

Előrelépések a szívelégtelenség kezelésében: az ivabradin szerepe

A magas nyugalmi szívfrekvencia kockázati tényező a csökkent ejekciós frakcióval (EF) társuló szívelégtelenségben (SZE) szenvedő betegek esetén, amely emelkedett morbiditással, és mortalitással társul. A β -blokkolók nem csak a szívfrekvenciát csökkentik, de negatív inotrop, és vérnyomáscsökkentő hatásuk is van, ennél fogva számos beteg esetén nem alkalmazhatóak az ajánlott dózisban. Az ivabradin specifikusan gátolja a sinoatriális csomó sejtjeiben a pacemaker áramot (If), ezáltal szelektíven csökkenti a szívfrekvenciát, negatív inotrop, vagy vérnyomáscsökkentő hatás nélkül. Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) irányelvei szerint az ivabradin csökkenti a szívelégtelenség miatti hospitalizáció, és a kardiovaszkuláris (CV) halálozás kockázatát sinusritmusban levő, $\leq 35\%$ EF-val és β -blokkoló kezelés ellenére ≥ 70 /perc nyugalmi szívfrekvenciával rendelkező, tünetes szívelégtelen betegek esetén. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) által ajánlott 75 ütés/perc határértéket véve figyelembe, a napi $2 \times 5-7,5$ mg ivabradin a CV mortalitást 17%-al, a SZE miatti mortalitást 39%-al, a SZE miatti hospitalizációt 30%-al csökkenti. Ez az áttekintés elsősorban az ivabradinnak a csökkent EF-el társuló SZE kezelésében betöltött szerepére fókuszál.

Az elmúlt évtizedekben a CV betegségekhez köthető mortalitás a fejlett országokban mintegy kétharmadával csökkent. Mindazonáltal, a SZE ez alól kivételt képez, tekintetbe véve, hogy a SZE miatti hospitalizáció emelkedőben van, napjainkban az európai lakosság 1-2%-a szenved a betegségben, és a prevalenciája a 70 évnél idősebbek körében meghaladhatja a 10%-ot. A nyugalmi szívfrekvencia a myocardium oxigénigényének egyik fontos meghatározója, amelynek emelkedése növeli a myocardium oxigénigényét, és a diasztolés idejének a csökkentésével csökkenti az oxigénkínálatot. Az emelke-

dett nyugalmi szívfrekvencia egy bizonyított rizikófaktor egy sor CV betegségben, köztük a csökkent EF-el társuló SZE-ben is, amint azt többek között a SHIFT, és a CHARM vizsgálatok is igazolták. Az ivabradin specifikusan gátolja a sinoatriális csomó sejtjeiben a pacemaker áramot (If), ezáltal szelektíven csökkenti a szívfrekvenciát, negatív inotrop, vagy vérnyomáscsökkentő hatás nélkül, miközben pozitívan befolyásolja a szívfrekvencia-variabilitást. A SZE egy heterogén entitás, ezen belül a SZE kezelésének európai irányelvei az ivabradint a csökkent EF-el társuló SZE kezelésére javasolják a SZE miatti hospitalizáció és a CV halálozás kockázatának a csökkentésére $\leq 35\%$ -os EF-el rendelkező, tünetes SZE betegek esetén, akik sinusritmusban vannak, és a nyugalmi szívfrekvenciájuk ≥ 70 ütés/perc β -blokkoló evidenciákon alapuló dózisának alkalmazása ellenére, nem tolerálják a β -blokkoló kezelést, vagy az náluk valamilyen okból ellenjavallt.

A SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) mérföldkő vizsgálat az ivabradin szerepére nézve a csökkent EF-el társuló SZE kezelésében. A vizsgálatban 6558, stabil, krónikus, $\leq 35\%$ -os EF-el rendelkező, standard kezelés mellett tünetes, a vizsgálat előtti 12 hónapban rosszabbodó SZE miatt kórházi kezelésben részesült, sinusritmusban levő, ≥ 70 ütés/perc nyugalmi szívfrekvenciával rendelkező SZE beteget választottak be, akik az addigi kezelés mellé ivabradint ($2 \times 5-7,5$ mg), vagy placebo kaptak. A betegek a terápiás útmutatók szerinti háttérterápián voltak (90% β -blokkoló, 79% ACE-gátló, 14% ARB, 84% diuretikum, 61% MRA). Az ivabradin, placebo korigálva 10,1 ütés/perccel csökkentette a nyugalmi szívfrekvenciát. Az ivabradin csoportban közvetlen összefüggés volt megállapítható a 28. napra elért nyugalmi szívfrekvencia, és a betegek kimenetele között. Az ivabradin 18%-kal ($p < 0,0001$) csökkentette a kardiovaszkuláris halálozás vagy a szívelégtelenség rosszabbodása miatti hospitalizáció által alkotott kombinált elsődleges végpontot. A másodlagos végpontok tekintetében az ivabradin a szívelégtelenség miatti

Forrás:

Müller-Werdan U, Stöckl G, Werdan K. Advances in the management of heart failure: the role of ivabradine. Vasc Health Risk Manag. 2016 Nov 17;12:453-470. eCollection 2016.

halálozás valószínűségét a negyedével csökkentette (26%, $p=0,014$), és hasonló mértékben (26%, $p<0,0001$) szintén csökkentette a szívégtelenség rosszabbodása miatt történő hospitalizáció kockázatát is. A kezelés legnagyobb előnye a betegek azon csoportjánál jelentkezett, akiknek a kiindulási szívfrekvenciája a legmagasabb volt. A kezelést a betegek jól tolerálták, az ivabradin csoportban kevesebb volt a komoly mellékhatás, mint a placebo csoportban. A leggyakrabban jelentkező mellékhatás a bradycardia volt, ami a betegek 1,5%-ánál vezetett a terápia felfüggesztéséhez. A SHIFT eredményei alapján az EMA jóváhagyta az ivabradin alkalmazását szisztolés diszfunkcióval társuló, NYHA II-IV stádiumú, krónikus szívégtelenségben szenvedő olyan betegeknél, akiknek sinusritmusuk van, és akiknek a szívfrekvenciája ≥ 75 /perc, β -blokkolóval folytatott kezelést is tartalmazó standard kezeléssel kombinálva, vagy olyan esetekben, amikor a β -blokkolók alkalmazása ellenjavallt vagy a beteg nem tolerálja azt.

Az INTENSIFY egy prospektív, nyílt, multicentrikus, beavatkozással nem járó vizsgálat, amelyben 1956, csökkent EF-el társuló SZE-ben szenvedő, sinus ritmusban levő beteg vett részt, akiknek a kiindulási nyugalmi szívfrekvenciája 85 ± 11 ütés/perc volt, és 77,8%-uk β -blokkoló kezelésben részesült. A négy hónapos kezelés során a nyugalmi szívfrekvencia 67 a csökkent EF-el társuló SZE 8,9 ütés/percre csökkent, ezzel párhuzamosan a dekompenzáció jeleit mutató betegek aránya 22,7%-ról 5,4%-ra, a >400 pg/ml BNP szinttel rendelkezőké 53,9%-ról 26,7%-ra csökkent, valamint a betegek NYHA stádiuma is jelentősen javult. A kezelőorvosok az ivabradin hatékonyságát a betegek 54,9%-a esetén nagyon jónak, 41,5%-a esetén jónak, a tolerálhatóságát a betegek 68,2%-a esetén nagyon jónak, 31,0%-a esetén jónak ítélték meg.

Mint látható, az említett vizsgálatokban az ivabradint igen gyakran alkalmazták kombinációban β -blokkolókkal, ami egy jól működő kombináció, a hatásmechanizmusok kiegészítő volta miatt. Meg kell jegyezni, hogy az ivabradin kevés kölcsönhatást mutat más CV gyógyszerekkel, ezért jól alkalmazható kombinációban a SZE irányelvekben javasolt többi standard gyógyszerével. Különösen igaz ez a β -blokkolókkal való kombinációjára, amelyben a két szer szinergista hatása elősegíti a célfrekvencia elérését, ami önmagában β -blokkolóval a betegek jelentős részénél nem érhető el, a nem megfelelő tolerálhatóság miatt. A SHIFT-vizsgálatban például a betegek 89%-a kapott a kiinduláskor β -blokkoló kezelést, de csak mindössze 26%-uk a céldózisban, és 56%-uk a céldózis legalább felét, aminek az oka az esetek többségében valamilyen mellékhatás volt. A SHIFT-vizsgálat ugyanakkor azt is igazolta, hogy nem a β -blokkoló dózisa befolyásolta a betegek kimenetelét,

hanem az elért szívfrekvencia-csökkenés mértéke, ami természetesen az ivabradin hozzáadásával szignifikánsan nőtt. A SHIFT egy alvizsgálata igazolta, hogy a carvedilol és ivabradin kombinációja, összehasonlítva a carvedilol és placebo kombinációjával szignifikánsan hatékonyabban előzte meg a primer összetett végpont kialakulását (HR 0,80; 95% CI 0,68-0,94), a SZE miatti hospitalizációt (HR 0,73; 95% CI 0,6-0,86), és a CV okok miatti hospitalizációt (HR 0,80; 95% CI 0,69-0,92). A CARVIVA HF vizsgálat azt is igazolta, hogy az ivabradin, valamint az ivabradin és β -blokkoló kombinációja a betegek terhelhetőségét is javítja, míg az önmagában alkalmazott β -blokkoló kezelés nem. Ennek oka a β -blokkolók negatív inotrop, valamint a perctérfogat terhelés alatti növekedését gátló hatása lehet.

A SZE kezelésében a mortalitás csökkentése az elsődleges cél, de az utóbbi időben egyre fontosabbá válik a betegek életminőségének a javítása is, mivel a krónikus SZE jelentős mértékben rontja a betegek életminőségét. A SZE kezelésének hagyományos gyógyszerei többnyire csak kismértékben javítják, vagy nem befolyásolják pozitívan a betegek életminőségét. Ezzel szemben az ivabradin több vizsgálatban is (SHIFT, INTENSIFY) jelentősen javította az életminőséget.

A SZE jellemzően az idősebb, 65 év feletti korosztályt érinti. Ebben a betegcsoportban a gyógyszerek hatékonyságát, és biztonságosságát befolyásolhatja a gyógyszerek megváltozott metabolizmusa, a polipragmázia okozta gyógyszer-kölcsönhatások, valamint a rosszabb terápiás adherencia. Mind ezt figyelembe véve, az ivabradin kedvező mellékhatás profilja, ami a randomizált klinikai vizsgálatokban, és a mindennapi klinikai gyakorlatban is bizonyítást nyert, nagyon előnyös. A SHIFT-vizsgálatban, amint az várható volt, a betegek életkora jelentősen befolyásolta a klinikai kimenetelt. Az ivabradin valamennyi életkori csoportban (<53 év, 53-60 év, 60-69 év, >69 év) csökkentette a primer végponti események kockázatát, miközben a mellékhatások frekvenciája nem nőtt. Az INTENSIFY-vizsgálat, amely az ivabradin hatását a mindennapi klinikai gyakorlatban mérte fel, hasonló eredményeket hozott. Az ivabradin mindhárom életkori csoportban (<65 év, 65-80 év, >80 év) hasonlóan hatékony és jól tolerálható volt, valamint hasonló mértékben javította a betegek életminőségét.

Összefoglalásképpen elmondható, hogy az ivabradin egy igen figyelemreméltó terápiás lehetőséget jelent a SZE kezelésében: hatékony, miközben a többi gyógyszernél jobban javítja a betegek életminőségét, ugyanakkor a mellékhatás-profilja azokénál jobb. Azt is tudjuk, hogy számos, csökkent EF-rel társuló SZE-ben szenvedő beteg nyugalmi szívfrekvenciája 75 ütés/perc felett marad, az esetleges β -blokkoló kezelés ellenére is. Ezeknél a betegeknél különösen előnyös lehet az ivabradin kezelés bevezetése.