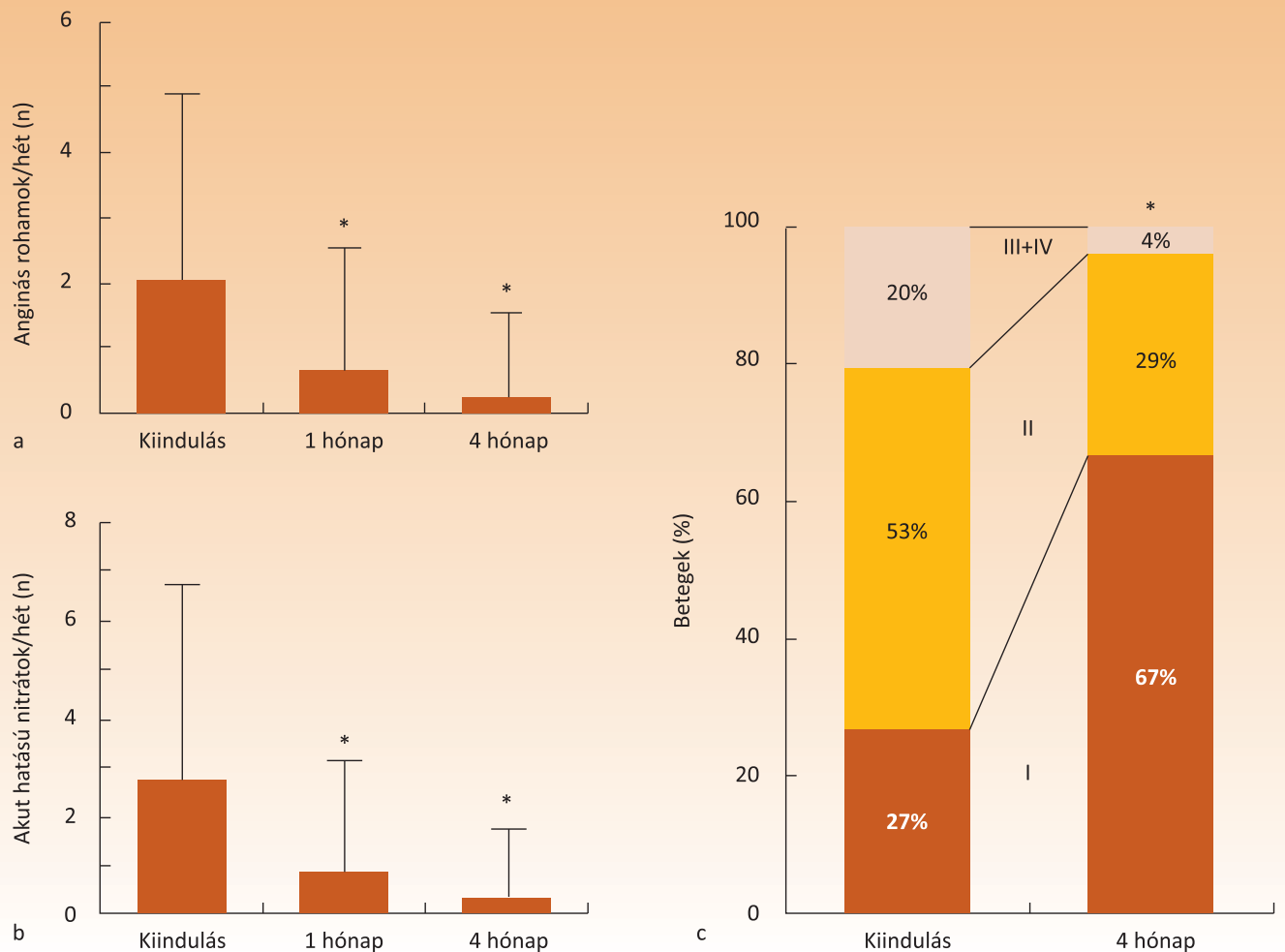
Az ivabradin a nyugalmi szívfrekvenciát $83,3 \pm 14,13$ ütés/percről 1 hónap után $72,7 \pm 10,48$ ütés/percre (12%-os relatív csökkenés), 4 hónap után $68,6 \pm 9,07$ ütés/percre (16%-os relatív csökkenés) csökkentette. A 4 hónapos kezelés alatt a betegek 85%-ánál csökkent a nyugalmi szívfrekvencia 70 ütés/perc alá, vagy több mint 10 ütés/perccel. A teljes populációban az ivabradin progresszív módon csökkentette az anginás rohamok heti számát $2,1 \pm 2,79$ -ről 1 hónap után $0,7 \pm 1,86$ -ra, 4 hónap után pedig $0,3 \pm 1,25$ -re. Hasonló mértékben csökkent az akut hatású nitrátfelhasználás is $2,8 \pm 3,95$ egység/hétről $1,0 \pm 2,12$, illetve $0,4 \pm 1,40$ egység/hétre. Az ivabradin szignifikánsan javította a betegek klinikai státusát is (1. ábra).

Az ivabradin antianginás hatékonysága hasonló volt azoknál a betegeknél is, akik a kiinduláskor β -blokkoló keze-

lésben részesültek. Ezeknél a betegeknél az anginás rohamok átlagos heti száma progresszíven csökkent a kiindulási $1,6 \pm 2,2$ -ről $0,5 \pm 1,2$ -re 1 hónap, és $0,3 \pm 0,91$ -re 4 hónap után, az akut hatású nitráthasználát pedig $2,2 \pm 3,26$ egység/hétről $0,7 \pm 1,43$, illetve $0,3 \pm 1,08$ egység/hétre. A betegek CCS beosztása is jelentősen javult, 4 hónap után a betegek 64%-a CCS I osztályba tartozott. Az ivabradin hatékonysága valamennyi vizsgált, a demográfiai jellemzők, kiindulási nyugalmi szívfrekvencia, az angina súlyossága, társbetegségek, háttérterápia alapján meghatározott betegcsoport esetén megfigyelhető volt, az anginás paraméterek 82-90%-os csökkenésével. Az ivabradin a betegek életminőségét is szignifikánsan javította valamennyi alcsoportban.

Az ivabradin kezelés jól tolerálható volt, a betegek mindössze 1,2%-ánál jelentkeztek mellékhatások, leggyakrabban hányinger (0,2%), szédülés (0,2%), szikralátás (0,2%), és bradycardia (0,1%).

1. ÁBRA: AZ IVABRADIN ANTIISCHAEMIÁS HATÉKONYSÁGA. A. AZ ANGINÁS ROHAMOK HETI SZÁMA. B. AZ AKUT HATÁSÚ NITRÁTHASZNÁLAT. C. A CCS OSZTÁLYOK ELOSZLÁSA



Ez az összesített elemzés azt mutatja, hogy az ivabradin konzisztens módon hatékony a mindennapi klinikai gyakorlatban előforduló stabil anginás betegek számos alcsoportjában. A randomizált klinikai vizsgálatok összesített eredményeivel összehasonlítva, ebben a vizsgálatban magasabb volt a betegek átlagéletkora (≥ 75 év 19% vs. 4%), a nők aránya (41% vs. 18%), a kiindulási nyugalmi szívfrekvencia (83,3 vs. 73,0 ütés/perc), a hypertonia (91% vs. 59%), a dyslipidaemia (80% vs. 53%), a diabétesz (46% vs. 19%), és az asthma/COPD (35% vs. 6%) előfordulása, ezért ezek az eredmények kiterjesztik az ivabradin hatékonyságának igazolását egy szélesebb betegpopulációra, mint amelyet az RCT-kben találunk. A vizsgált betegcsoportok közül az idősek különös figyelmet igényelnek, mivel egy növekvő, specifikus jellemzőkkel rendelkező betegpopulációt képviselnek.

Az idősek betegek gyakran alulreprezentáltak az RCT-k során, és esetükben a koronária betegség diagnózisa nehézkes lehet a gyakran atípusos panaszok miatt. Ugyanakkor a kezelésük kihívást jelent a gyakori társbetegségek, és a gyakrabban jelentkező gyógyszer mellékhatások miatt. Ebben a nehezen kezelhető betegpopulációban az ivabradin 84%-al csökkentette az anginás rohamok, és 82%-al az akut hatású nitrátok használatát, miközben szignifikánsan javította a betegek életminőségét, jó biztonságossági profil mellett.

A betegek közel fele (46%) diabéteszes volt. Friss kutatások igazolták, hogy a diabéteszes koronária betegek 82%-ának vannak anginás tünetei, az ajánlott kezelések alkalmazása ellenére. Az ivabradin ezeknél a betegeknél 86%-al csökkentette az anginás rohamok számát, és 85%-al az

akut hatású nitrátok felhasználását. A diabétesz okozta autonóm neuropátia gyakran okoz nyugalmi tachycardiát, ezért a diabéteszes koronária betegek jelentős hányada lehet alkalmas az ivabradin kezelésre, különösen ha figyelembe vesszük a hagyományos antianginás kezelések (β -blokkolók, Ca-antagonisták) kedvezőtlen hatását a cukoranyagcserére.

Ismert, hogy az AMI-n átesett betegek egyötöde anginás tünetekről számol be 1 évvel az esemény után, és az is, hogy a PCI-n átesett betegek kétötöde tünetes marad. Ebben a vizsgálatban a betegek 41%-ának szerepelt a kórelőzményében AMI, 49%-ának pedig PCI. Az ivabradin ebben a betegcsoportban az anginás rohamok számát 86%-al, az akut hatású nitrátok felhasználását 87%-al csökkentette.

A gyógyszernek tulajdonítható mellékhatások, különösen a bradycardia előfordulása jóval alacsonyabb volt ebben az elemzésben, mint a randomizált klinikai vizsgálatokban. Ez több tényezővel magyarázható. Egyrészt, a kiindulási, és a kezeléssel elért nyugalmi szívfrekvencia magasabb, az ivabradin átlagos dózisa pedig alacsonyabb volt. Másrészt, a betegek kisebb arányban kaptak az ivabradinnal párhuzamosan más gyógyszeres kezelést.

Összefoglalásképpen elmondható, hogy ezen elemzés eredményei alapján az ivabradin egy hatékony és jól tolerálható antianginás kezelés a klinikai gyakorlatban előforduló stabil anginás betegek széles körében, mint az idősek, diabéteszes, korábban AMI-n, vagy PCI-n átesett, vagy β -blokkolót szedő betegek. Továbbá, az ivabradin javította a betegek életminőségét valamennyi elemzett betegcsoportban.