

## Egy váltás kezdete a szívelégtelenség kezelésében

**Forrás: Cowie MR**  
**Ivabradine: the start**  
**of a SHIFT in heart**  
**failure treatment.**  
**Interventional**  
**Cardiology 2013; 5 (1):**  
**21–31.**

*Az epidemiológiai és klinikai vizsgálatok szoros összefüggést mutattak ki a nyugalmi szívfrekvencia és a kardiovaszkuláris (CV) megbetegedések kockázata között. A  $\beta$ -blokkolók kedvező hatásait szívelégtelenségben és akut miokardiális infarktusban legalábbis részben a szívfrekvencia-csökkentő hatásuknak tulajdonítják. Az ivabradin a sinuscsomó pacemaker-sejtjeiben található  $I_f$ -csatornák szelektív gátlója. Csökkenti mind a nyugalmi, mind a terhelés alatti szívfrekvenciát sinusritmusban levő betegek esetén, miközben nem befolyásolja a myocardium kontraktilis képességét és az atrioventrikuláris átvezetést. Az ivabradin megjelenésével lehetővé vált a tiszta szívfrekvencia-csökkentés hatásainak a felmérése. A SHIFT-vizsgálatban az ivabradin, az optimális háttérterápiához adva 10 ütés/perccel csökkentette a nyugalmi szívfrekvenciát, ami a rosszabbodó szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a kardiovaszkuláris halálozás relatív kockázatának a 18%-os ( $p < 0,0001$ ) csökkenésével társult szisztolés szívelégtelenségben szenvedő, sinusritmusban levő, 70 ütés/perc feletti nyugalmi szívfrekvenciájú betegek esetén. A szívfrekvencia követése szívelégtelenségben alapvető fontosságú, mivel előrejelzi a betegek prognózisát, ugyanakkor az elérendő célfrekvenciát is meg kell határozni szívelégtelenségben.*

*Epidemiological studies and clinical trials clearly demonstrate a strong association between heart rate and risk in patients with a wide spectrum of cardiac diseases. The beneficial effects of  $\beta$ -blockers in heart failure and in acute myocardial infarction have long been thought to be related, at least in part, to heart rate lowering. Ivabradine is a selective inhibitor of the  $I_f$  ion channel found in cardiac pacemaker cells of the sinoatrial node. The drug reduces heart rate at rest and during exercise in patients in sinus rhythm while maintaining myocardial contractility and atrioventricular conduction. The development of this drug has helped to tease out the effect of heart rate lowering per se. The SHIFT study reported a 10 beats per minute reduction in heart rate on top of optimal therapy, associated with an 18% relative risk reduction for cardiovascular death and hospital admission for worsening heart failure ( $p < 0.0001$ ), in patients with systolic heart failure, sinus rhythm and a heart rate of 70 beats per minute or above. Measuring and recording heart rate is essential in monitoring heart failure: it conveys important prognostic information. Further studies and analyses may identify a specific 'target' resting heart rate for such patients, and establish the effect of heart rate lowering in other groups of patients, including heart failure with normal ejection fraction, acute heart failure, and those with coronary disease, but normal left ventricular function.*

### **Kulcsszavak:**

$\beta$ -blokkoló, szívelégtelenség,  
 nyugalmi szívfrekvencia, ivabradin,  
 SHIFT

### **Keywords:**

$\beta$ -blocker, heart failure, heart rate,  
 ivabradine, SHIFT

## A nyugalmi szívfrekvencia, mint rizikómarker

Az epidemiológiai és klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az emelkedett nyugalmi szívfrekvencia magasabb CV-morbiditással és mortalitással társul mind az átlagpopulációban, mind a CV-betegek esetén. Ez az emel-

kedett kockázat független a többi, már ismert kardiovaszkuláris rizikófaktorától.

A Framingham-vizsgálat 30 éves utánkövetése során például az emelkedett nyugalmi szívfrekvencia magasabb össz- és CV-halálozással társult az átlagpopulációban mindkét nemben, minden életkori csoportban. A Paris Prospective Study-ban a kiindulási szívfrekvencia

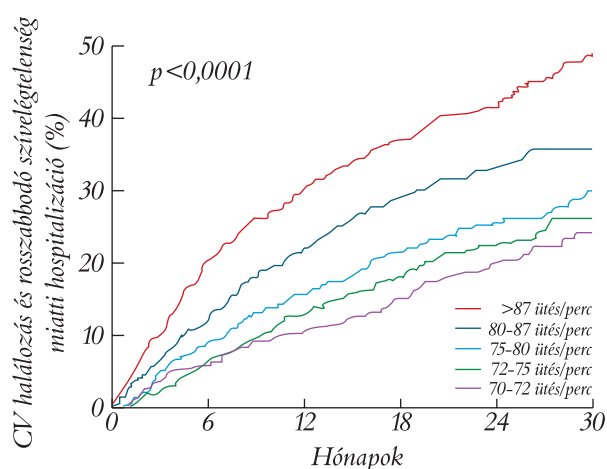
## Egy váltás kezdete a szívelégtelenség kezelésében

és a szívfrekvencia 5 éves változása a mortalitás prediktorai voltak. Az egyéb faktorokra való korrekció után azon alanyoknak, akiknek a szívfrekvenciája 5 év alatt csökkent (>4 ütés/perccel), a mortalitási kockázata 14%-kal alacsonyabb volt, mint azoké, akiknek a szívfrekvenciája nem változott ( $p=0,05$ ), míg azoké, akiknek a szívfrekvenciája nőtt (>3 ütés/perccel) 19%-kal magasabb volt ( $p<0,012$ ). A nemzeti, populációalapú, obszervációs FINRISK-vizsgálatban szintén erős, graduális, független összefüggést találtak a nyugalmi szívfrekvencia és a CV-betegség között mindkét nemből. Norvégiában, az Észak-Trondelag Megyei Egészségi Vizsgálat beszámolt arról, hogy a nyugalmi szívfrekvencia emelkedése a 10 éves utánkövetés az ISZB miatti és a bármely okból bekövetkező halálozás emelkedett kockázatával társult, összehasonlítva azokkal, akiknek a szívfrekvenciája relatíve stabil maradt az utánkövetés alatt.

Az emelkedett nyugalmi szívfrekvencia egy fontos rizikómarkernek bizonyult egy sor kardiovaszkuláris megbetegedésben, mint a szívelégtelenség, koronária-betegség és hipertónia.

A szívelégtelenségben  $\beta$ -blokkolókkal végzett vizsgálatok placebo csoportjainak adatai rávilágítanak a nyugalmi szívfrekvencia fontosságára, mivel azt mutatják, hogy a kiindulási nyugalmi szívfrekvencia növekedésével nő a mortalitás. A nyugalmi szívfrekvencia és klinikai kimenetel közötti összefüggést számos vizsgálat megerősítette keringési elégtelenségben is. A CHARM-vizsgálatban, például a CV-halálozás vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció 6%-os növekedést mutatott a nyugalmi szívfrekvencia minden 10 ütés/perc emelkedése mellett sinusritmusban lévő, idült szívelégtelenségben szenvedő betegek esetén, az ejekciós frakciótól, vagy a  $\beta$ -blokkoló terápiaától függetlenül. Az összefüggés mind szisztolés diszfunkcióval társuló, mind normális ejekciós frakció mellett jelentkező szívelégtelenség esetén fennállt. A sinusritmussal ellentétben, pitvarfibrilláció esetén a kiindulási nyugalmi szívfrekvenciának nem volt prediktív értéke.

A kettős vak, placebo-kontroll, randomizált, multicentrikus SHIFT (Systolic Heart failure treatment with  $I_f$  inhibitor ivabradine Trial) vizsgálat prospektív módon erősítette meg szisztolés szívelégtelenségben a nyugalmi szívfrekvencia, mint önálló rizikófaktor szerepét. Az eredmények azt mutatták, hogy a placebo csoportban a legmagasabb nyugalmi szívfrekvenciával rendelkező betegek ( $\geq 87$ /perc) esetén a primer végponti események (kardiovaszkuláris halál, vagy rosszabbodó szívelégtelenség miatti hospitalizáció) kockázata több mint kétszerese volt azokénál, akiknek a nyugalmi szívfrekvenciája 70-72/perc volt (HR 2,34,  $p<0,0001$ ). A primer összetett végponti események kockázata a nyugalmi szívfrekvencia minden egyes ütés/perccel történő növekedésével 3%-kal nőtt, minden 5/perc növekedés 16%-kal emelte a kockázatot (1. ábra).



Kockázatnak kitétt betegek száma

>87 ütés/perc	682	534	441	351	185	66
80-87 ütés/perc	639	552	464	375	202	81
75-80 ütés/perc	777	699	616	501	270	110
72-75 ütés/perc	702	650	580	497	254	111
70-72 ütés/perc	461	430	385	334	176	69

**1. ábra. A quintilisek szerinti kiindulási nyugalmi szívfrekvencia, valamint az összetett primer végponti kumulatív kockázata közötti összefüggés a SHIFT-vizsgálat placeboágán**

Igazolt stabil koronáriabetegség esetén az emelkedett nyugalmi szívfrekvencia szintén az össz- és CV-halálozás, többi rizikóaktortól független prediktora volt a CASS-regiszter esetén is. Az összefüggés minden vizsgált alcsoportban kimutatható volt. Azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási nyugalmi szívfrekvencia  $\geq 83$  ütés/perc volt, szignifikánsan magasabb volt a kardiovaszkuláris halálozás kockázata (HR 1,31; 95% CI: 1,15–1,48;  $p<0,0001$ ), azokkal összehasonlítva, akiknek a nyugalmi szívfrekvenciája  $\leq 62$  ütés/perc volt. Az újabb keletű TNT-vizsgálatban a nyugalmi szívfrekvencia szintén erőteljes, független rizikóaktornak bizonyult jól kezelt, stabil koronáriabetegyek esetén. Lineáris összefüggés volt kimutatható a CV-kimenetel és a nyugalmi szívfrekvencia között: a major CV-események előfordulása 11,9% volt azok körében, akiknek a nyugalmi szívfrekvenciája  $\geq 70$  ütés/perc volt és 8,8% azok esetén, akiknél a nyugalmi szívfrekvencia 70 ütés/perc alatt volt (HR: 1,38; 95% CI: 1,19–1,59;  $p<0,0001$ ). A BEAUTIFUL-vizsgálat volt az első nagy, nemzetközi, multicentrikus vizsgálat, amely prospektív módon is igazolta, hogy az emelkedett nyugalmi szívfrekvencia önálló kockázati tényezőt jelent stabil koronáriabetegség esetén. A BEAUTIFUL-vizsgálat placeboágán 5438 balkamra-diszfunkciós, stabil koronáriabeteg került randomizációra. Az eredmények azt mutatták, hogy a 70 ütés/perc feletti nyugalmi szívfrekvencia markáns előrejelzője a CV-eseményeknek. Ezen betegek esetén jelentősen nőtt a CV-halálozás (+34%,  $p=0,0041$ ), a szívelégtelenség miatti hos-

pitalizáció (+53%,  $p < 0,0001$ ), az AMI előfordulása (+46%,  $p = 0,0066$ ), valamint a koronária-revaszkularizáció (+38%,  $p = 0,052$ ) kockázata azon betegekhez képest, akiknek a nyugalmi szívfrekvenciája 70 ütés/perc alatt volt. Minden 5 ütés/perc emelkedés a CV-halálózást 8%-kal ( $p = 0,0005$ ), a szívelégtelenség miatti hospitalizációt 16%-kal ( $p < 0,0001$ ), az AMI miatti kórházi kezelést 7%-kal ( $p = 0,052$ ), a koronária-revaszkularizációt 8%-kal ( $p = 0,034$ ) emelte.

A magas nyugalmi szívfrekvencia jól ismert halálzási kockázatot fokozó klinikai jel akut koronária szindrómában is. Újabb adatok szerint a felvételi magas pulzusszám fokozott intrahospitális halálzással társul, míg az elbocsátási szívfrekvencia a 6 havi, illetve 1 éves mortalitással mutat összefüggést. A GRACE-regiszterben például a 30 ütés/perc szívfrekvencia-emelkedés 1,3-szoros kockázatot jelentett a kórházi halálzássra nézve.

A nyugalmi szívfrekvencia prognosztikai jelentőségét hipertóniában kimutatta a már említett Framingham-vizsgálat, amit számos, újabb keletű vizsgálat is megerősített. A SYST-EUR-vizsgálat placebo-karján például a 79 ütés/perc feletti nyugalmi szívfrekvencia az össz-, a kardiovaszkuláris- és a nem-kardiovaszkuláris halálzási szignifikáns prediktora volt. Az idős, koronáriabetegségben szenvedő, hipertóniás betegek részvételével végzett INVEST-vizsgálatban a kiindulási, de különösen az utánkövetés során mért emelkedett nyugalmi szívfrekvencia kedvezőtlen kimenetellel társult. A Glasgow Blood Pressure Clinic vizsgálat a nyugalmi szívfrekvencia és a kimenetel közötti összefüggéseket vizsgálta 4065 hipertóniás beteg esetén. A szívfrekvencia, különösen annak a változása az átlagos 897 napos utánkövetés során az össz-, a kardiovaszkuláris és az ISZB miatti halálzási független prediktora volt. A kockázat azoknál volt a legmagasabb, akiknek a nyugalmi szívfrekvenciája az utánkövetés alatt  $\geq 5$  ütés/perccel nőtt.

## Kórélettani mechanizmusok

A szívfrekvencia és a kardiovaszkuláris kimeneteli végpontok közötti kórélettani mechanizmusok még nem teljesen ismertek. Mindazonáltal experimentális vizsgálatok azt mutatták, hogy a magasabb szívfrekvencia vaszkuláris oxidatív stresszel, endothel-diszfunkcióval és az aterogenetikus folyamatok felgyorsulásával társul, továbbá növeli az oxigénigényt, csökkenti a kamraműködés határfokát és a kamrai relaxációt. A magasabb szívfrekvenciához társuló rosszabb kimenetel lehetséges mechanizmusai az okozott myocardium iszkémia, ritmuszavarok fellépésének az elősegítése, az ateroszklerózis felgyorsítása, valamint szívelégtelenségben a teljesítmény/frekvencia arány változása, mivel szívelégtelenségben a normális szívvel ellentétben, a frekvencia növekedésével a szív teljesítménye csökken.

## A szívfrekvencia-csökkentés klinikai előnyeinek evidenciái

Az emelkedett nyugalmi szívfrekvencia nem csupán egy emelkedett rizikómarker, hanem egyre több adat igazolja, hogy egy befolyásolható rizikófaktor, azaz a csökkentése javítja a betegek kimenetelét, különösen szívelégtelenségben és koronáriabetegségben.

Hosszú ideje úgy gondoljuk, hogy a  $\beta$ -blokkolók előnyös hatásai AMI-ban és szívelégtelenségben, legalábbis részben a szívfrekvencia-csökkentő hatásuknak tulajdoníthatók. Mindazonáltal, a szívfrekvencia-csökkentés specifikus hatása mindeddig bizonytalan volt, mivel a hagyományos szerek, amelyek befolyásolják a szívfrekvenciát (pl. a  $\beta$ -blokkolók) többszörös hatást gyakorolnak a kardiovaszkuláris rendszerre, ezért nem lehetett a szívfrekvenciára gyakorolt hatásuk eredményeit a többi hatásuktól elvonatkoztatni. Az ivabradinnal, egy szelektív szívfrekvencia-csökkentő szerrel a közelmúltban végzett vizsgálatok lehetővé tették a tiszta szívfrekvencia-csökkentés hatásainak randomizált, kontrollált vizsgálatokban való felmérését. Az ivabradin csak a sinuscsomó  $I_c$ -csatornáin hat és a nyugalmi szívfrekvencia-csökkentésén kívül nincs más, ismert kardiovaszkuláris hatása. Az ivabradin hatását stabil koronáriabetegségben szenvedő, balkamra-diszfunkciós betegek esetén a több mint 11.000 beteg bevonásával végzett BEAUTIFUL-vizsgálat mérte fel. A 70/perc feletti nyugalmi szívfrekvenciájú, optimálisnak tartott preventív terápiát (béta-blokkolók 87%, renin-angiotenzin-rendszer gátló szerek 89%, antitrombotikus szerek 94%, lipidcsökkentők 75%) kapó beteg esetén az ivabradin jelentősen, 22%-kal csökkentette a primer kompozit végpontot (kórházi felvétel fatális vagy nem-fatális AMI vagy instabil angina pectoris miatt) (HR [95% CI]: 0,78 [0,62–0,97];  $p = 0,023$ ). Ugyanebben a betegcsoportban a gyógyszer szignifikánsan, 36%-kal csökkentette a fatális vagy nem-fatális AMI miatti kórházi felvételt (HR [95% CI]: 0,64 [0,49–0,84];  $p = 0,001$ ), valamint 30%-kal a koronária-revaszkularizáció szükségességét, beleértve a koronáriaműtétet (CABG) és a perkután koronária-intervenciót (PCI) is (HR [95% CI]: 0,70 [0,52–0,93];  $p = 0,016$ ). Fontos megjegyezni, hogy a vizsgálat azt is igazolta, hogy a  $\beta$ -blokkoló és az ivabradin kombinációja jól tolerálható. A  $\beta$ -blokkolókkal AMI után végzett vizsgálatok metaanalízise azt mutatta, hogy a nyugalmi szívfrekvencia csökkentése a klinikai előnyök fontos meghatározója. A randomizált vizsgálatok meta-regressziója azt mutatta, hogy a  $\beta$ -blokkolók és a Ca-antagonisták mortalitást és nem-fatális reinfarktust csökkentő hatékonysága AMI után arányos a szívfrekvencia-csökkentő hatékonyságukkal. Minden 10 ütés/perc szívfrekvencia-csökkentés mintegy 30%-kal csökkentette a szív eredetű halálzási relatív kockázatát ( $p < 0,001$ ).



A nyugalmi szívfrekvencia csökkentésének szerepe van a  $\beta$ -blokkolók előnyös hatásaiban, szívelégtelenségben is. A nagy vizsgálatok elemzése azt mutatta, hogy a nyugalmi szívfrekvencia csökkentése  $\beta$ -blokkolóval vagy más szerrel, a mortalitás csökkenésével társult, míg azok a kezelések, amelyek növelték a nyugalmi szívfrekvenciát, növelték a mortalitást is. A CIBIS-II-vizsgálatban a bevásárláskor mért szívfrekvencia szignifikáns és más klinikai tényezőktől, például a  $\beta$ -blokkoló kezeléstől független előrejelzője volt a halálozásnak. Az eredmények multivariáns, post-hoc analízise azt mutatta, hogy a legjobb volt a prognóza azoknak a betegeknek, akik a kiinduláskor a legalacsonyabb szívfrekvencia-tercilisbe tartoztak és azoknak, akiknek a nyugalmi szívfrekvenciája 2 hónap után a legjobban csökkent.  $\beta$ -blokkolókkal szívelégtelenségben végzett 35 klinikai vizsgálat metaanalízise, amelyben mintegy 23.000 beteg adatait dolgozták fel szoros kapcsolatot mutatott a bármely okból bekövetkezett éves halálozás és a nyugalmi szívfrekvencia, valamint a szívfrekvencia változása és az ejekciós frakció változása között. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a szívfrekvencia-csökkentés mértéke fontosabb lehet, mint a  $\beta$ -blokkolók céldózisának az elérése. Valóban, a szívelégtelenségben végzett vizsgálatok későbbi elemzése szignifikáns összefüggést talált a szívfrekvencia-csökkentés mértéke és a túlélés között. A nyugalmi szívfrekvencia minden 5 ütés/perccel történő csökkentésével a halálozás relatív kockázata 18%-kal csökkent (95% CI: 6–29%). A túlélési előnyök nem mutattak összefüggést a  $\beta$ -blokkolók dóziséval. Ez az összefüggés a mindennapi klinikai gyakorlatban is igaznak tűnik. Egy friss, 654 betegen végzett obszervációs vizsgálatban azt találták, hogy a  $\beta$ -blokkoló kezelés és ennek felvitelét követő nyugalmi szívfrekvencia független összefüggést mutatott a betegek prognózisával, míg a  $\beta$ -blokkolók dózisa nem.

A tiszta szívfrekvencia-csökkentő hatású ivabradinnal végzett kettős vak, placebokontrollos, randomizált, multicentrikus, 6558 beteg bevonásával végzett SHIFT-vizsgálat megerősítette a szívfrekvencia-csökkentés előnyeit szívelégtelenségben. A vizsgálatban tünetes szívelégtelenségben szenvedő, sinusritmusban lévő,  $\leq 35\%$ -os ejekciós frakcióval rendelkező betegek vettek részt, akiknek a nyugalmi szívfrekvenciája legalább 70 ütés/perc volt. A betegek a terápiás útmutatók szerinti háttérterápián voltak ( $\beta$ -blokkolót is beleértve). Az ivabradin placebóra korrigálva 10,1 ütés/perccel csökkentette a nyugalmi szívfrekvenciát. Az ivabradin csoportban közvetlen összefüggés volt megállapítható a 28. napra elért nyugalmi szívfrekvencia és a betegség prognóza 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 halálozás valószínűségét a negyedével csökkentette (26%,  $p=0,014$ ) és hasonló mértékben (26%,  $p < 0,0001$ ) szintén csökkentette a szívelégtelenség 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 különböző alvizsgálatai további adatokat szolgáltatottak a szívfrekvencia-csökkentés előnyös hatásairól. Az echokardiográfiás alvizsgálat az ivabradin balkamrai remodellingre gyakorolt hatását mérte fel. A kiindulási és a 8 hónapos echokardiográfiás adatok 411 beteg esetén voltak elérhetőek (ivabradin 208 beteg, placebo 203 beteg). A szívfrekvencia csökkenése a remodelling visszafordulásával társult, amit a balkamrai térfogatok szignifikáns csökkenése, valamint az ejekciós frakció növekedése mutatott.

Ismert, hogy az idült szívelégtelenség nagymértékben csökkentheti az egészséghez köthető életminőséget (HR-QoL). A korábbi vizsgálatok során kevés erőfeszítést tettek a kezelés életminőségre gyakorolt hatásának a felmérésére. A SHIFT másik alvizsgálatában 1944 beteg esetén mérték fel az ivabradin hatását a tünetekre, a NYHA-stádiumra, valamint a HR-QoL-re. A vizsgálatban a legalacsonyabb kiindulási HR-QoL értékkel rendelkező betegeknek volt a legrosszabb a kimenetele. Az ivabradin a Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, placebokontrollált klinikai összefoglaló score értékét 1,8 ponttal ( $p=0,02$ ), az általános score értékét 2,4 ponttal ( $p < 0,01$ ) javította. A szívfrekvencia-csökkentés mértéke egyenes arányban volt a HR-QoL javulásával. Az életminőség javulása az orvos által megállapított NYHA-stádium javulásában is tükröződött (29% vs. 24,2% a placebo csoportban;  $p=0,016$ ).

A szívfrekvencia-csökkentés fontosságát alátámasztó további eredmények származnak a SHIFT adatainak post-hoc elemzéséből, amely kimutatta, hogy az ivabradin hatását nem befolyásolta jelentősen az egyidejűleg alkalmazott  $\beta$ -blokkoló dózisa. Az adatok arra utaltak, hogy az ivabradin plusz  $\beta$ -blokkoló kezeléssel elért szívfrekvencia-csökkentés mértéke határozta meg elsősorban a kimeneteli végpontokra gyakorolt hatást és nem a  $\beta$ -blokkoló dózisa.

### Hol tartunk ma?

## A szívfrekvencia csökkentése szisztolés szívelégtelenségben

A szívelégtelenség kezelése az utóbbi két évtizedben rengeteget fejlődött. Ma már bizonyított tény, hogy a

neurohormonális antagonistá – ACE-gátló, angiotenzinreceptor-blokkoló, aldosteron-antagonista,  $\beta$ -blokkoló – kezelés javítja a betegek prognózisát és az közös kezelésnek is jelentősége van a betegek egy részénél. Mindazonáltal, a szívelégtelenség továbbra is egy súlyos betegség marad, amely nagymértékben befolyásolja a betegek életminőségét és életkilátásait.

*Fox és munkatársai* néhány évvel ezelőtt még azt írták, hogy a nyugalmi szívfrekvencia, mint potenciális terápiás célpont még nem képezte vizsgálatok tárgyát és nem általánosan elfogadott ebben a tekintetben. Szívelégtelenség esetén ez már nem így van. Rengeteg evidencia van arra, hogy a nyugalmi szívfrekvenciát, amely egyébként egy könnyen mérhető paraméter, integrálni kell a szívelégtelen betegek rizikóstratifikációjába. Továbbá, főleg az ivabradinnal végzett vizsgálatok eredményeinek köszönhetően a nyugalmi szívfrekvencia szívelégtelenségben egy befolyásolható rizikófaktornak és terápiás célpontnak tekintendő, ami új lehetőségeket kínál a klinikusok számára a szívelégtelenség kezelésének további javítására. A szívelégtelenség kezelésének legújabb, 2012-es európai ajánlásai javasolják az ivabradin alkalmazását. A SHIFT beválasztási kritériumaival összhangban az Európai Kardiológus Társaság ajánlja az ivabradin alkalmazását a standard terápiához adva sinusritmusban levő,  $\leq 35\%$ -os ejekciós frakcióval rendelkező betegek esetén, akiknek a nyugalmi szívfrekvenciája  $\geq 70$  ütés/perc és akik  $\beta$ -blokkoló szedése mellett nem tünetmentesek (NYHA II-IV), vagy nem tolerálják a  $\beta$ -blokkoló kezelést. Az Európai Gyógyszerügyi Hatóság (EMA) engedélyezte az ivabradin alkalmazását szívelégtelen betegek esetén, akiknek a nyugalmi szívfrekvenciája  $\geq 75$  ütés/perc standardkezeléssel kombinációban, a  $\beta$ -blokkolókat is beleértve, vagy azoknál a betegeknél, akik a  $\beta$ -blokkoló kezelést nem tolerálják vagy ellenjavallt. Ez összhangban van a SHIFT-vizsgálat post-hoc elemzésével, amely szerint azoknál a betegeknél, akiknek a nyugalmi szívfrekvenciája 75 ütés/perc vagy az felett volt, az ivabradin kezelés szignifikánsan csökkentette az összhálozást, a kardiovaszkuláris, valamint a szívelégtelenség miatti halálozás kockázatát. A kockázatsökkenés arányban volt a 28. napra elért szívfrekvencia-csökkenéssel. A legjobb eredmények azoknál a betegeknél jelentkeztek, akiknek a nyugalmi szívfrekvenciája 60 ütés/perc alá csökkent, vagy akiknél a szívfrekvencia-csökkenés mértéke meghaladta a 10 ütés/perc értéket. A  $\beta$ -blokkoló kezelés továbbra is a szívelégtelenség terápiájának alapját képezi. A SHIFT-vizsgálatban célkitűzés volt a  $\beta$ -blokkoló dózisának a feltitrlása a céldózisig, vagy a beteg által tolerált legmagasabb dózisig.

Ennek ellenére a betegek negyede érte el a céldózis és mintegy fele a céldózis legalább 50%-át. Ez az eredmény szorosan tükrözi a klinikai gyakorlatot. A SHIFT-vizsgálatban a leggyakoribb okok ami miatt a betegek nem kaptak  $\beta$ -blokkolót, vagy azt nem lehetett feltitrlni a céldózisig a krónikus obstruktív tüdőbetegség, alacsony vérnyomás, fáradékonyság, nehézlégzés, asztma, szédülés, kardiális dekompenzáció és súlyos bradycardia voltak. A  $\beta$ -blokkolókat elért dózisánál azonban fontosabb, hogy elégtelen  $\beta$ -blokkád esetén a nyugalmi szívfrekvencia kontrollja sem megfelelő. A legújabb szívelégtelenség-regiszterek adatai azt mutatják, hogy a betegek legkevesebb felének a nyugalmi szívfrekvenciája 70 ütés/perc, egyharmaduknak 75 ütés/perc felett van. Ennél fogva nagymértékben szükség van további szívfrekvencia-csökkentésre szívelégtelenségben, ami ivabradinnal lehetséges. Az ivabradin használata egyszerűbb, mint a  $\beta$ -blokkolóké és jobban is tolerálható. A SHIFT-vizsgálatban az ivabradin kezelés leggyakoribb mellékhatása a bradycardia volt (10% vs. 3% a placebo csoportban;  $p < 0,0001$ ), de ez mindössze a betegek 1,5%-a esetén vezetett az ivabradin kezelés felfüggesztéséhez. A másik leggyakoribb mellékhatás a szikralátás volt, de emiatt csak 7 beteg (<1%) esetén kellett a kezelést leállítani.

### Következtetések

Összefoglalásként elmondható, hogy a legújabb evidenciák szerint a nyugalmi szívfrekvencia nem csupán egy marker, hanem egy valódi, befolyásolható rizikófaktor mind az átlagpopulációban, mind egy sor kardiiovaszkuláris megbetegedésben, köztük a szívelégtelenségben is. A szívelégtelenség kezelése az utóbbi két évtizedben rengeteget fejlődött. Ma már bizonyított tény, hogy a neurohormonális antagonistá – ACE-gátló, ARB, aldosteron-antagonista,  $\beta$ -blokkoló – kezelés javítja a betegek prognózisát, mindazonáltal a szívelégtelenség továbbra is egy súlyos betegség marad, amely jelentős morbiditással és mortalitással társul. A SHIFT-vizsgálat eredményei hozzájárultak a szívfrekvencia-csökkentés jelentőségének a megalapozásához szívelégtelenségben. Egyre több evidencia utal arra, hogy szívelégtelenségben el kell érni egy célfrekvenciát, amiben az ivabradin terápia nagy segítséget jelenthet, hozzáadva a maximálisan tolerált dózisban alkalmazott  $\beta$ -blokkolóhoz. Abban az esetben, ha a beteg egyáltalán nem tolerálja a  $\beta$ -blokkoló kezelést, az ivabradin bevezetése már első lépésben indokolt.

*Brázda Edgár*