

A SZÍVFREKVENCIA JELENTŐSÉGE KRÓNIKUS ISZKÉMIÁS SZÍVBETEGBEN

Zámolyi Károly dr.

Bajcsy-Zsilinszky Kórház,
Kardiológiai Osztály,
Budapest



O L O H U

A cikk online változata
megtalálható a
www.olo.hu weboldalon.

A nyugalmi szívfrekvencia a kardiovaszkuláris állapot legkönnyebben mérhető paramétere, bár sokszor figyelmen kívül hagyják. Az emelkedett nyugalmi szívfrekvencia és a megnövekedett kardiovaszkuláris mortalitás kapcsolata egyértelmű, különösen igaz ez a kapcsolatot a koronáriabetegségben vagy szívelégtelenségben szenvedők esetében. Stabil angina pectoris esetén az optimális célfrekvencia elérése nélkül eredményes kezelést nem tudunk alkalmazni. Ennek a fő gyógyszere a béta-blokkoló, amely intolerancia vagy kontraindikáció miatt nem mindig alkalmazható. Újabb rendelkezésünkre áll egy új, sinuscsomóra szelektíven ható, és ezáltal bradycardizáló szer, az ivabradin. Az újabb vizsgálatok szerint ez a szer nemcsak a béta-blokkolók alternatívájaként, hanem a két szer kombinációjával kedvező additív hatást eredményez krónikus koronáriabetegyek kezelésében.

Állatokon tanulmányozták a szívfrekvencia és az élettartam közötti összefüggést és egy szemilogaritmikus fordított kapcsolatot állapítottak meg. Minél szaporább a szívfrekvencia, annál rövidebb a várható élettartam. Ez alól csak az ember jelent kivételt (1). A magyarázat az lehet, hogy minél kisebb testnagyságról van szó, annál fokozottabb a metabolizmus és következményeként a szívfrekvencia.

A megnövekedett szívfrekvencia kockázati tényezőként szerepel az egészséges népesség körében is. Egy francia munkacsoport 5313 tünetmentes férfit (42-53 év között) követett 23 éven keresztül (2). Három kardiovaszkuláris végpontot vizsgáltak: ösztörtalitás, nem hirtelen halál akut miokardiális infarktussal és hirtelen halál akut miokardiális infarktussal.

70-75/perc frekvencián mindhárom kimenetel rizikója megnőtt, de 75/perc feletti frekvencián elsősorban az AMI-hoz társuló hirtelen halál rizikója nőtt több mint háromszorosára. A Framingham-vizsgálatban hipertóniás betegeken igazolták, hogy a növekedett szívfrekvencia a kardiovaszkuláris mortalitás független rizikó faktora férfiakban (3). Az ösztörtalitás

jelentősebb növekedése >75/perc, de még inkább >84/perc frekvencián volt észlelhető. Ez az adat azért fontos számunkra, mert az újabb ismereteink szerint hipertóniában – egyéb társbetegség hiányában – nem kell törekednünk jelentősebb szívfrekvencia csökkentésre, szemben az iszkémiás szívbetegséggel és a szívelégtelenséggel. Újabb klinikai vizsgálat (SHIFT Study) hívta fel a figyelmünket arra, hogy a szívfrekvenciának a szívelégtelenségben szenvedő betegekben is túlélést befolyásoló hatása van (4). Az ivabradin halálozást szignifikánsan csökkentő bradycardizáló hatása (RRR: 26%) azokban a szívelégtelenségben szenvedő betegeken jelentkezett, akiknek a szívfrekvenciája 70/perc felett volt. Ebben a betegcsoportban is fontos, hogy a rutinszerűen adott béta-blokkoló kezelés mellett figyeljünk a frekvencia megfelelő csökkentésére.

A magasabb szívfrekvencia a szimpatikus idegrendszer nagyobb aktivitását jelzi, ami összefüggésben van a hirtelen halállal is. Shaper-vizsgálatában > 90/perc szívfrekvencia esetén a hirtelen szívhalál relatív rizikója 5,2 (5). Hasonló volt az összefüggés férfiakon a CASTEL-vizsgálatban is (6).

Több longitudinális epidemiológiai vizsgálatban elemezték a növekedett szívfrekvencia hatását a koronáriabetegségre, kardiovaszkuláris betegségekre általában, és olyan alcsoportokban mint idős kor, hipertónia és diabétesz. A vizsgálatok többsége igazolta, hogy a szívfrekvencia független rizikófaktora a koronáriabetegségnek (7, 8). Ezt az összefüggést férfiakon igazolták, nőknél ez az összefüggés nem egyértelmű. Állatkísérletek és humán adatok is igazolták, hogy a magasabb szívfrekvencia fokozza az ateroszklerózis progresszióját és elősegíti a plakkruptúrát(9). Emellett a magas szívfrekvencia számos kedvezőtlen hatását igazolták: csökken a kollaterális erek kialakulása, paradox módon vazokonstriktió lép fel, fokozódik a kollaterális steal és romlik az endothelfunkció.

Bár a miokardiális iszkémia és az angina nem szinoním fogalmak – iszkémia lehet angina nélkül is – általánosan elfogadott, hogy az angina pectoris oka miokardiális iszkémia. Az iszkémia a miokardiális oxigénigény és az oxigénellátás egyensúlyának a felbomlása miatt jön létre. Vagy nő az igény, vagy csökken az ellátás, illetve mindkettő fennállhat.

MIOKARDIÁLIS OXIGÉNELLÁTÁST ÉS -IGÉNYT MEGHATÁROZÓ TÉNYEZŐK

Koronária véráramlás:

- koronária rezisztencia:
 - fix sztenózis,
 - dinamikus értónus,
 - bal kamra falfeszülése.
- Koronária perfúziós nyomás.
- Diasztole időtartama (szívfrekvenciától függ).

Myocardialis oxigénfelhasználás:

- bal kamra falfeszülése (transzmurális nyomás \times radius):
 - preload,
 - afterload,
- Kontraktilis állapot.
- Szívfrekvencia.

Látható, hogy a szívfrekvenciának szerepe van mind a koronária áramlás, mind az oxigénigény oldalán. Angina akkor jelentkezik, amikor az oxigénigény meghaladja az oxigénkínálatot és szívizom iszkémia lép fel. A szív oxigénigényének legfontosabb komponense a szívfrekvencia, aminek optimális szinten tartása a legfontosabb terápiás eszköz az angina megelőzésében. Számtalan vizsgálat bizonyította a szívfrekvencia csökkentés hasznát koronáriabetegségben. A vizsgálatok hetero-

gének, mert néhányan akut infarktusz utáni kórházi, illetve 30 napos mortalitást, mások a hosszú távú prognózist vizsgálták stabil koronáriabetegeken. Posztinfarktusos betegek nagy kiterjedésű infarktusz és megromlott bal kamra-funkció esetén érhető a magasabb szívfrekvencia. Diaz nagyszámú stabil koronáriabeteget vizsgált. 24 900 beteget átlagosan 14,7 évig követett (10). Megállapította, hogy a magasabb szívfrekvencia a kardiovaszkuláris halálozás független rizikófaktora, ugyanis amennyiben a szívfrekvencia 62/percről >83/percre nőtt a halálozás relatív rizikója 31%-kal emelkedett.

Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy a szívfrekvencia csökkentése az iszkémiás szívbeteg kezelésének a sarokköve. Erre a célra mostanáig a béta-blokkolók álltak rendelkezésünkre, amelyek nemcsak a tünetek csökkentésében, hanem a prognózis javításában is meghatározó szerepet játszanak.

A szív béta adreno-receptorainak a blokádjával az angina pectoris kedvezően befolyásolható. A béta-blokkolók antianginás hatása az oxigénigény csökkentésével érvényesül, amelyben a szívfrekvencia és a szisztolés vérnyomás csökkentő hatás a legfontosabb. A szívfrekvencia csökkenése kétféle módon fejti ki kedvező hatását: csökken a vérnyomás és ezáltal az oxigénigény, a másik pedig a hosszabb diasztolés telődési idő, amely növeli a koronária perfúzió idejét. Újabban a bradycardizáló hatásnál fontosabbnak gondolják a miokardiális iszkémia kezelése szempontjából a béta-blokkolók kontraktilitást csökkentő hatását.

AHA/ACC ajánlás szerint a béta-blokkolók dózísát úgy kell titrálni, hogy a nyugalmi szívfrekvencia 55-60/perc legyen stabil anginában, és <50/perc súlyos anginában, kivéve ha kontraindikáció áll fenn (11). Ezt a célfrekvenciát a betegek jelentős részében nem érik el.

Ezt a saját felmérésünk is igazolta, amely azért volt tanulságos, mert a krónikus koronáriabetegek kezelése mindenben megfelelő volt, az ajánlások szerint történt. A nagyarányú béta-blokkoló kezelés ellenére a betegek nem érték el a kívánatos célfrekvenciát. Ennek oka elsősorban a béta-blokkolók aluldozozása volt.

Jól ismertek a béta-blokkoló kezelést limitáló tényezők, amelyek között a társbetegségek miatti kontraindikációk és a mellékhatások a legfontosabbak.

Az Euro Heart Survey adatai szerint Európában stabil angina pectorisban a betegek mindössze 67%-a kap béta-blokkolót. Ennek

oka a tolerálhatóságában van. Főleg idős betegeken, olyan kísérőbetegségek esetén mint az obstruktív tüdőbetegség (COPD), diabetesz és intermittáló claudicatio, vagy szexuálisan aktív férfiak esetében a béta-blokkolókat nem mindig, vagy nem megfelelő dózisban adhatók.

Mindezek alapján érthető az a törekvés, hogy olyan gyógyszert fejlesszenek ki, amely a szívfrekvenciát nem a szimpatikus gátláson keresztül csökkenti. Újabban bétablokkoló-intolerancia vagy -kontraindikáció esetén a direkt szinuszcsoomó gátló ivabradin áll rendelkezésünkre.

Az ivabradin az olyan szer, amely szelektíven és specifikusan kizárólag a szinuszcsoomóban fejt ki a hatását, annak deprimálásával csökkenti a szívfrekvenciát. Az ivabradin a sinuscsomóban szelektíven gátolja az I_f („funny”) áramot, amely egy befelé irányuló Na- és K-áram. Ezt a hatást a hiperpolarizáció által aktivált, ciklikus nukleotidfüggő (HCN) csatornákhöz (főleg ezek 4-es izoformájához) való kötődése révén fejt ki. A gátlás hatására a szinuszcsoomóban a spontán diasztolés depolarizáció meredeksége csökken, amely a szívfrekvencia csökkenését eredményezi. Az antianginás hatását több vizsgálatban igazolták, még béta-blokkolóval és Ca-csatorna blokkolóval való összehasonlításban is bizonyította ezt a hatását. A QT-távolságot nem nyújtja meg, nincs negatív inotrop hatása. Mellékhatásként 1% alatti gyakorisággal szemkáprázás fordulhat elő.

A kettős vak, prospektív BEUTIFUL-vizsgálatba 10917 beteget vontak be 33 országban, 781 centrumban (12). A betegeknek igazolt koszorúér-betegsége és balkamra-diszfunkciója (40% alatti ejekciós frakciója) volt. A szinuszritmusban lévő betegeknek nem lehetett pacemaker, és beválasztási kritérium volt a 60/pec vagy annál nagyobb pulzusszám. A betegek a randomizáció szerint vagy placebót vagy ivabradint kaptak először 2×5 mg-os dózisban, amit három hét elteltével a pulzusszámtól függően $2 \times 7,5$ mg-ra lehetett feltírálni. Az utánkövetés 3 éven keresztül folyt. Nagykokázatú betegekről volt szó, hiszen több mint kétharmaduk hipertóniában, több mint egyharmaduk diabetes mellitusban szenvedett. Ugyanakkor korszerű terápiában részesültek, 94%-uk kapott trombocitaaggregáció-gátló kezelést, 90%-uk kapott ACE-gátlót, angiotenzinreceptor-blokkolót vagy mindkettőt, 87%-ukat béta-blokkolóval, 72%-ukat statinnal is kezelték. A primer összetett vég-

pont volt a kardiovaszkuláris halál, akut infarktus miatti kórházi felvétel és újkeletű vagy rosszabbodó szívelégtelenség miatti kórházi felvétel.

Az ivabradin 6/perccel csökkentette az egy éves kontroll során a szívfrekvenciát. Az ivabradin a kontrollhoz képest a primer végpontot szignifikánsan nem befolyásolta, de a betegek 70/perces vagy nagyobb szívfrekvenciájú csoportjában az ivabradin szignifikánsan, 36%-kal csökkentette a másodlagos végpontoknak számító fatális és nem fatális miokardiális infarktusok miatti hospitalizációt és 30%-kal a koronária revaszkularizációs beavatkozások számát.

A kontroll csoportban a 70/percet meghaladó szívfrekvenciájú betegeknél nagyobb volt a halálozás és a szívinfarktus előfordulása. A 70/perc alatti szívfrekvenciánál viszont ezek az események szignifikánsan ritkábban fordultak elő. A BEUTIUFUL az első olyan vizsgálat, amely bizonyította, hogy ha alacsonyabb a szívfrekvencia, akkor a kardiovaszkuláris események ritkábban fordulnak elő.

A frekvencia tehát fontos prognózisjelző tényező és a bradycardia nagyon lényeges az anginás beteg optimális kezelése szempontjából. Az ivabradin úgy képes csökkenteni a szívfrekvenciát, hogy közben megőrzi a miokardiális kontraktilitást és relaxációt, az AV vezetést, kamrai repolarizációt és a vérnyomást. Az ivabradin nem gátolja a terhelés alatti koronária vazodilatációt, vagyis megőrzi az endothel-függő vazodilatációt nyugalomban és terheléskor is, szemben az atenolollal, amely alfa-adrenoreceptor mediálta koronária vazokonstriktiót okoz. Mindezen hatások a koronária áramlás növekedését idézik el, vagyis az ivabradin nemcsak a miokardiális oxigénigényt csökkenti, hanem fokozza az oxigénellátást is.

A BEAUTIFUL-vizsgálat fontos üzenete, hogy az ivabradin biztonságosan adható bétablokkolóval együtt, hiszen a vizsgálat során csak nagyon kis számban fordult elő jelentősebb, tüneteket okozó bradycardia.

Stabil angina pectorisban a 70/perc feletti szívfrekvencia esetén az ivabradin javította az életkilátásokat. Az ivabradin az első olyan antianginás szer, amely optimális preventív kezelés mellett is csökkenteni képes a miokardiális infarktus és revaszkularizáció rizikóját stabil anginás betegeken. A másik fontos üzenete a vizsgálatnak, hogy a szívfrekvencia fontos vezérfonala lehet az optimális kezelésnek koronáriabetegeken, mivel a stabil bete-

gek több mint felének a szívfrekvenciája 70/percnél magasabb volt és ezeken a betegeken volt eredményes az ivabradin hozzáadása. Az angina pectoris mellett a balkarma-diszfunkció-szívelégtelenség minden formájában fontos a szívfrekvencia csökkentése, amit a béta-blokkolók mellett most már ivabradinnal is elérhetjük.

Az ASSOCIATE-vizsgálatban az ivabradin antianginás és antiiszkémiás hatását vizsgálták olyan krónikus stabil anginás betegeken, akik béta-blokkoló kezelésben részesültek (13). A négy hónapos randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatban 889 beteg vett részt, akiknek az egyik csoportja az 50 mg/nap atenolol mellé két hónapig 2×5 mg ivabradint kapott, amit 2×7,5 mg-ra emeltek a további két hónapban. A betegek másik fele az atenolol mellé placebót kapott. A betegek Bruce-protokoll szerinti futószőnyeg terhelésen vettek részt a randomizációkor, a második és a negyedik hónapban.

A teljes terhelési idő négy hónap múlva $24,3 \pm 65,3$ sec-kal nőtt az ivabradin csoportban, míg a placebocsoportban a növekedés csak $7,7 \pm 63,8$ sec volt. A különbség szignifi-

kánsnak mutatkozott. A kombinációs kezelés jól tolerálható volt, csak 1,1%-ban kellett az ivabradin kezelést felfüggeszteni szinusz bradycardia miatt. Ez a vizsgálat is bizonyította, hogy a béta-blokkoló és ivabradin együttes adása stabil anginás betegeken további kedvező hatást eredményez.

A most befejezés előtt álló SIGNIFY-vizsgálatban olyan koronáriabetegeken vizsgálták az ivabradin morbiditás-mortalitást befolyásoló hatását, akiknek nem volt klinikai szívelégtelenségük (14). A vizsgálat hipotézise az volt, hogy a stabil koronáriabetegeken az ivabradinnal történő szívfrekvencia csökkentés megjavítja a kardiovaszkuláris mortalitást és morbiditást.

Az Európai Kardiológus Társaság Stabil Angina Pectoris 2013-as ajánlása szerint az ivabradin második vonalbeli szerekek között szerepel az anginás panaszok csökkentésére (15).

Az ivabradinnal végzett vizsgálatok felhívták a figyelmünket a szívfrekvencia jelentőségére, a célfrekvencia elérésére kell törekednünk, amiben a béta-blokkolók mellett új gyógyszer áll rendelkezésünkre.

IRODALOM

1. Levine H. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1104–1106.
2. Jouven X, Jean-Philippe Empana, et al. Heart-Rate Profile during Exercise as a Predictor of Sudden Death. *N Engl J Med* 2005; 352: 1951–1958.
3. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148–1154.
4. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376 (9744): 875–885.
5. Shaper AG, Wannamethee G, Macferlane PW, et al. Heart rate, ischemic heart disease and sudden death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993; 70: 49–55.
6. Perk G, Stessman J, Ginsberg G, et al. Sex differences in the effect of heart rate on mortality in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1260–1264.
7. Greenland P, Daviglius M, Dyer A. Resting heart rate is a risk factor for Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality: The Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 853–862.
8. Filipovsky J, Ducimetiere P, Safar M. Prognostic significance of exercise heart rate and blood pressure in middle-age men. *Paris Prospective Study. Hypertension* 1992; 20: 333–339.
9. Heidland U, Strauer B. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477–1482.
10. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967–974.
11. Gibbons R, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation* 2003; 107: 149–158.
12. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet* 2008; DOI:10.1016/S0140-6736(08)61170-8. Available at:www.thelancet.com
13. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 540–548.
14. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Study assessInG the morbidity-mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease (SIGNIFY trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease without clinical heart failure. *Am Heart J* 2013; 166 (4): 654–661.
15. Task Force Members: Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949–3003.

A cikk megjelenését a Servier támogatta.