

Kalp yetersizliğinde standart tedaviye eklenen Ivabradin kardiyovasküler mortalite ve hospitalizasyon oranlarına ek olarak ventriküler volüm ve fonksiyonlarını da düzeltmektedir. ESC 2011 Kongresi, Paris, Fransa, 27-31 Ağustos 2011

Effects of heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodeling and function: results of the SHIFT echocardiography substudy

Prof. Dr. Yüksel Çavuşoğlu

Bir yıl önce sonuçları açıklanan SHIFT çalışması, ivabradin'in EF<%35 ve sinüs ritminde olan ve ACEİ, beta bloker ve aldosteron antagonisti tedavisi almakta olan orta-ileri kalp yetersizliği (KY) olgularında primer son nokta olan kardiyovasküler (KV) mortalite ve KY'den hastaneye yatışları %18 oranında (p<0.0001) azalttığını ortaya koymuştu. Ayrıca, KY'den ölüm (p<0.014), herhangi bir nedenle hospitalizasyon (p<0.003), KV nedenli hospitalizasyon (p<0.0002) ve KV ölüm/KY hospitalizasyon/nonfatal MI oranını (p<0.0001) anlamlı azalttığını göstermişti. Mayıs 2011 ESC-HFA kongresinde sunulan ve SHIFT çalışmasının bir alt çalışması olan SHIFT PRO substudy verileri ise, ivabradinin plasebo ile karşılaştırıldığında Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) skora sistemi değerlendirmesine göre yaşam kalitesini de düzelttiğini gösterdi (p <0.001). Ağustos ayında Paris'de yapılan ESC 2011 kongresinde sunulan ve başlangıç ile 8 aylık takip sonunda eko verileri bulunan 411 olgunun verilerinin analizinde ivabradinin önceki açıklanan anlamlı klinik yararlarına ek olarak sol ventrikül end sistolik volum indeksi (SVESVİ), sol ventrikül end diyastolik volum indeksi (SVEDVİ) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu (SVEF) anlamlı düzelttiğini gösteriyor.

SHIFT çalışması, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli, EF<%35 ve sinüs ritminde, kalp hızı >70 atım/dk olan ve son 12 ay içinde KY nedeniyle hastaneye yatırılıp tedavi görmüş ve beta bloker dahil olmak üzere KY tedavisi almakta olan semptomatik KY'li 6505 olgunun dahil edilerek ivabradin ya da plasebo kollarına randomize edildiği bir çalışma idi. Ivabradin maksimal günde 2 kez olmak üzere 7.5 mg doza kadar titre edilmişti. Olguların %90'ı beta bloker ve ACEİ ve %60'ı aldosteron antagonisti ve %22'si dijital kullanmakta idi. Primer son nokta KV ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hospitalizasyondu. 22.9 aylık takip süresi sonunda ivabradin ile ortalama 9 atım/dk'lık azalma ile birlikte primer son noktada %18 azalma bildirilmişti (HR, 0.82, 95% CI 0.75–0.9, p<0.0001). Primer son noktadaki bu etkinlik özellikle KY nedeniyle hospitalizasyonda azalma (%26) ile ilişkili bulunmuştu (HR, 0.74, 95% CI 0.66–0.83, p<0.0001). Ayrıca ivabradin ile KY'den ölümler %26 (HR, 0.74, 95% CI 0.58–0.94, p=0.014), tüm nedenlere bağlı hospitalizasyon %11 azalmıştı (HR, 0.89, 95% CI 0.82–0.96, p=0.003). Başlangıçtaki kalp hızı yükseldikçe elde edilen yarar daha da artmaktaydı. Özellikle yararın kalp hızı >77 atım/dk olduğu olgularda belirgin olduğu dikkati çekmişti. İlaçla ilgili önemli bir yan etki bildirilmemekteydi.

Kalp yetersizliği ile ilgili kayıt verileri, KY olgularının %50'inde kalp hızının >70 atım/dk ve >%40'da kalp atım hızının >77 atım/dk olduğunu gösteriyor. SHIFT Çalışmasının en çok eleştirilen yönlerinden birisi, çalışmaya dahil olan olguların %90'nının beta bloker almasına karşın hedef dozda beta bloker almakta olan olgu oranının %26 olması. Hedef dozda beta bloker almayan olgularda hedef doza ulaşılması ile benzer kalp hızı azalması ve klinik yarar elde edilip edilmeyeceği çok açık değil. Ayrıca atriyal fibrilasyonu bulunan hastalarda ivabradinin kullanımı endikasyonu yok. KY hasta popülasyonunun %25'inde atriyum fibrilasyonu bulunuyor.

Mayıs 2011 ESC-HFA kongresinde sunulan ve SHIFT çalışmasının bir alt çalışması olan SHIFT PRO substudy çalışmasında ise, ivabradin ile kalp hızında sağlanan azalmanın yaşam kalitesi üzerine etkisi KCCQ skora sistemi ile 4, 12 ve 24. aylarda değerlendirilmiş ve plasebo ile karşılaştırıldığında KCCQ skora sistemi değerlendirmesine göre yaşam kalitesini de düzelttiği sonucuna ulaşılmıştı (p <0.001).

Ağustos ayında Paris'de yapılan ESC 2011 kongresinde bu kez aynı çalışmanın başlangıç ile 8 aylık takip sonunda eko verileri bulunan 411 olgunun (208 ivabradin ve 203 plasebo) verilerinin analizi sunuldu. Ivabradin plasebo ile karşılaştırıldığında LVESVİ'ni (primer son nokta) anlamlı azalttığı sonucuna ulaşıldı [–7.0±16.3 ve –0.9±17.1 mL/m²; , 95% CI –8.8 to –2.7, P<0.001]. LVESVİ'deki bu düzelme KY etyolojisi, SVEF ve beta bloker kullanımından bağımsızdı. LVESVİ'de en fazla azalma olan olgularda (≥%15, olguların 1/3'ü) primer son nokta olan KV ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hospitalizasyon oranları da daha düşük bulundu. Ivabradin aynı zamanda SVEDVİ (–7.9±18.9 ve –1.8±19.0 mL/m², P=0.002) ve SVEF'nunda da(+2.4±7.7 ve –0.1±8.0%, P<0.001) anlamlı düzeltilmeler sağladı.

Bu sonuçlar semptomatik sistolik KY bulunan sinüs ritminde ve kalp hızı >70/dk olgularda standart tedaviye eklenen ivabradin ile sağlanan kalp hızı azalması ile 1-) KY'ne bağlı mortalite ile 2-) KY bağlı hospitalizasyonun azaltılabildiği ve bunlara ilave olarak 3-) yaşam kalitesinin düzeldiği ve 4-) son verilerle birlikte sol ventrikül volüm ve fonksiyonlarında da düzelme sağlandığı söylenebilir.