

# AZ IVABRADIN SZEREPE A STABIL ANGINA PECTORIS GYÓGYSZERES KEZELÉSÉBEN

Surman Adrienn dr.<sup>1</sup>,  
Kertész Attila dr.<sup>2</sup>,  
Szokol Miklós dr.<sup>2</sup>,  
Édes István dr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fővárosi Önkormányzat  
Szt. János Kórháza és  
Észak-Budai Egyesített Kórházai,  
Budapest

<sup>2</sup>Debreceni Egyetem OEC,  
Kardiológiai Intézet,  
Debrecen

Örvendetes hír, hogy 2014. február 1-től minden járóbeteg szakrendelésen és fekvőbeteg gyógyintézetben dolgozó kardiológus jogosult a Procoralan EÜ ponton belüli emelt, 90%-os támogatással történő felírására mindkét indikációban (krónikus szívelégtelenség és koszorúér-betegség) standard kezelés mellett, amely magában foglalja a béta-blokkolót is, illetve amikor a béta-blokkolók alkalmazása ellenjavallt, vagy a beteg nem tolerálja azt. A fenti változásokkal egyidőben a háziorvosok jogot szereznek arra, hogy kardiológus szakorvos javaslata alapján 12 hónapig a Procoralan készítményt felírják.



O L O H U

A cikk online változata  
megtalálható a  
[www.olo.hu weboldalon](http://www.olo.hu/weboldalon).

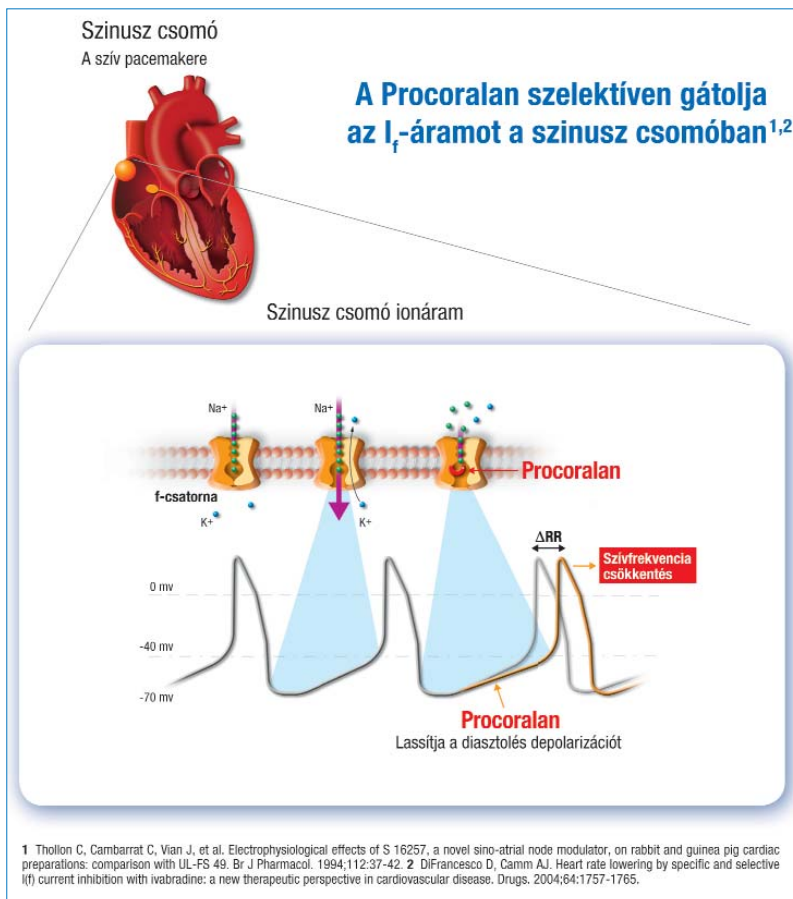
A stabil angina pectoris (sAP) az iszkémiás szívbetegség leggyakoribb megjelenési formája, amelynek alapvető oka a koronáriák ateroszklerózisa miatt bekövetkező miokardiális iszkémia. Klinikailag a típusos sAP terhelés, emocionális stressz és/vagy egyéb precipitáló tényezők hatására kialakuló mellkasi nyomás/fájdalom, amely nyugalomban, vagy nitrát alkalmazására megszűnik. Az Európai Kardiológus Társaság legújabb 2013-as ajánlása alapján prognózist javító klasszikus gyógyszerek a következők: antitrombotikus szerek (aszpirin, clopidogrel), lipidcsökkentők (statinok), ACE-gátlók (vagy ARB). Ugyanakkor az újabb klinikai tanulmányok (BEAUTIFUL és utánvizsgálatai) alapján a sinuscsomó pacemaker-sejtekre (f-csatorna) ható és bradikardizáló ivabradin sAP-ban szenvedő, csökkent bal kamra szisztolés funkciójú, 70/perc feletti szívfrekvenciájú betegeken szignifikánsan csökkentette:

- a fatális vagy nem fatális szívizominfarktusok számát,
- az infarktusok és a sAP miatt bekövetkező hospitalizációt,
- a koronária-revaszkularizációk számát.

A klasszikus gyógyszerek (antitrombotikus szerek, lipidcsökkentők, ACE-gátlók és béta-blokkolók) mellett, 70/perc feletti szívfrekvencia esetén egyértelműen javasolt alkalmazása az sAP-ban szenvedő betegek kezelésére.

Az ivabradin egy új, innovatív gyógyszer-csoport, az úgynevezett sinuscsomó modulátorok első képviselője. Ez a szer a sinuscsomó pacemaker-sejtjeiben az I<sub>f</sub> (funny=furcsa) ioncsatornát gátolja. A gátló hatás specifikus, frekvencia- és dóziszfüggő, a spontán, diasztolés depolarizáció meredekségének csökkentése révén szelektíven mérsékli a szívfrekvenciát (bradikardizál) anélkül, hogy más transzmembrán ionáramot vagy receptort befolyásolna (1. ábra). Az ivabradinnak nincs direkt hatása a szívizom kontraktilitására, a vérnyomásra, a kamrai repolarizációra (QTc-intervallum), vagy az AV-, illetve a pitvari és a kamrai ingerületvezetésre. Nem rendelkezik ezért proaritmiás aktivitással sem. Mivel csökkenti a szívfrekvenciát, a szív oxigénfogyasztását és javítja a koronáriakeringést, markáns antianginás és antiiszkémiás hatásokkal is rendelkezik.

Számos epidemiológiai vizsgálat kimutatta, hogy koronáriabetegségben az emelkedett nyugalmi szívfrekvencia fokozott rizikót jelent a kardiovaszkuláris események bekövetkezésére. Emellett az is ismert, hogy a magas szívfrekvencia összefügg a plakkruptúra gyakoriságával dokumentált koronáriabetegségben. A BEAUTIFUL-tanulmány betegein (ISZB és mérsékeltlen csökkent bal kamra szisztolés funkció) a 70/perc feletti szívfrekvencia egyértelműen önálló rizikófaktornak bizonyult



1. ábra  
Az ivabradin hatásmechanizmusa

(1, 2) és növelte mind a szívelégtelenség, mind a koronária események (beleértve a CV halálozást is) kialakulásának valószínűségét. Mindezek alapján sAP-ban (stabil angina pectoris) is feltétlenül törekedni kell a szívfrekvencia szelektív csökkentése és a célfrekvencia (50-60/perc között) elérésére. Erre jó lehetőséget kínál a béta-blokkolók és a szívfrekvenciát szelektíven csökkentő, antianginás gyógyszerként elfogadott ivabradin alkalmazása/kombinációja. Az ivabradin antiiszkémiás és klinikai hatékonyságát a BEAUTIFUL-tanulmányban vizsgálták részletesen.

## BEAUTIFUL KLINIKAI TANULMÁNY

BEAUTIFUL egy multicentrikus, randomizált, prospektív, kettős vak, placebokontrollált, tanulmányként (2005-2008) került megszervezésre (1). A vizsgálat a szívfrekvenciát csökkentő, az f-csatornát gátló ivabradinnak a hatását tanulmányozta az optimális kezelés felül, balkamra-diszfunctios (EF < 40%) stabil koronáriabetegeken. Összesen 5479 beteg kapott ivabradint (átlagosan: 2×6,18 mg/nap), 5438 beteg pedig placebokezelésben

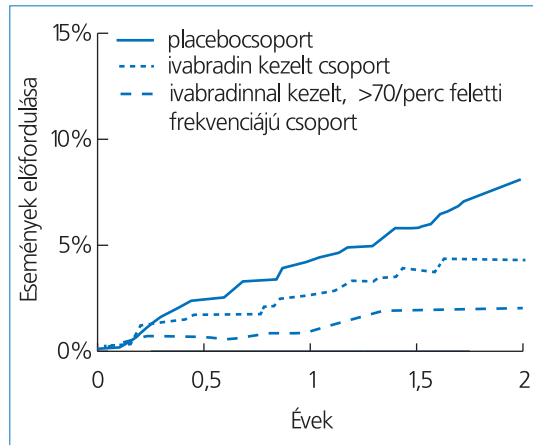
részesült. Az utánkövetés átlagosan 19 (16-24) hónapig tartott. Az ivabradin mellett a betegek 87%-a kapott béta-blokkolót, biztonságossági probléma a két szer kombinációja kapcsán nem merült fel. A betegek egy előre meghatározott, magasabb (70/perc) szívfrekvenciás alcsoportjában külön is vizsgálták az ivabradin kezelés klinikai hatékonyságát. A BEAUTIFUL-tanulmány primer végpontja a CV halálozásból, valamint az akut szívinfarktusz vagy új keletű/romló keringési elégtelenség miatti hospitalizációból állt.

A BEAUTIFUL-vizsgálat részletes analízise során az ivabradin elsősorban a magasabb (>70/perc) szívfrekvenciával és/vagy limitáló anginás panaszokkal rendelkező betegeken bizonyult hatékonynak. A >70/perc szívfrekvenciával rendelkező betegek alcsoportjában (összesen 5392 beteg) az ivabradin kezelés jelentősen, 22%-kal csökkentette a kompozit koronária-végpontot (kórházi felvétel fatális vagy nem-fatális szívinfarktusz vagy instabil angina pectoris miatt). Az ivabradin ezen jótékony hatása a javasolt optimális gyógyszeres kezelés felül, néhány hónappal a kezelés indítását követően jelentkezett, és az átlagosan közel 2 éves utánkövetés során végig megfigyelhető volt. A gyógyszer a kompozit koronária-végpont mellett jelentősen csökkentette (36%-kal) a fatális vagy nem-fatális szívinfarktusz miatti kórházi felvételt, valamint a koronária-revaszkularizáció szükségességét (30%-kal), beleértve a koronáriaműtétet (CABG) és a perkután koronária-intervenciót (PCI) is.

A BEAUTIFUL-vizsgálat során az anginát a legfontosabb panaszként megjelölő betegek alcsoportjában (13,8%, összesen 1507 beteg) különösen hatékonynak bizonyult az ivabradin kezelés. A primer végpont (CV halálozás vagy akut szívinfarktusz vagy újkeletű keringési elégtelenség miatti hospitalizáció) 24%-al, az infarktusz miatt bekövetkező hospitalizáció 42%-kal csökkent. A limitáló anginás alcsoportban, ha a betegek nyugalmi frekvenciája >70/perc felett volt, akkor az infarktusz miatt bekövetkező hospitalizáció 73%-kal csökkent (2. ábra).

A vizsgálat időtartama alatt a betegek az ivabradint igen jól tolerálták. A súlyos, nemkívánt mellékhatások gyakorisága nem különbözött az ivabradint szedő betegek (1233 beteg, 23%) és a placebo csoport (1239 beteg, 23%) között. A gyógyszeres kezelést 1528 beteg (28%) szakította meg az ivabradin csoportban, 856 beteg (16%) pedig a kontroll

2. ábra:  
Az ivabradin hatása a miokardiális infarktus miatt bekövetkező hospitalizációra a limitáló anginában szenvedő alcsoportban (BEAUTIFUL-tanulmány alcsoport-analízis) (3 alapján módosítva)



csoportban. Az ivabradint szedő betegek gyakrabban szakították meg a kezelést bradycardia miatt. Ugyanakkor a bradycardia csak a betegek 2,7%-ában volt szimptomatikus. Vizuális tünetek, látászavar miatt 28 betegnél (0,5%) kellett csak elhagyni az ivabradint, hasonló panasz 9 betegnél (0,2%) fordult elő a placebocsoportban. Mind a bradycardia, mind pedig a vizuális zavarok reverzibilisek voltak.

## A BEAUTIFUL TANULMÁNY HATÁSA A MINDENNAPOS KLINIKAI GYAKORLATRA

Kiemelendő, hogy a BEAUTIFUL-vizsgálat volt az első nagy tanulmány, amely egy-

szerű klinikai paraméter, a nyugalmi pulzusszám hatását vizsgálta a kardiovaszkuláris végpontokra balkamra-diszfunkciós, stabil koronáriabetegeken.

Emellett a BEAUTIFUL-vizsgálat volt az első prospektív vizsgálat, amely bizonyította, hogy a magasabb nyugalmi szívfrekvenciával rendelkező (>70/perc) koronáriabeteg az optimális kezelés ellenére jelentősen nagyobb CV rizikóval rendelkezik. A BEAUTIFUL-vizsgálat adatai alapján a koronáriabetegek több mint a felének a béta-blokkoló kezelés ellenére 70/perc-nél nagyobb volt a nyugalmi pulzusszáma. Ebben az alcsoportban az ivabradin – dacára az optimális, konvencionális gyógyszeres kezelésnek – jelentősen tovább csökkentette a koronária-eseményeket és a revaszkularizációs igényt. Mindezen klinikai adatok alapján az ivabradin alkalmazása egyértelműen javasolt standard terápiával kombinációban, amely magában foglalja a béta-blokkolót is (vagy béta-blokkoló kontraindikáció, intolerancia esetén) sAP-ban szenvedő betegeknek 70/perc feletti szívfrekvencia mellett. Az ivabradin (béta-blokkolóval kombinálva is) biztonságos gyógyszer, számottevő mellékhatása – a bradycardiától eltekintve – nem volt. Számítások szerint ezeknek az elveknek és az ivabradinnak az alkalmazásával évente egymillió balkamra-diszfunkciós sAP beteg esetében 10 000 szívizominfarktus és 6000 koronária-revaszkularizáció lenne megelőzhető.

## IRODALOM

1. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807–816.
2. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817–821.
3. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomised, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2337–2345.
4. Thollon C, Cambarrat C, Vian J, et al. Electrophysiological effects of S 16257, a novel sino-atrial node modulator, on rabbit and guinea pig cardiac preparations: comparison with UL-FS 49. *Br J Pharmacol* 1994; 112: 37–42.
5. DiFrancesco D, Camm AJ. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs* 2004; 64: 1757–1765.