

Az ivabradin csökkenti a szívelégtelenség romlása miatt bekövetkező ismételt hospitalizációk gyakoriságát krónikus szisztolés szívelégtelenségben – A SHIFT-vizsgálat post hoc analízisének eredményei

**Barta Judit,
Édes István**

Debreceni Egyetem Orvos és
Egészségtudományi Centrum,
Kardiológiai Klinika, Debrecen

Levelezési cím:
Dr. Barta Judit
4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.
E-mail: bartajud@gmail.com

Kulcsszavak:

szívelégtelenség, ivabradin,
rehospitalizáció

Keywords:

heart failure, ivabradine, recurrent
hospitalization

A szívelégtelenség a fejlett országok egyik leggyakoribb és egyben a legköltségigényesebb krónikus betegsége. A betegek evidenciákon alapuló kezelése ellenére, a költségek a betegség progressziójával járó gyakori hospitalizációk és az azt követő rehospitalizációk miatt igen magasra kúsznak. Jelen közleményben a SHIFT-vizsgálat (Systolic Heart Failure Treatment with I_f Inhibitor ivabradine Trial) post hoc analízise kerül ismertetésre, amely meggyőző adatokkal támasztja alá, hogy a ≥ 70 /min frekvenciájú, sinusritmusban levő krónikus szívelégtelen betegek bázisterápiáját ivabradinnal kiegészítve szignifikánsan csökkenthető a szívelégtelenség miatti hospitalizációk és rehospitalizációk kockázata, valamint növekszik az első és az azt követő hospitalizációk bekövetkeztéig eltelt idő. Amennyiben a megfelelő betegcsoportnál az ivabradint a bázisterápia mellé adva a klinikai gyakorlatban is olyan mértékben sikerül csökkenteni a hospitalizációt és a rehospitalizációt mint az a SHIFT-ben is tapasztalható volt, akkor a betegség prognózisának javulása mellett a szívelégtelenség költségei is jelentősen csökkennének.

Ivabradine reduces the risk of recurrent hospitalizations for worsening heart failure in chronic systolic heart failure – Results from the SHIFT study post hoc analysis

Heart failure is one of the most frequent and most cost-intensive chronic diseases in the developed countries. Despite evidence-based patient treatment, the heart failure-related health care expenses are high due to hospitalizations and recurrent hospitalizations associated with the disease progression. In the present paper the results from the SHIFT study (Systolic Heart Failure Treatment with I_f Inhibitor ivabradine Trial) post hoc analysis is discussed, which provide evidence that in patients with chronic systolic heart failure with sinus rhythm and heart rate of ≥ 70 b.p.m., the addition of ivabradine to the guideline-based background heart failure therapy, significantly reduce the risk of hospitalizations and recurrent hospitalizations for worsening heart failure and increase the time to the first and subsequent hospitalization. If we manage to decrease heart failure hospitalization and rehospitalization in the every day clinical practice by giving ivabradine – to a properly selected group of patients – to the same extent as found in the SHIFT study, we could improve not only the disease progression but heart failure cost as well.

A fejlett országokban a szívelégtelenség az egyik leggyakoribb betegség, a prevalencia 2-2,5% között mozog (1, 2). A legfrissebb magyar adatok 1,6%-os prevalenciáról számolnak be (3), de vélhetően nálunk is magasabbak a valós számok. A többi országhoz hason-

lóan Magyarországon is a 60 év feletti idősebb korosztályból kerül ki a betegek nagyobb része. A krónikus szívelégtelenség lefolyását tekintve egy hullámmzó betegség, amelyben vannak „hegyek és völgyek”, azaz jobb és rosszabb állapottal járó periódusok, de a beteg-

ség előrehaladtával a hegyek egyre lejjebb kerülnek, a völgyek is mélyülnek és a betegség összességében fokozatos progressziót mutat. A völgyfázisok gyakran hospitalizációval is járnak, amelyek a betegség progressziójával egyre sűrűsödnek és egyre tovább tartanak; minden törekvésünk ellenére magas a mortalitás. Magyar adatok szerint az első évben a mortalitás igen magas, 30%-os, és a rehospitalizáció is gyakori (3). A krónikusan szívelégtelen betegeknek a kórházi kezelést leggyakrabban az alapterbetegség romlása teszi szükségessé. Az Egyesült Államokban például a szívelégtelenséggel kapcsolatos hospitalizációk 1979-től 2004-ig megháromszorozódtak, számolva az új betegek hospitalizációival és a rekurrens hospitalizációkkal is (4).

Minél gyakoribbá válik a hospitalizációt igénylő állapot, annál nagyobb a halálozás valószínűsége (5–7). Logikus a feltételezés, hogy ha szívelégtelenségben sikerül csökkenteni az első hospitalizációk számát, akkor kisebb valószínűséggel lesz szükség újabb hospitalizációkra, lassul a betegség progressziója, így csökken a halálozás. Korábban döntően a szívelégtelenség miatti halálozás csökkentése volt a kitűzött cél, de már a 2008-as a szívelégtelenség kezelésére vonatkozó európai ajánlás (8) kontraindikáció hiányában kötelezően alkalmazandó I. osztályú ajánlással jelöli meg az angiotenzin konvertáló enzim gátlókat, a béta-blokkolókat és az aldosteron-antagonistákat a beteg jóllétének, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció csökkentésének és a túlélés javításának érdekében. Ennek eredményeképpen észlelhető bizonyos mértékű csökkenés a hospitalizációban és a halálozásban, de a számok még mindig magasak (9, 10).

Lehetőségek rejlenek az új terápiákban. Közismert az a megfigyelés, hogy szívelégtelenségben a magas nyugalmi szívfrekvencia külön rizikófaktornak számít a betegség kimenetele szempontjából. A szívelégtelenségben eddig általánosan elfogadottan alkalmazható és szívfrekvencia-csökkentő hatással is rendelkező gyógyszerek gyakorlatilag csak a béta-adrenerg receptor-blokkolók voltak. A kívánt szívfrekvencia azonban nem mindig érhető el béta-blokkolóval a legkülönbözőbb okok miatt, mint pl. hipotenzio, fáradékonyság, fulladás, szédülés. Az ilyen esetekben más módot kell találni a szívfrekvencia-csökkentésre. Az ivabradin egy olyan új gyógyszer-csoport, amely szelektíven gátolja a sinuscsomó ingerképzetését a csak ott található I_f Na^+ - K^+ -ioncsatorna gátlásán keresztül, így szinte mellékhatás nélkül, „use-dependens” módon képes csökkenteni a szívfrekvenciát (11). A hatásmechanizmus ismeretében tervezték meg a SHIFT-vizsgálatot (Systolic Heart Failure Treatment with I_f Inhibitor ivabradine Trial), hogy felmérjék az ivabradin által indukált szívfrekvencia-csökkentés hatását a szívelégtelenség kimenetelére (12).

A SHIFT-vizsgálat

A SHIFT-vizsgálat egy nemzetközi, randomizált, placebo-kontrollált, kettős vak klinikai vizsgálat volt, amelybe 6558, a megelőző 12 hónapban szívelégtelenség romlása miatt hospitalizációra került, de már legalább 4 hete stabil, optimális gyógyszeres kezelés mellett is tünetes, középsúlyos-súlyos stabil szívelégtelen, csökkent szisztolés balkamra-funkciós (ejekciós frakció $\leq 35\%$) és 70/perc vagy afeletti frekvenciával rendelkező sinusritmusban levő beteg került randomizálásra. A betegek vagy ivabradin terápiában részesültek (3268 beteg, kezdve napi 2×5 mg dózisban, majd frekvenciafüggően csökkenthető volt $2 \times 2,5$ mg-ra vagy le lehetett állítani, esetleg emelhető volt $2 \times 7,5$ mg-ra) vagy placeboágra kerültek (3290 beteg). Külön fontos hangsúlyozni, hogy a vizsgálati gyógyszerek mellett a vizsgálat teljes időtartama alatt törekedni kellett a szívelégtelenség ajánlásnak megfelelő optimális gyógyszeres kezelésre, beleértve a maximálisan tolerált béta-blokkoló dózis elérését. A vizsgálat 37 ország 677 centrumában folyt 2006–2010 között, az átlagos utánkövetési idő 22,9 hónap volt. Elsődleges végpont volt a kardiovaszkuláris halálozás vagy szívelégtelenség romlása miatti hospitalizáció összetett végpontja. Az adatok végül összesen 6505 beteg esetében voltak értékelhetők (3241 beteg az ivabradin és 3264 beteg a placebo-csoportban). Az ivabradin csoportban kevesebb volt a primer végpontok száma a placebohoz képest (25% vs. 29%; $p < 0,0001$), amely főleg a szívelégtelenség miatti hospitalizációk közti különbségből (16% vs. 21%; $p < 0,0001$) és a szívelégtelenség miatti halálozás különbségéből adódtak (3% vs. 5%; $p = 0,014$). Az ivabradin kezelés hatására bekövetkező szívfrekvencia-csökkenés eredményeként 18%-kal csökkent a kardiovaszkuláris halálozásig vagy szívelégtelenség romlása miatti első hospitalizációig eltelt idő is ($p < 0,0001$ vs. placebo). A szívelégtelenség romlása miatti első hospitalizációig eltelt idő tekintetében 26%-kal ($p < 0,0001$) voltak jobbák az eredmények ivabradin mellett a placebohoz képest. Hasonlóan 26%-os volt a javulás a szívelégtelenség miatti halál bekövetkeztéig eltelt időt nézve ($p < 0,014$).

A SHIFT-vizsgálat post hoc analízisének eredményei

Mint a legtöbb szívelégtelen betegcsoporton végzett vizsgálat, a SHIFT alapvizsgálata is az első eseményekkel (hospitalizáció, halálozás) számolt az adatfeldolgozás során és nem fókuszált annak elemzésére, hogy a tartós ivabradin kezelés befolyásolja-e a szívelégtelenség későbbi kimenetelét az első esemény után. A SHIFT-ben az átlagos utánkövetési idő 22,9 hónap volt. Ismerve a szívelégtelenség lefolyásának

általános jellemzőit, közel 2 év alatt nagy a szívelégtelenséggel összefüggésben bekövetkező újabb hospitalizáció valószínűsége. Felvetődött az igény annak vizsgálatára, hogy az ivabradin kezelés megváltoztatja-e a szívelégtelenség későbbi progresszióját is. Ennek egyik legjobb mutatója a szívelégtelenség romlása következtében szükségessé váló újabb hospitalizáció gyakorisága. Mivel a SHIFT-vizsgálat során nem-fatális végpont (mint pl. hospitalizáció) után a gyógyszeres kezelés és az utánkötés folytatódott a vizsgálat végéig, a további hospitalizációk és halálesetek is jelentésre kerültek. Ezeknek az adatoknak a post hoc analízise megadja a választ a feltett kérdésre. Az adatfeldolgozás során alkalmazott statisztikai módszereket részletesen a *Borer és munkatársai* által írt közlemény tárgyalja (13).

Azok a betegek, akik a vizsgálat alatt legalább 1 alkalommal hospitalizációra kerültek (n=1186), több rizikófaktorral rendelkeztek (pl. idősebb életkor, diabétesz, rossz vesefunkció, megelőző stroke) mint azok, akiknél nem volt szükség hospitalizációra (n=5319) (1. táblázat). A hospitalizáltak között nagyobb arányban voltak magasabb NYHA-osztályba tartozó betegek (NYHA III–IV 62–66% vs. 49%). A hospitalizáltaknak magasabb volt a nyugalmi szívfrekvenciája, alacsonyabb volt a szisztolés- és diasztolés vérnyomása, magasabb volt a diuretikumigényük, a mineralokortikoid receptor antagonistá használat és kisebb arányban szedtek béta-blokkolót. A vizsgálat során szívelégtelenség romlása miatt hospitalizációra került betegek jellemzői azonban az ivabradin és a placebo csoportban, alapjában véve hasonlóak voltak (2. táblázat).

A 6505 randomizált betegből 1186 került hospitalizációra szívelégtelenség miatt, amelyek közül 714 egy alkalommal, 254 két alkalommal, 218 három vagy több alkalommal. Bármely okból 2587 beteg esett át kórházi bennfekvésen, ebből 1328 beteg legalább két alkalommal, ez utóbbiak közül 718 beteg pedig három vagy több alkalommal.

Az ivabradin és a placebo csoportot összehasonlítva, ivabradin terápia mellett kevesebb volt a szívelégtelenséggel összefüggő összes hospitalizáció (902 esemény vs. 1211 esemény; IRR=0,75; 95% CI: 0,65–0,87, p=0,0002). Hasonló az eredmény a szívelégtelenség miatti hospitalizációt nézve akkor is, ha egy nagyobb rizikójú alcsoportot vizsgálunk, akiknél a szívfrekvencia ≥ 75 /min (n=4150) (IRR=0,73; 95% CI: 0,61–0,87, p=0,0006). A 70–74/min szívfrekvenciájú betegeknél is megfigyelhető ez a tendencia, azonban statisztikailag szignifikáns különbség nem volt kimutatható (p=0,069). Ivabradin mellett ritkább volt a bármely okból létrejött a hospitalizáció (2661 vs. 3110 eset, IRR=0,85; 95% CI: 0,78–0,94, p=0,001), valamint a kardiovaszkuláris okból létrejött hospitalizáció is (1909 vs. 2272 eset, IRR=0,84; 95% CI: 0,76–0,94, p=0,002).

Fontos kiemelni, hogy a nem-szívelégtelenséggel összefüggő hospitalizációk nem növekedtek ivabradin mellett (1759 vs. 1899 eset, IRR=0,92; 95% CI: 0,83–1,02, p=0,12). A hospitalizációkat részletesen a 3. táblázat mutatja.

Az összes randomizált beteget figyelembe véve, a kumulatív-idő megközelítéssel számolva (ahol egy soron következő hospitalizáció magán viseli az előző hospitalizáció(k) hatását) a közel 2 éves követési idő alatt az ivabradin csoport betegeinek a placebohoz képest szignifikánsan kisebb kockázata volt, hogy elszívjenek szívelégtelenség miatt egy első hospitalizációt (16% vs. 21%, HR=0,75; 95% CI: 0,65–0,87, p<0,001), illetve egy második hospitalizációt (6% vs. 9%, HR=0,66; 95% CI: 0,55–0,79, p<0,001), vagy akár egy harmadik hospitalizációt (3% vs. 4%, HR=0,71; 95% CI: 0,54–0,93, p<0,012). Csak a hospitalizációra került betegeket analizálva időintervallum megközelítés szerint, az első eseménytől az átlag 21,1 hónap követési idő alatt a második hospitalizáció esélye szintén kisebb volt ivabradin szedése mellett, mint a placebo csoportban, azonban ez nem volt szignifikáns (HR=0,84, 95% CI: 0,69–1,01, p=0,058). Meg kell azonban jegyezni, hogy a betegszám miatt nem is volt elegendő az analízis statisztikai ereje. Meggyőzőek viszont az adatok arra vonatkozóan, hogy a vizsgálat alatt az ivabradint szedő betegek szignifikánsan több napot töltöttek kórházon kívül, életben, mint azok, akik placebót szedtek (p=0,005).

Megbeszélés

Szívelégtelen betegeken végzett korábbi vizsgálatok a gyakorlatban is igazolták azt a feltételezést, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer és a béta-adrenerg rendszer aktivitása kulcsszerepet játszik a szívelégtelenség progressziójában. Ugyanis az ACE-gátló terápia (14), az ARB-kezelés (15, 16) és a béta-blokkoló kezelés (17, 18) is csökkentette a szívelégtelenség progressziójához köthető hospitalizációkat. Biztatóak az eredmények szívelégtelenségben az aldoszteron-antagonista spironolakton terápiával is (19), amelynek hatására a súlyos szívelégtelenek túlélése 30% rizikócsökkenés mellett javult, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció gyakorisága pedig 35%-kal lett alacsonyabb. A mineralokortikoid receptor antagonistá eplerenon szívinfarktuson átesett szívelégtelen betegeknél szignifikánsan csökkentette az összhalálást 15%-os rizikócsökkenés mellett, a kardiovaszkuláris okból bekövetkező halál és hospitalizáció rizikócsökkenése 13% volt (20). Az említett gyógyszer-csoportok már évek óta a szívelégtelenség bázisterápiájának evidenciaszintű elemei. A SHIFT-vizsgálat most ismertett post hoc analízise pedig azt támasztja alá meggyőző adatokkal, hogy a ≥ 70 /min frekvenciájú, sinusritmusban levő

1. táblázat. A betegek alapparaméterei a vizsgálat alatt bekövetkező szívelégtelenség miatti hospitalizációk számának függvényében (Borer et al. közleménye alapján, módosítva) (13)

	A vizsgálat alatt bekövetkező szívelégtelenség miatti hospitalizációk száma				p-érték ^a
	Nincs (n=5319)	1 (n=714)	2 (n=254)	≥3 (n=218)	
<i>Demográfiai jellemzők</i>					
Életkor	60,0±11,3	62,3±11,1	61,8±12,5	62,4±11,7	<0,0001
Nem	4069 (77%)	529 (74%)	195 (77%)	177 (81%)	0,18
<i>Kardiális paraméterek</i>					
HR (ütés/perc)	79,3±9,2	82,2±11,3	83,4±11,7	82,2±10,1	<0,0001
SBP (Hgmm)	122,3±15,7	119,8±16,4	118,1±16,9	117,6±17,4	<0,0001
DBP (Hgmm)	76,0±9,4	75,0±10,0	73,4±9,7	73,3±9,4	<0,0001
BKEF (%)	29,3±5,0	27,6±5,3	27,8±5,3	27,1±5,9	<0,0001
NYHA II	2724 (51%)	274 (38%)	96 (38%)	75 (34%)	<0,0001
NYHA III	2516 (47%)	422 (59%)	150 (59%)	135 (62%)	
NYHA IV	77 (2%)	18 (3%)	8 (3%)	8 (4%)	
eGFR (ml/perc/1,73 m ²)	75,8±22,7	70,4±22,5	69,4±22,7	68,0±27,8	<0,0001
<i>Kórtörténet</i>					
SzE fennállása (évek)	3,3±4,1	4,2±4,5	4,3±4,7	4,6±4,7	<0,0001
Iszkémiás eredet	3605 (68%)	503 (70%)	171 (67%)	139 (64%)	0,27
MI	2986 (56%)	423 (59%)	142 (56%)	115 (53%)	0,30
Hipertónia	3545 (67%)	478 (67%)	158 (62%)	133 (61%)	0,17
Diabétesz	1552 (29%)	251 (35%)	88 (35%)	88 (40%)	<0,0001
Stroke	398 (7%)	66 (9%)	30 (12%)	29 (13%)	0,0008
Megelőző PF/flutter	389 (7%)	83 (12%)	24 (9%)	26 (12%)	<0,0001
CAD	3863 (73%)	536 (75%)	182 (72%)	151 (69%)	0,33
<i>Kezelés randomizációkor</i>					
Béta-blokkoló	4797 (90%)	633 (89%)	203 (80%)	187 (86%)	<0,0001
ACE-inhibitor	4216 (79%)	535 (75%)	193 (76%)	172 (79%)	0,043
ARB	741 (14%)	111 (16%)	41 (16%)	34 (16%)	0,48
ACE-inhibitor és/vagy ARB	4858 (91%)	635 (89%)	228 (90%)	202 (93%)	0,13
MRA	3098 (58%)	494 (69%)	170 (67%)	160 (73%)	<0,0001
Diuretikum	4335 (82%)	643 (90%)	229 (90%)	207 (95%)	<0,0001
Digitális	1039 (20%)	215 (30%)	85 (33%)	77 (35%)	<0,0001

Az értékek n (%) vagy átlag±SD formában vannak feltüntetve

ACE: angiotenzin konvertáló enzim; ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló; BKEF: bal kamrai ejekciós frakció; BMI: testtömeg-index; CAD: koronáriabetegség; DBP: diasztolés vérnyomás; eGFR: számított glomerularis filtrációs ráta (MDRD Formula); HR: szívfrekvencia; MI: miokardiális infarktus; MRA: mineralokortikoid receptor antagonist; NYHA: New York Heart Association; PF: pitvarfibrilláció; SBP: szisztolés vérnyomás; SzE: szívelégtelenség

^aKruskal-Wallis-teszt folyamatos változókra vagy χ^2 próba a diszkrét változókra

krónikus szívelégtelen betegek evidenciákon alapuló gyógyszeres terápiáját ivabradinnal kiegészítve szignifikánsan még tovább csökkenthető a betegség romlásának kockázata. Az ebből származó előny jól tükröződik a szívelégtelenség miatti hospitalizációk csökkenésében, a szívelégtelenséggel összefüggő újabb hospitalizációk incidenciájának csökkenésében, valamint az első és az

azt követő hospitalizációk bekövetkeztéig eltelt időtartam növekedésében. Mindez úgy jön létre, hogy egyúttal nem növekszik az egyéb okból szükségessé váló hospitalizációk száma. Az ivabradin terápia kedvező hatása tehát hosszabb távú kezelés alatt is észlelhető, csökkenti a kardiovaszkuláris események kiújulásának valószínűségét. Ezek az eredmények akkor is figyelem-

2. táblázat. A vizsgálat során szívelégtelenség romlása miatt legalább egy alkalommal hospitalizációra került betegek jellemzői (Borer et al. közleménye alapján, módosítva) (13)

	A vizsgálat során szívelégtelenség romlása miatt legalább egy alkalommal hospitalizációra került betegek (n=1186)		p-érték*
	Ivabradin (n=514)	Placebo (n=672)	
<i>Demográfiai jellemzők</i>			
Életkor	63,3±10,8	61,4±12,0	0,0071
Nem	397 (77%)	504 (75%)	0,37
<i>Kardiális paraméterek</i>			
HR (ütés/perc)	81,8±11,1	82,9±11,2	0,024
SBP (Hgmm)	119,1±17,3	118,9±16,3	0,98
DBP (Hgmm)	74,0±9,8	74,5±9,9	0,73
BKEF (%)	27,4±5,5	27,7±5,4	0,46
NYHA II	188 (37%)	257 (38%)	0,66
NYHA III	313 (61%)	394 (59%)	
NYHA IV	13 (3%)	21 (3%)	
eGFR (ml/perc/1,73 m ²)	68,9±22,3	70,4±24,5	0,40
<i>Kórtörténet</i>			
SzE fennállása (évek)	4,3±4,5	4,3±4,6	0,82
Iszkémiás eredet	369 (72%)	444 (66%)	0,036
MI	311 (61%)	369 (55%)	0,054
Hipertónia	331 (64%)	438 (65%)	0,78
Diabétesz	181 (35%)	246 (37%)	0,62
Stroke	43 (8%)	82 (12%)	0,033
Megelőző PF/flutter	64 (12%)	69 (10%)	0,24
CAD	394 (77%)	475 (71%)	0,021
<i>Kezelés randomizációkor</i>			
β-blokkoló	449 (87%)	574 (85%)	0,34
ACE-inhibitor	389 (76%)	511 (76%)	0,89
ARB	80 (16%)	106 (16%)	0,92
ACE-inhibitor és/vagy ARB	460 (89%)	605 (90%)	0,76
MRA	372 (72%)	452 (67%)	0,058
Diuretikum	478 (93%)	601 (89%)	0,034
Digitális	176 (34%)	201 (30%)	0,11

Az értékek n (%) vagy átlag±SD formában vannak feltüntetve

ACE: angiotenzin konvertáló enzim; ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló; BKEF: bal kamrai ejekciós frakció; BMI: testtömeg-index; CAD: koronáriabetegség; DBP: diasztolés vérnyomás; eGFR: számított glomerularis filtrációs ráta (MDRD Formula); HR: szívfrekvencia; MI: miokardiális infarktus; MRA: mineralokortikoid receptor antagonist; NYHA: New York Heart Association; PF: pitvarfibrilláció; SBP: szisztolés vérnyomás; SzE: szívelégtelenség

*Az ivabradin és a placebo csoport összehasonlításának p-értékei (Kruskal-Wallis-teszt folyamatos változókra vagy χ^2 próba a diszkrét változókra)

re méltóak, ha figyelembe vesszük azt a statisztikában rejlő bizonytalansági tényezőt, hogy a próbák során nem lehetett modellezni minden váratlan, egyéni tényező által is befolyásolt körülményt, továbbá a vizsgálatban részt vett országok egészségügyi ellátórendszereinek eltérő működése is hatással lehetett az eredményekre. A SHIFT post hoc analíziséből származó adatok publikálásával közel egy időben jelent meg egy

másik klinikai vizsgálat, az EMPHASIS-HF repeat hospitalization analízisének eredménye (21). Ez utóbbi vizsgálat kevésbé súlyos szívelégtelenségen hasonlított össze a mineralokortikoid receptor antagonist eplerenon terápiát a placeboval szemben. Az utánkövetési idő szintén kb. 2 év volt. Az analízis azt mutatta, hogy az ivabradinhoz hasonlóan, az eplerenon is nemcsak az első szívelégtelenség miatti hospitalizáció rizikóját

3. táblázat. A betegenkénti hospitalizáció az összes betegre és a vizsgálat alatt hospitalizációra került betegre vonatkoztatva (13)

	Ivabradin (n=3241)	Placebo (n=3264)	p-érték
<i>Hospitalizációk szívelégtelenség miatt (betegszám)</i>			
Nincs hospitalizáció	2727 (84%)	2592 (79%)	
1 hospitalizáció	325 (10%)	389 (12%)	
2 hospitalizáció	99 (3%)	155 (5%)	
≥3 hospitalizáció	90 (3%)	128 (4%)	
<i>Hospitalizációk szívelégtelenség miatt (esetszám)</i>			
Hospitalizációs események összes száma	902	1211	0,0002
Betegenkénti események száma			
Teljes betegcsoportban	0,3	0,4	
Hospitalizált betegcsoportban	1,8	1,8	
<i>Hospitalizációk bármely okból (betegszám)</i>			
Nincs hospitalizáció	2010 (62%)	1908 (58%)	
1 hospitalizáció	613 (19%)	646 (20%)	
2 hospitalizáció	297 (9%)	313 (10%)	
≥3 hospitalizáció	321 (10%)	397 (12%)	
<i>Hospitalizációk bármely okból (esetszám)</i>			
Hospitalizációs események összes száma	2661	3110	0,001
Betegenkénti események száma			
Teljes betegcsoportban	0,8	1,0	
Hospitalizált betegcsoportban	2,2	2,3	

A p-értékek az ivabradin és a placebo csoport összehasonlításából származnak (Poisson regressziós modell)

csökkenti, hanem a második és a rákövetkező hospitalizációkét is.

Nem meglepő tehát, hogy a szívelégtelenség kezelésének 2012-es európai ajánlása az $EF \leq 40\%$ esetén I. osztályú ajánlással szereplő ACE-gátló (vagy ARB)+béta-blokkoló alapterápia +a tünetes $EF \leq 35\%$ betegeknek szintén I. osztályú ajánlással szereplő mineralokortikoid receptor antagonisták mellé az így is tünetes szívelégtelen (NYHA II–IV) $EF \leq 35\%$ esetén az ivabradint is besorolja II.a ajánlással a szívelégtelenség kezelésében alkalmazandó gyógyszerek közé (22). Kivételes esetben, ha béta-blokkoló-intolerancia áll fenn, akkor az ivabradin béta-blokkoló helyett is adható ACE-gátló (vagy ARB)+mineralokortikoid receptor antagonisták mellé (II.b ajánlás). 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 (23, 24).

A szívelégtelenség kezelése óriás költségeket igényel az egészségügyi költségvetésből, annak akár 1-2%-át (25). Németországban 2006-ban 2,9 milliárd eurót (26), az Egyesült Államokban 2009-ben 37,2 milliárd dollárt költöttek a szívelégtelenség kezelésére, ez utóbbiból 20,1 milliárd a hospitalizációval összefüggő költség

(27). A hospitalizációk nagy része rehospitalizáció, amely nem mutat csökkenést. A 30 napon belüli rehospitalizációkra van pontos nemzetközi adat pl. 2004-ben 23%, 2005-ben 23,3%, 2006-ban 22,9% volt (28). Azzal is számolni kell, hogy bár a szívelégtelenség incidenciája stagnál, a szívelégtelenség gyógyszeres kezelésének javulásával csökken a mortalitás, növekszik a túlélés, tehát a prevalencia is nő, amelynek következtében a rehospitalizációkra való esély is nő. Mivel a szívelégtelenségre fordított költségek több mint 2/3-át a hospitalizáció nyeli el, a hospitalizáció csökkenéséből származó előny nemcsak a beteg egyén szintjén mutatkozik meg a jóllét javulásában, hanem társadalmi szinten is a kiadások csökkenése révén (25, 29, 30). A fentiek miatt a gyógyszeres kezelés beállításakor törekednünk kell arra, hogy olyan gyógyszereket válasszunk, amelyek kombinációjával a leghatékonyabban lehet javítani a betegség progresszióját rövid- és hosszútávon egyaránt, úgy hogy a kezelés költséghatékony is maradjon. Amennyiben krónikus szisztolés szívelégtelenségben a bázisterápia mellé adott ivabradin kezelés következtében olyan mértékben sikerülne csökkenteni a hospitalizációt és a rehospitalizációt mint az a SHIFT-ben is tapasztalható volt, a szívelégtelenség költségei is jelentősen csökkenthetők lennének.

Következtetések

Krónikus szívelgtelen betegek bázisterápiáját ivabradinnal kiegészítve megfelelően választott betegeknél szignifikánsan csökkenthető a szívelgtelenség miatti hospitalizációk és rehospitalizációk kockázata, valamint növekszik az első és az azt követő hospitalizációk be-

következtéig eltelt idő. Az ivabradin terápia kedvező hatása hosszabb távú kezelés alatt is észlelhető és eközben a beteget nem tesszük ki egyéb okból szükségessé váló hospitalizációk fokozott kockázatának. Ezáltal ivabradin kezelés hatására nemcsak a szívelgtelenség prognózisa javulhat, hanem jelentősen csökkenthetők a szívelgtelenség kezelésének költségei is.

Irodalom

- Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106: 3068–3072.
- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1614–1619.
- Tomcsányi J, Tóth E. Szívelgtelenség epidemiológiája és terápiája Magyarországon a XXI. század elején. *Card Hung* 2012; 42: D1–D8.
- Fang J, Mensah GA, Croft JB, et al. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 428–434.
- Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J* 2007; 154: 260–266.
- Abrahamsson P, Dobson J, Granger CB, et al. Impact of hospitalization for acute coronary events on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2009; 30: 338–345.
- Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al. Influence of Nonfatal Hospitalization for Heart Failure on Subsequent Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation* 2007; 116: 1482–1487.
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *European Heart Journal* 2008; 29: 2388–2442.
- Gheorghide M, Braunwald E. Hospitalizations for heart failure in the United States – a sign of hope. *J Am Med Assoc* 2011; 306: 1705–1706.
- Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008. *J Am Med Assoc* 2011; 306: 1669–1678.
- http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_Product_Information/human/000597/WC500043590.pdf
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 875–885.
- 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* doi: 10.1093/eurheartj/ehs259. First published online: August 27, 2012.
- Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.
- Carson P, Tognoni G, Cohn JN. Effect of Valsartan on hospitalization: results from Val-HeFT. *J Card Fail* 2003; 9: 164–171.
- McMurray JJ, Andersson FL, Stewart S, et al. Resource utilization and costs in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2006; 27: 1447–1458.
- Fowler MB, Vera-Llonch M, Oster G, et al. Influence of carvedilol on hospitalizations in heart failure: incidence, resource utilization and costs. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1692–1699.
- Go AS, Yang J, Gurwitz JH, et al. Comparative effectiveness of beta-adrenergic antagonists (atenolol, metoprolol tartrate, carvedilol) on the risk of rehospitalization in adults with heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 100: 690–696.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. For the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–1321.
- Rogers JK, McMurray JJ, Pocock SJ, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: analysis of repeat hospitalizations. *Circulation* 2012; 126: 2317–2323.
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* 2012; 33: 1787–1847.
- Anand IS, Carson P, Galle E, et al. Cardiac resynchronization therapy reduces the risk of hospitalizations in patients with advanced heart failure: results from the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial. *Circulation* 2009; 119: 969–977.
- Goldenberg I, Hall WJ, Beck CA, et al. Reduction of the risk of recurring heart failure events with cardiac resynchronization therapy: MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 729–737.
- Liao L, Allen LA, Whellan DJ. Economic burden of heart failure in the elderly. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 447–462.
- Neumann T, Biermann J, Erbel R, et al. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 269–275.
- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: e21–181.
- Ross JS, Chen J, Lin Z, et al. Recent national trends in readmission rates after heart failure hospitalization. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 97–103.
- Stewart S, Jenkins A, Buchan S, et al. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 361–371.
- Conard MW, Heidenreich P, Rumsfeld JS, et al. Patient-reported economic burden and the health status of heart failure patients. *J Card Fail* 2006; 12: 369–374.