Kalp yetersizliğinde standart tedaviye eklenen ivabradin ile sağlanan kardiyovasküler mortalite ve hospitalizasyon yararı aldosteron antagonisti alanlarda da sağlanmaktadır. ESC-HFA 2012 Kongresi, Belgrad, Sırbistan, 19-22 Mayıs 2012

Ivabradine improves outcomes in patients with CHF taking background treatment with aldosterone antagonists

Prof. Dr. Yüksel Çavuşoğlu

Daha önce sonuçları açıklanan SHIFT çalışması, ivabradin'in EF<%35 ve sinüs ritminde olan ve ACEİ, beta bloker ve aldosteron antagonisti (AA) 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) skorlama 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 göstermişti. Mayıs 2012 ESC-HFA kongresinde sonuçları açıklanan alt grup analizinde, ivabradinin AA alan ve almayan olgularda benzer klinik yararlar sağladığını ortaya koyuyor.

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 ACEI ve %60'ı AA 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.

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 skorlama sistemi ile 4, 12 ve 24. aylarda değerlendirilmiş ve plasebo ile karşılaştırıldığında KCCQ skorlama sistemi değerlendirmesine göre yaşam kalitesini de düzelttiği sonucuna ulaşılmıştı (p <0.001). ESC 2011 kongresinde aynı çalışmanın başlangıç ile 8 aylık takip sonunda eko verileri bulunan 411 olgunun (208 ivabradin ve 203 plasebo) verilerinin analizi sunulmuş ve Ivabradinin, plasebo ile karşılaştırıldığında LVESVİ'ni (primer son nokta) anlamlı azalttığı sonucuna ulaşılmıştı [–7.0±16.3 ve –0.9±17.1 mL/m2; , 95% CI –8.8 to –2.7, P<0.001]. LVESVİ'de en fazla azalma olan olgularda (≥%15, olguların 1/3'ü) primer son nokta olan KV ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hospitalizasyon oranlarıda daha düşük bulunmuştu. 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 düzelmeler sağlamakta idi. Mayıs 2012 ESC-HFA kongresinde bu kez SHIFT populasyonunda ivabradinin klinik sonuçlar üzerine etkisi AA alan ve almayan olgularda yapılan analiz sonuçları sunuldu. Çalışmada ivabradin ve plasebo kollarında yaklaşık %60 olgu, hemen tamamı spironolakton olmak üzere AA almaktaydı. AA alan olgular almayanlarla karşılaştırıldığında daha kötü olgular idi (EF daha düşük, NYHA III ağırlıklı, kalp hızı daha yüksek, kan basıncı daha düşük, diüretik ve dijital kullanım oranı daha fazla). İvabradin tedavisi ile AA alan ve almayan olgularda benzer düzeylerde kalp hızı azalması sağlandı (sırasıyla 14.3±12.4 ve 14.3±11.7 atım dk). Primer son nokta olan KV ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hospitalizasyon ile tek başına kalp yetersizliği nedeniyle hospitalizasyon, kalp yetersizliğinden ölümler açısından AA alan ve almayan olgu gruplarında benzer yarar sağlandığı ortaya kondu.

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 4-) sol ventrikül volüm ve fonksiyonlarında da düzelme sağlandığı ve 5-) AA alan ve almayan olgularda benzer klinik yarar sağladığı söylenebilir.