

Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and low blood pressure in the shift trial Clinical profiles and outcomes of patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety of Ivabradine. a SHIFT study analysis

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). 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 MRA alan ve almayan olgularda benzer klinik yararlar sağladığını ortaya koymuştu. ESC 2013 kongresinde açıklanan 2 farklı analiz sonuçları, ivabradinin, SKB >130 mmHg olan olgular ile SKB<115 mmHg olgularda ve KOAH bulunan olgular ile KOAH bulunmayan olgularda benzer oranlarda etkin olduğunu, KV mortalite ve KY'den hastaneye yatışları benzer şekilde azalttığını 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 MRA ve %22'si dijital kullanmakta idi. Primer son nokta KV ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hospitalizasyondur. 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 oranlarında 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 popülasyonunda ivabradinin klinik sonuçlar üzerine etkisi MRA alan ve almayan olgularda yapılan analiz sonuçları sunuldu. Çalışmada ivabradin ve plasebo kollarında yaklaşık %60 olgu, hemen tamamı spironolakton olmak üzere MRA almaktaydı. MRA 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). Ivabradin tedavisi ile MRA 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 MRA alan ve almayan olgu gruplarında benzer yarar sağlandığı ortaya kondu.

ESC 2013 kongresinde SHIFT çalışmasının 2 önemli analiz sonuçları daha açıklandı. Bunlardan bir tanesi düşük SKB olgularında ivabradinin benzer etkinliğe sahip olup olmadığının araştırılması üzerine idi. SHIFT popülasyonu, SKB <115 mmHg olan (n=2010), 115- 130 mmHg olan (n=1968) ve >130 mmHg olan (n=2427) olgu gruplarına ayrılarak yapılan analizde, düşük SKB olgu grubu daha yüksek KV risk profili ve daha yüksek kalp hızına sahip, daha az ve düşük dozda beta bloker ve ACEİ kullanan grup olmasına rağmen, ivabradinle sağlanan KV mortalite ve rehospitalizasyon yararı ile tek başına KV mortalite ve tek başına rehospitalizasyon yararının, normal ve yüksek SKB olgu gruplarıyla benzer olduğunu gösterdi. Oysa plasebo grubunda KV mortalite ve rehospitalizasyon oranlarının, düşük SKB olan olgularda, yüksek SKB olan olgulardan anlamlı daha fazla olduğu gözlenmişti. Bir diğer önemli analizde KOAH bulunan olgularla bulunmayan olgularda ivabradinin etkinlik ve güvenliği değerlendirildi. KOAH bulunan olgu grubu, daha kötü risk profiline sahip, daha yaşlı, daha az ve daha düşük doz beta bloker kullanan olgu grubu olmasına rağmen ivabradinin her 2 grupta da benzer etkinlikte primer

son noktaları azalttığı görüldü. Oysa plasebo kolunda KOAH bulunan olgularda KV mortalite ve rehospitalizasyonun daha yüksek olduğu gözlenmişti.

Daha önce sonuçları açıklanan başka subgrup analizleri, ivabradinin NYHA III-IV ve EF <20 olan kötü KY olgularında da benzer etkinlikte yararlar sağladığını ve LBBB olan olgularda, LBBB olmayan olgulardaki kadar güvenli olduğunu göstermişti.

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 düzelmeye sağlandığı, 5-) MRA alan ve almayan olgularda benzer klinik yarar sağladığı, 6-) Düşük SKB olan olgularda benzer klinik yararlar sağladığı, 7-) KOAH olan olgularda da etkin ve güvenli olduğu, 8-) NYHA kötü veya EF<20 olan olgularda da etkinliğinin gerçekleştiği ve 9-)LBBB olan olgularda güvenle kullanılabileceği söylenebilir.