

Lépésváltás a szívelégtelenség kezelésében – Beléphet-e az ivabradin az elit klubba?

Habon Tamás

Pécsi Tudományegyetem,
Klinikai Központ,
I. sz. Belgyógyászati Klinika,
Kardiológiai Osztály, Pécs

Levelzési cím:

Dr. Habon Tamás

7623 Pécs, Rákóczi út 2.

E-mail: tamas.habon@aok.pte.hu

A szívelégtelenség a fejlett társadalmak egyik leggyakoribb betegsége. A rendelkezésre álló korszerű terápiák ellenére a betegség prognózisa továbbra is rossz, az egészségügyi költségvetésre rótt teher is jelentős. A krónikus szívelégtelen betegek bázisterápiáját azok a gyógyszerek, illetve beavatkozások alkotják amelyek igazoltan csökkentik a betegség mortalitását, javítják az életminőséget, csökkentik a hospitalizációs események számát. A neurohormonális gátló ACE-inhibitor/ARB, β -blokkoló, mineralokortikoid-receptor-antagonista és megfelelően válogatott betegeken a szív reszinkronizációs kezelése ennek megfelelően az ajánlásokban is a legerősebb evidenciaszinten kerül említésre. A fenti terápiás lehetőségeknek további közös jellegzetessége, hogy kedvező hatással vannak a kórélettani szempontból kiemelkedő fontosságú bal kamrai remodellingre. Az utóbbi évek epidemiológiai és klinikai vizsgálatai rávilágítottak a szívfrekvencia kóroki szerepére szívelégtelenségben is. A β -blokkoló kezelés dóziszfüggő korlátai miatt azonban a betegek jelentős része nem, vagy nem kellő dózissal kezelésben részesül. Az elemzések arra utalnak, hogy szívelégtelenségben nem az adott β -blokkoló dózisa, hanem az általa elért szívfrekvencia-csökkentés mértéke a döntő. A SHIFT-vizsgálat és alcsoportjainak elemzése rámutatott arra, hogy ezen bázisterápiát megfelelően választott betegeknél ivabradinnal kiegészítve szignifikánsan javul a szívelégtelenség prognózisa, az életminőség, csökkenthető a szívelégtelenség miatti hospitalizációk kockázata, ezáltal csökken a szívelégtelenség kezelésének költsége is.

Az ivabradin meghívót kapott az elit klubba, az ajtó nyitott, csak be kell lépni rajta.

A SHIFT in the treatment of heart failure. Can ivabradine enter the elite club?

Chronic heart failure is a common condition in industrialized countries and affects 1-2% of the adult population. Despite evidence-based therapy, heart failure remains a serious condition with a large impact on life expectancy and quality of life. Heart failure-related health care expenses are also high. Treatment of heart failure due to left ventricular systolic dysfunction has improved enormously in the past two decades. Large bodies of evidence exist for the use of neuro-hormonal antagonists – ACE inhibitors, ARBs, aldosterone antagonists and β -blockers – to improve both symptoms and prognoses. Device therapy (CRT) is also important in specific clinical situations. All of these therapeutic strategies prevent and/or antagonize left ventricular remodeling. Recent clinical and experimental studies have shown a correlation between elevated resting heart rate and mortality risk in heart failure patients. Due to dose-dependent side effects of β -blockers most of the patients with heart failure are not on sufficient dose of β -blocker, and therefore do not reach the target heart rate. Analysis of data suggests that not the dose of β -blocker, but the achieved heart rate is the main determinant of the beneficial effect. The detailed analysis of the SHIFT study confirmed an additional positive effect of ivabradine therapy on heart failure survival, with less hospitalization and health care related expenses.

Ivabradine has been invited to the elite club. The door is open, the only thing to do is to enter.

Kulcsszavak:

szívelégtelenség, ivabradin,
klinikai tanulmányok,
szívfrekvencia, béta-blokkoló

Keywords:

heart failure, ivabradine,
clinical trials,
heart rate, beta-blocker

Az elmúlt évtizedekben számos epidemiológiai tanulmány igazolta, hogy a nyugalmi szívfrekvencia az összmortalitás, valamint a kardiovaszkuláris mortalitás független rizikófaktora. A Framingham Heart vizsgálat 30 éves utánkötése alapján a magas nyugalmi szívfrekvencia megnövekedett össz- és kardiovaszkuláris mortalitással jár az átlagpopulációban (1). Ugyanez az összefüggés volt kimutatható hipertóniás, akut miokardiális infarktuson átesett, szívelégtelen vagy kamrai diszfunkciós betegek esetén is.

Kórélettani mechanizmusok

A pontos kórélettani mechanizmusok még nem teljesen tisztázottak, de ismert, hogy kísérletes modellben az emelkedett szívfrekvencia fokozza az oxidatív stresszt, endothel-diszfunkciót okoz és együtt jár a koronária-ateroszklerózis progressziójával. A magas szívfrekvencia fokozza az oxigénigényt, csökkenti a kamrai működés hatékonyságát, beleértve a relaxációt is (2). Emellett a kontraktilitás-frekvencia összefüggés kóros változása is észlelhető szívelégtelenségben, azaz magasabb frekvencia esetén a normálissal ellentétben csökken a kontrakció ereje (3).

A szívfrekvencia csökkentése javítja a kontraktilitást és a relaxációt is valószínűleg a myocardium energiafelhasználásának csökkentésével, valamint az energiaigény és -kínálat egyensúlyának a javításával. A megnyúlt diasztoles időnek, a javuló kontraktilitásnak és telődésnek is minden bizonnyal szerepe van (3). A szívfrekvencia csökkentése tehát tehermentesíti a kamrát, legnagyobb hatással a károsodott szívben.

A szívfrekvencia, mint a szívelégtelenség rizikója a klinikai vizsgálatokban

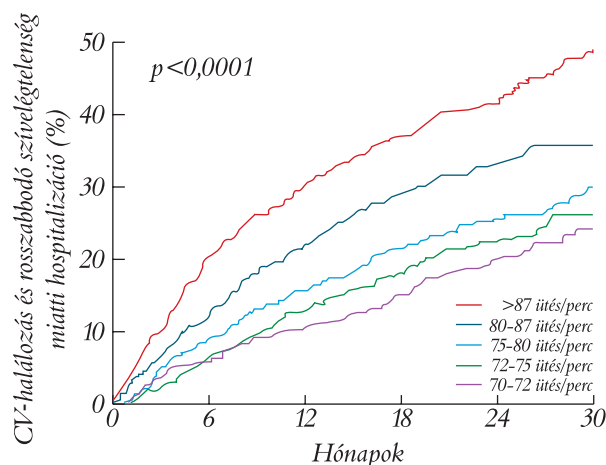
A nyugalmi szívfrekvencia és klinikai kimenetel közötti összefüggést számos vizsgálat megerősítette keringési elégtelenségben is. A CHARM-vizsgálatban, idült szívelégtelenségben szenvedő betegek esetén a kardiovaszkuláris halálozás vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció az ejekciós frakciótól és a β -blokkoló kezeléstől függetlenül 6%-os növekedést mutatott a nyugalmi szívfrekvencia minden 10/perces emelkedése mellett (4). A CIBIS-II vizsgálatban a beválasztáskor mért szívfrekvencia szignifikáns és más klinikai tényezőktől, például a β -blokkoló kezeléstől függetlenül előrejelzője volt a halálozásnak (5). Hasonló összefüggést mutatott az emelkedett nyugalmi szívfrekvencia és a kedvezőtlen klinikai kimenetel között a MERIT-HF-vizsgálat, amelynek alcsoport-analízise arra utalt, hogy az utánkötés során a klinikai események kockázata párhuzamosan emelkedett a szívfrekvencia növekedésével (6).

További prospektív adatokat szolgáltatott a szívelégtelen betegekben végzett kettős vak, placebo-kontrollos, véletlen besorolásos, multicentrikus SHIFT (Systolic Heart failure treatment with I_f inhibitor ivabradine Trial) vizsgálat placebo ágának elemzése (7). A vizsgálat célkitűzése az ivabradinnal elért szelektív szívfrekvencia-csökkenés hatásának vizsgálata volt a klinikai kimenetelre szívelégtelenségben. A SHIFT egy eseményvezérelt, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálat volt, amelyben az ivabradint vagy a placebo-t átlagosan 22,9 hónapig adták 6505 balkamradiszfunkciós betegnek, akik ajánlott, vagy maximálisan elérhető dózisu standard háttérterápiában részesültek. A vizsgálat elsődleges kombinált végpontja a kardiovaszkuláris halálozás és a szívelégtelenség miatti kórházi felvételek voltak. A placebo csoportban a legmagasabb szívfrekvencia kvintilis esetén (≥ 87 /perc) ezen végpont több mint kétszer gyakrabban fordult elő mint a legalsó csoportban ($70 < 72$ /perc; [HR]: 2,34; $p < 0,0001$). A kombinált végpont gyakorisága minden 5/perc frekvenciaemelkedés esetén 16%-kal nőtt (1. ábra).

A szívfrekvencia csökkentésének kedvező hatásai a klinikai vizsgálatokban

Egyre több bizonyítékkal rendelkezünk arról, hogy a magas szívfrekvencia nemcsak jelzője a magas kardio-

1. ábra. A kiindulási nyugalmi szívfrekvencia, valamint az összetett végpont kumulatív kockázata közötti összefüggés (kvintilisek szerint a SHIFT-vizsgálat placeboágán) (7). Eredeti megjelenés: Cowie MR *Interventional Cardiology* 2013; 5 [1]: 21-31.) a kiadó engedélyével



Kockázatnak kitett 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

vaszkuláris kockázatnak, hanem egyben megváltoztatható rizikófaktor, amelynek csökkentésével a klinikai kimenetel javulása észlelhető mind szívelégtelenségben, mind koszorúér-betegségben.

A szívelégtelenség növekvő prevalenciájú, rossz prognózisú betegség, amely a fejlett társadalmakban a lakosság 2-3%-át érinti. A szívelégtelenség kezelésének alapját a β -blokkolók, valamint a renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer gátlói képezik, amelyek igazoltan csökkentik a morbiditást, és a mortalitást. Úgy tűnik, a β -blokkolók hatékonysága, legalábbis részben, a szívfrekvencia-csökkentő hatásuknak tulajdonítható.

A β -blokkolók okozta szívfrekvencia-csökkenést különböző vizsgálatokban elemezték. Ezekben a vizsgálatokban az eredmények azt sugallták, hogy a mortalitás csökkenése közvetlen összefüggést mutatott a szívfrekvencia-csökkenés mértékével (8). Mindazonáltal, nem lehetett kizárni, hogy a mortalitás javításában a β -blokkolók egyéb jótékony hatásai is közrejátszottak. Minden 5/perc szívfrekvencia-csökkenés 18%-kal (95% CI: 6–29%) alacsonyabb halálozási rizikót jelentett. A túlélésre gyakorolt kedvező hatás nem volt összefüggésben a β -blokkoló dóziséval (9). Egy közelmúltban publikált 654 szívelégtelen betegen végzett obszervációs vizsgálatban a β -blokkoló adása és a feltitrálást követően mért szívfrekvencia mutatott független összefüggést a prognózissal, de a maximálisan tolerálható β -blokkoló dózis nem (10).

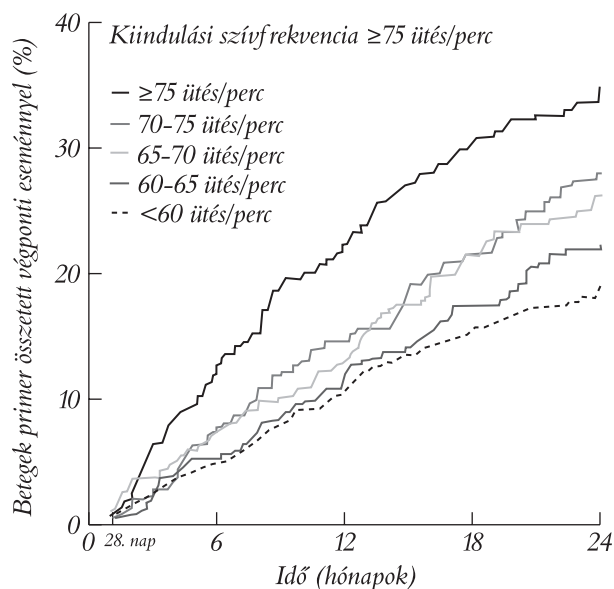
Az ivabradin egy szelektív szívfrekvencia-csökkentő szer, ezáltal egyedülálló lehetőséget nyújt a tiszta szívfrekvencia-csökkentés szívelégtelenség kimenetelére gyakorolt hatásának vizsgálatára. Az ivabradin a sinuscsomó pacemakersejtjeinek transzmembrán ioncsatornáinak közül az ún. I_f -ioncsatorna dóziszfüggő, specifikus gátlásával szelektíven mérsékli a sinusfrekvenciát, bradycardizál, anélkül, hogy más receptort vagy ioncsatornát befolyásolna. Emiatt az ivabradinnak nincsen negatív inotróp hatása, nem befolyásolja a vérnyomást, a kamrai repolarizációt vagy az AV-átvezetést, illetve a pitvari és a kamrai munkaizomzat elektromos tulajdonságait, ingerületvezetését. Nincs kamrai proaritmias aktivitása sem. Bradycardizáló hatása révén csökkenti a szív oxigénfogyasztását, javítja a koronáriakeringést és az ún. koronária flow rezervet, megtartja a koszorúerek dilatációs képességét, ezért markáns antianginás, antiiszkémiás tulajdonságokkal is rendelkezik. Klinikailag komoly bradycardiát nem okoz, β -blokkolókkal együtt adva is biztonságos (11, 12).

Az ivabradin hatását stabil koronáriabetegségben szenvedő, balkamra-diszfunkciós betegek esetén a BEAUTIFUL-vizsgálat mérte fel. A 70/perc feletti nyugalmi szívfrekvenciájú, optimálisnak tartott preventív terápiát kapó betegek esetén az ivabradin jelentősen, 22%-kal csökkentette az elsődleges végpontot (fatális vagy nem fatális AMI vagy instabil angina pec-

toris miatti kórházi felvétel) (HR 95% CI: 0,78; 0,62, 0,97; $p=0,023$).

A SHIFT-vizsgálatban, 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 halálozás valószínűségét a negyedével csökkentette (26%, $p=0,014$) és hasonló mértékben (26%, $p<0,0001$) csökkentette a szívelégtelenség rosszabbodása miatt történő hospitalizáció kockázatát is. Az elsődleges végpontok egyértelműen kedvező változása ellenére a SHIFT-vizsgálatban a teljes- és a kardiovaszkuláris mortalitás nem csökkent szignifikánsan. Ez készítette a vizsgálatot a SHIFT-adatbázis részletesebb elemzésére. A teljes SHIFT-populációban azon betegeknek volt a legalacsonyabb a kockázata, akiknek a nyugalmi szívfrekvenciája a kezelés hatására 60/perc alá csökkent. Ez azt sugallta, hogy a kiindulási szívfrekvencia mellett az ivabradin feltitrálásával elért nyugalmi szívfrekvencia, illetve a frekvenciacsökkenés mértéke is meghatározó fontosságú a betegek kimenetele szempontjából. Éppen ezért, a SHIFT-vizsgálat utólagos elemzésében részletesen vizsgálták az ivabradin kezelés előnyeit azon betegek esetén, akiknek a kiindulási nyugalmi szívfrekvenciája ≥ 75 /perc volt, összehasonlítva a <75 /perc nyugalmi szívfrekvenciájú betegekkel, valamint a kezeléssel elért nyugalmi szívfrekvencia hatását az egyes végpontokra. A ≥ 75 ütés/perc betegcsoportban az ivabradin 24%-kal csökkentette a primer összetett végpont előfordulását (HR 0,76; 95% CI, 0,68–0,85; $p<0,0001$), 17%-kal a kardiovaszkuláris halálozást (HR 0,83; 95% CI, 0,71–0,97; $p=0,0166$) és 30%-kal a szívelégtelenség miatti hospitalizáció szükségességét (HR 0,70; 95% CI, 0,61–0,80; $p<0,0001$) a placebohoz viszonyítva. A másodlagos végpontok tekintetében az ivabradin kezelés a ≥ 75 /perc betegcsoportban szignifikánsan, 17%-kal csökkentette az összhálózást ($p=0,0006$), 18%-kal a bármely ok miatti hospitalizációt ($p<0,0001$), és 21%-kal a kardiovaszkuláris okok miatti hospitalizációt ($p<0,0001$). Az eredmények alapján 17 beteget kell kezelni ivabradinnal 1 évig 1 primer végponti esemény, 19 beteget 1 szívelégtelenség miatti hospitalizáció, 52 beteget 1 kardiovaszkuláris halál, és 51 beteget 1, bármely okból bekövetkező halál megelőzéséhez.

Igen figyelemre méltó, hogy a primer összetett végpont 52%-os csökkenést mutatott azon betegek esetén, akiknek a nyugalmi szívfrekvenciája 60/perc alá csökkent a 28. napra, azokhoz viszonyítva, akiknél a nyugalmi szívfrekvencia 75/perc felett maradt ($p<0,0001$) (2. ábra).



2. ábra. A primer összetett végpont alakulása ≥ 75 perc kiindulási nyugalmi szívfrekvenciával rendelkező betegek esetén, a 28. napra elért frekvenciaértékek függvényében (SHIFT-vizsgálat) (13). (Eredeti megjelenés: Böhm M Clin Res Cardiol 2013; 102 [1]: 11–22. a kiadó engedélyével)

Fontos kiemelni, hogy az ivabradinnal kezelt csoportban a betegek 76%-a esetében a nyugalmi szívfrekvencia csökkenése meghaladta a 10/perc értéket amennyiben a kiindulási nyugalmi szívfrekvencia ≥ 75 /perc volt. Ebben a betegcsoportban a primer végponti esemény kialakulásának kockázata 37%-kal (HR 0,63; 95% CI, 0,46–0,85; $p=0,0026$), a kardiovaszkuláris halál kockázata szintén 37%-kal (HR 0,63; 95% CI, 0,42–0,92; $p=0,0018$), a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázata 44%-kal ($p=0,0016$), a szívelégtelenség miatti halál kockázata 53%-kal ($p=0,0285$) csökkent (13).

β -blokkoló kezelés a klinikai vizsgálatokban és a mindennapokban

A szívelégtelenségben végzett klinikai vizsgálatok elemzése alapján elmondhatjuk, hogy a szívfrekvencia-csökkentés elsődleges az események kivédése szempontjából. Felmerül a kérdés, hogy a megalapozott I. A indikációval alkalmazott, ezért kontraindikáció hiányában megkerülhetetlen β -blokkoló kezeléssel milyen mértékben tudjuk elérni a kívánatosnak tartott 60/perc körüli szívfrekvenciát. A SHIFT-vizsgálatban fokozott figyelmet szenteltek a β -blokkoló használat optimalizálására. β -blokkoló kezelésben a betegek 90%-a részesült, azonban a betegek mindössze negyede érte el a céldózist, és körülbelül fele a céldózis legalább 50%-át. Mindazonáltal, a β -blokkoló dózisa a SHIFT-vizsgálatban megegyezik a többi, közelmúltban, szívelégtel-

enségben végzett, nemzetközi, randomizált vizsgálatokban alkalmazott dózissal. A mindennapi klinikai gyakorlatban a betegek idős kora és kísérőbetegségei miatt semmiképpen nem számolhatunk ennél kedvezőbb eredményekkel (14).

Egy friss európai felmérés, amelyet 3226 krónikus szívelégtelenségben szenvedő beteg részvételével végeztek azt mutatta, hogy a betegek 87%-át kezelték β -blokkolóval, azonban a céldózist a carvedilol esetén a betegek mindössze 37%-ánál, bisoprolol és metoprolol esetén a betegek 21%-ánál sikerült elérni (15).

Valójában nem igazán tudjuk, hogy egy adott beteg esetén mennyi az ideális β -blokkoló dózis, azt azonban tudjuk, hogy a szívfrekvencia egy egyszerű mérőszám a kellő hatás elérését illetően (16). Egy közelmúltban publikált metaanalízis eredményei is arra utaltak, hogy nem a β -blokkoló dózisa, hanem az elért szívfrekvencia-csökkenés a döntő az események kivédésében (9).

A SHIFT-vizsgálatban az ivabradin szignifikánsan csökkentette a primer összetett végpontot ($p=0,012$) és a szívelégtelenség miatti hospitalizációt ($p=0,007$) azon betegek esetén, akik nem kaptak β -blokkolót, és valamennyi csoportban, ahol a betegek a β -blokkoló céldózisának $<50\%$ -át kapták.

Az ivabradin kezelés hatásának az egyes β -blokkoló csoportok szerinti kölcsönhatás-heterogenitási és trend elemzése nem igazolta az ivabradin hatékonyságának a változását a β -blokkoló dózisának a növekedésével. Az elemzés eredményei azt mutatták, hogy az ivabradin hatását a SHIFT-vizsgálat végpontjaira nem befolyásolta a háttérterápiaként alkalmazott β -blokkoló dózisa (17).

Ahhoz hogy a 2010-ben publikált SHIFT-vizsgálat eredményeit kellőképpen tudjuk értékelni mindenképpen indokolt áttekinteni a korábbi nagy szívelégtelenség vizsgálatok történetét. A kis esetszámú 1987-ben publikált, mérföldkőnek tekinthető CONSENSUS-vizsgálatban az enalapril kezelés a placebohoz képest 27%-os mortalitáscsökkenést eredményezett ($p=0,003$) (18). A lényegesen nagyobb esetszámú SOLVD-vizsgálatban ACE-gátló (enalapril) kezeléssel 16%-os halálozás-csökkentést észleltek ($p=0,0036$), ekkor 1991-et írtunk (19). A hasonló betegszámú 1999-ben közölt CIBIS-II vizsgálat igen jelentős 34%-os mortalitáscsökkenést mutatott és megalapozta a máig is érvényes β -blokkoló, szívfrekvencia-csökkentő kezelést szívelégtelenségben ($p=0,0001$) (20). Ugyanebben az évben publikálták a RALES-vizsgálat eredményeit, amelyben az aldosteron-antagonista spironolakton kezelés 30%-os mortalitáscsökkenést eredményezett súlyos szívelégtelen betegekben ($p=0,001$) (21). A nagyobb esetszámú posztinfarktusos átlagosan 33%-os ejekciós frakciójú szívelégtelen betegen végzett EPHEUS-vizsgálat 15%-os összhalálozás rizikócsökkenést igazolt 2003-ban ($p=0,008$) (22). A közelmúltban, 2010-ben publikált legnagyobb esetszámú SHIFT-vizsgálat elemzése azt

Habon: Lépésváltás a szívelégtelenség kezelésében

mutatta, hogy az ivabradin kezelés a ≥ 75 ütés/perc betegcsoportban szignifikánsan, 17%-kal csökkentette a másodlagos végpontnak meghatározott összhalálozást ($p=0,0006$) (14).

Az evidenciákon alapuló gyógyszeres kezelés irányelveinek megfelelően ma már minden, tünetekkel rendelkező szisztolés szívelégtelen beteg a fenti klinikai vizsgálatok eredményei alapján a legmagasabb (I A szintű) ajánlással β -blokkoló, valamint renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer gátló kezelést kap, mivel ezen szerek igazoltan csökkentik a morbiditást és mortalitást. A szívelégtelenség kezelésének legújabb, 2012-es európai ajánlása a fenti kezelés mellett továbbra is tünetes, 35% alatti ejekciós frakciójú betegek esetén sinusritmus mellett az ivabradint is besorolja II a, B ajánlással az alkalmazandó gyógyszerek közé (23). Kivételes esetben, ha β -blokkoló intolerancia áll fenn, akkor az ivabradin β -blokkoló helyett is adható ACE-gátló (vagy ARB)+mineralokortikoid-receptor-antagonista mellé (II b, C ajánlás).

Miért lényeges és miért nem öncélú a fenti klinikai vizsgálatok publikálási időpontjainak említése? Érdemes elemezni a fenti vizsgálatokba bevont betegek gyógyszeres kezelésének változását az elmúlt évtizedekben. Honnan, hova jutottunk el a klinikai vizsgálatok eredményeinek a mindennapi életben történő adaptálása során? Hogyan változott betegünk kezelése (1. táblázat) az újabb és újabb klinikai irányelvek alapján? Milyen mértékű és mekkora jelentőségű a CONSENSUS-vizsgálatban tapasztalt mortalitáscsökkenés akkor, ha a vizsgált betegek a kontrollcsoportban ugyan 50%-ban kaptak spironolactont, de nem részesültek ACE-inhibitor, és csak 2%-ban részesültek β -blokkoló kezelésben, mindemellett 94%-ban digitális

készítményt szedtek? Ugyanezen adatok a SOLVD-vizsgálatban 4 évvel később nem sokat változtak (9%, 0%, 7%, 68%). Közel tíz évvel később a CIBIS-vizsgálat idején már egyértelmű evidenciák támogatták az ACE-inhibitor alkalmazását (96%), a betegek nem kaptak β -blokkolót a kontrollcsoportban, digitáliskezelésben 51%-ban részesültek. Ilyen körülmények között csökkent bisoprolol adása mellett dramatikusan, 43%-kal a mortalitás. Ugyanebben az évben ismertették a RALES-vizsgálat eredményeit ahol már csaknem mindenki kapott ACE-gátlót (94%), 72%-a a betegeknek szedett digitáliszt és a β -blokkolót szedők aránya ugyan igen szerényen, de emelkedett (10%). Újabb 4 évet követően az EPHESUS-vizsgálatban már az akkori irányelveknek megfelelően a kontrollcsoport betegei magas százalékban részesültek ACEI és β -blokkoló kezelésben (86, illetve 75%), a digitáliszt alkalmazása háttérbe szorult.

Vajon milyen mortalitáscsökkenést lehetett volna elérni ivabradinnal, ha a kontrollcsoport kezelése nem napjaink modern RAAS és β -receptor blokkolásán alapult volna? Erre a kérdésre soha nem fogunk választ kapni, de ha figyelembe vesszük a SHIFT-vizsgálat újraelemzése alapján ivabradin kezeléssel elért 17%-os mortalitáscsökkenést és a kontrollcsoport modern, napjaink gyakorlatának lényegében megfelelő kezelését (ACEI/ARB: 91%, BB: 83%, MRA: 59%) mindenképpen komoly eredménynek kell tekintenünk. Szeretnék emlékeztetni napjaink sikertelen próbálkozásaira, amelynek során a fenti, jelentős neurohormonális gátlást eredményező kezeléshez hozzáadott további gyógyszerekkel nem sikerült érdemi eredményt elérni, miközben a mellékhatások gyakorisága növekedett.

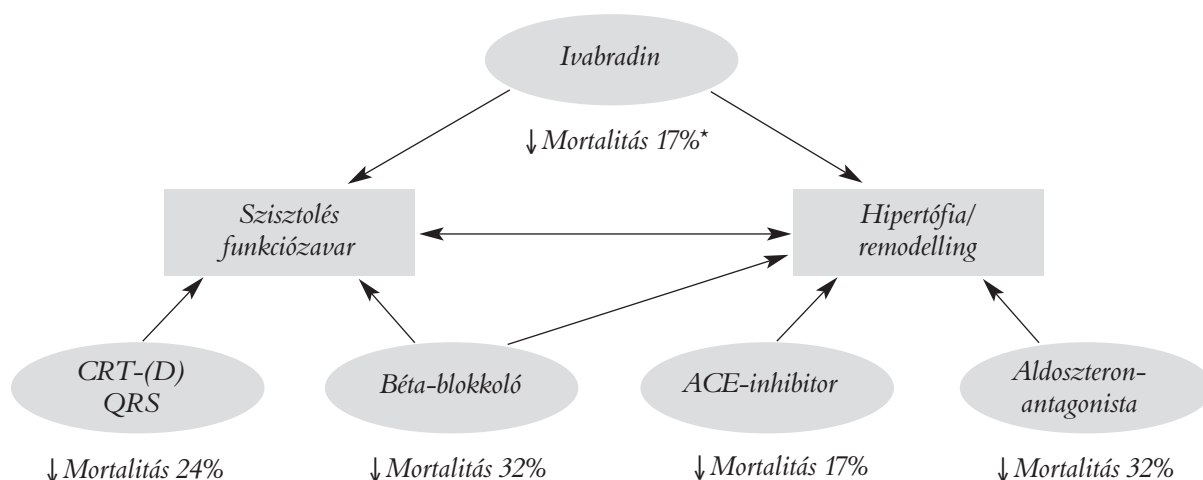
Az ivabradin és a placebo csoportot összehasonlítva,

1. táblázat. Mortalitáscsökkenés és gyógyszeres kezelés a meghatározó klinikai vizsgálatokban, szívelégtelenségben

Klinikai vizsgálat (közlés éve)	Vizsgált szer	Összmortalitáscsökkenés	Placeboág gyógyszeres kezelése			
			ACEI	BB	ALDO	DIG
CONSENSUS (1987)	Enalapril	-27% $p=0,003$	0%	2%	50%	92%
SOLVD (1991)	Enalapril	-16% $p=0,0036$	0%	7%	9%	68%
CIBIS-II (1999)	Bisoprolol	-34% $p=0,0001$	96%	0%	NR	51%
RALES (1999)	Spironolacton	-30% $p=0,001$	94%	10%	0%	72%
EPHESUS (2003)	Eplerenon	-15% $p=0,008$	86%	75%	0%	NR
SHIFT (2010)	Ivabradin	-17%* $p=0,0006$	91%	90%	59%	22%

* ≥ 75 /perc frekvenciával rendelkező betegekben

Habon: Lépésváltás a szívelégtelenség kezelésében



3. ábra. A szívelégtelenség kimenetelét befolyásoló kezelési lehetőségek (adaptálva: Douglas L. Mann and Michael R. Bristow *Circulation* 2005; 111: 2837–2849.) (27) * ≥ 75 /perc szívfrekvenciával rendelkező betegekben

ivabradin terápia mellett kevesebb volt a szívelégtelenséggel összefüggő összes hospitalizáció (902 esemény vs. 1211 esemény; RR=0,75; 95% CI: 0,65–0,87, $p=0,0002$). A közel 2 éves követési idő alatt a placebo-hoz képest szignifikánsan kisebb kockázata volt a második (6% vs. 9%, HR=0,66; 95% CI: 0,55–0,79, $p<0,001$) és akár a harmadik hospitalizációnak is (3% vs. 4%, HR=0,71; 95% CI: 0,54–0,93, $p<0,012$) (24, 25).

További előnyökre mutatott rá a SHIFT egyik alvizsgálata, ahol az ivabradinnal kezelt szisztolés szívelégtelen betegek egészséggel összefüggő életminőségének (HQoL-health-related quality of life) változását mérték. Az alvizsgálat azt mutatta, hogy 12 hónap után az ivabradin okozta szívfrekvencia-csökkenéssel ($-10,1$ /perc; placebohoz korrigált, $p<0,001$) párhuzamosan javultak a KCCQ pontszámok (CSS+1,8, OSS+2,4; placebohoz korrigált, $p=0,02$ és $p<0,01$), valamint csökkent az elsődleges összetett végpont előfordulása (26).

Mi állhat ezeknek a rendkívül kedvező eredményeknek a hátterében? Választ adhat erre a SHIFT-vizsgálat egy másik alcsoport-analízise. A szívizom-remodelling központi helyet foglal el a szívelégtelenség kórélettanában (27) és elfogadott prognosztikai faktor a szívelégtelen betegek esetén. A bal kamra tágulása összefüggést mutat a kardiális történések emelkedett rizikójával, mivel az ejekciós frakció csökkenése erőteljes prediktora a kardiovaszkuláris morbiditásnak és mortalitásnak. A SHIFT szívultrahangos alvizsgálata éppen az előbbieken bemutatott ismereteken alapul, vagyis morfológiai és funkcionális változások igazolása révén próbálja az ivabradin jótékony hatását megmutatni a kardiális remodellingre és a bal kamra-funkcióra. Az ivabradin terápia a placeboval szemben 8 hónap után csökkentette a bal kamrai

vég-szisztolés térfogatindexet (LVESVI) ($-7,0 \pm 16,3$ vs. $-0,9 \pm 17,1$ ml/m², $p < 0,001$), emellett javította a bal kamrai végdiasztolés térfogatindexet (LVEDVI) és az ejekciós frakciót. Az is igazolódott, hogy a nagy SHIFT-vizsgálat elsődleges végpontjainak (kardiovaszkuláris mortalitás és a kórházi felvétel romló szívelégtelenség miatt) előfordulása összefüggést mutatott a LVESVI változásával (28, 29).

Következtetések

A szívelégtelenség a fejlett társadalmak egyik leggyakoribb betegsége. A betegség átlagosan a lakosság mintegy 2-2,5%-át érinti, ami az idősebb korosztályban akár a 10%-ot is elérheti. A rendelkezésre álló korszerű terápiák ellenére a betegség prognózisa továbbra is rossz, a szívelégtelenség miatt kórházban kezelt betegek 4 éves túlélése csupán 50%. Emellett ez a betegség az életminőséget is jelentősen rontja, az egészségügyi költségvetésre rótt teher szintén jelentős. A hazai adatok is alátámasztják a nemzetközi statisztikákat (30). Ezért új terápiás lehetőségek, stratégiák megalkotása a mai medicina egyik fő feladatává vált (31). A krónikus szívelégtelen betegek bázisterápiáját azok a gyógyszerek, illetve beavatkozások alkotják, amelyek igazoltan csökkentik a betegség mortalitását, javítják az életminőséget, csökkentik a hospitalizációs események számát. Érthető, hogy ezen széles körű és erős evidenciákon alapuló terápiás lehetőségek – ACEI/ARB, β -blokkoló, MRA – az ajánlásokban is igen hangsúlyosan, I A szinten reprezentáltak. A gyógyszeres kezelés mellett meg kell említeni, hogy megfelelően válogatott betegeken a szív reszinkronizációs kezelése is csökkenti az újabb eseményeket és a szívelégtelenség miatti hospitalizációt. Az „elit klubot” alkotó terápiás lehetőségeknek közös jellegzetessége,

hogy kedvező hatással vannak a kóréletteni szempontból kiemelkedő fontosságú bal kamrai remodelingre (3. ábra) (27).

A SHIFT-vizsgálat és alcsoportjainak elemzése rámutatott arra, hogy megfelelően választott betegeknél a bázissterápiát ivabradinnal kiegészítve szignifikánsan

javul a szívelégtelenség prognózisa, csökkenthető a szívelégtelenség miatti hospitalizációk és rehospitalizációk kockázata, ezáltal jelentősen csökkenthetők a szívelégtelenség kezelésének költségei is. Az ivabradin meghívót kapott az elit klubba, az ajtó nyitott, csak be kell lépni rajta.

Irodalom

- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489–1494.
- Reil J-C, Custodis F, Swedberg K, et al. Heart rate reduction in cardiovascular disease and therapy. *Clin Res Cardiol* 2011; 100: 11–19.
- Heusch G. Heart rate and heart failure: not a simple relationship. *Circ J* 2011; 75: 229–236.
- Castagno D, Skali H, Takeuchi M, et al. For the CHARM Investigators Association of heart rate and outcomes in a broad spectrum of patients with chronic heart failure: results from the CHARM-HF Program. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1785–1795.
- Lechat P, Hulot J-S, Escolano S, et al. On behalf of the CIBIS II investigators Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. *Circulation* 2001; 103: 1428–1433.
- Gullestad L, Wikstrand J, Deedwania P, et al; for the MERIT-HF study group. What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta-blocker?: experiences from the Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 252–259.
- Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 886–894.
- Kjekshus J, Gullestad L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure. *Eur Heart J* 1999; 1 (Suppl. H): H64–H69.
- McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009; 150: 784–794.
- Cullington D, Goode KM, Clark AL, et al. Heart rate achieved or beta-blocker dose in patients with chronic heart failure: which is the better target? *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 737–747.
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000597/WC500043590.pdf
- Borbola J. Ivabradin: az alacsonyabb sinusfrekvencia elérése növeli a gyógyszeres kezelés sikerességét krónikus szívelégtelenségben. *Card Hung* 2013; 43: A8–12.
- Böhm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 11–22.
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875–885.
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 808–817.
- Tavazzi L, Maggioni AP, Borer JS. Should we revise our approach to 'optimal medical therapy'? The case of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2013; 34: 2792–2794.
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose? *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1938–1945.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429–1435.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–1321.
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* 2012; 33: 1787–1847.
- Borer JS, Böhm M, Ford I, et al. On behalf of the SHIFT Investigators. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J* 2012; 33: 2813–2820.
- Barta J, Édes I. Az ivabradin csökkenti a szívelégtelenség romlása miatt bekövetkező ismételt hospitalizációk gyakoriságát krónikus szisztolés szívelégtelenségben – A SHIFT-vizsgálat post hoc analízisének eredményei. *Card Hung* 2013; 43: A1–7.
- Ekman I, Chassany O, Komajda M, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J* 2011; 32: 2395–404.
- Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and Models in Heart Failure. *The Biomechanical Model and Beyond*. *Circulation* 2005; 111: 2837–2849.
- Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodeling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J* 2011; 32: 2507–2515.
- Gál R, Halmosi R, Tóth A, et al. Az ivabradin hatása a bal kamrai remodelingre, illetve a betegek életminőségére: két SHIFT-alvizsgálat eredményeinek ismertetése. *Card Hung* 2011; 41: 10–17.
- Tomcsányi J, Tóth E. Szívelégtelenség epidemiológiája és terápiája Magyarországon a XXI. század elején. *Card Hung* 2012; 42: 42–49.
- Cowie MR. Ivabradine: The Start of a SHIFT in Heart Failure Treatment. *Interv Cardiol* 2013; 5: 415–426.