

SHIFT: Reduction in hospitalization for worsening of heart failure with ivabradine in patients with chronic systolic heart failure in the SHIFT trial

Prof. Dr. Yüksel Çavuşoğlu

2010 yılında 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 veya KY'den hastaneye yatışları (ilk görülen olay hangisi ise) %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 ise, ivabradinin AA alan ve almayan olgularda benzer klinik yararlar sağladığını ortaya koymuştu. Son olarak ESC 2012 kongresinde sonuçları açıklanan analizlerde, ivabradinin tekrarlayan hastane yatışlarını da anlamlı azalttığını destekliyor.

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 AA ve %22'si dijital kullanmakta idi. Primer son nokta KV ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hospitalizasyondur (ilk görülen olay hangisi ise). 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 oranları da 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 spironolaktom 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). Ivabradin tedavisi ile AA alan ve almayan olgularda benzer düzeylerde kalp hızı azalması sağlandığı görüldü (sırasıyla 14.3±12.4 ve 14.3±11.7 atım/dk). Primer son nokta olan KV ölüm ve KY nedeniyle hospitalizasyon ile tek başına KY nedeniyle hospitalizasyon, tek başına KY'den ölümler açısından AA alan ve almayan olgu gruplarında benzer yarar sağlandığı ortaya kondu.

ESC 2012 kongresinde sunulan ve European Heart Journal'da yayınlanan, tekrarlayan hastane yatışlarına ilişkin sonuçlar ivabradinin 23 aylık takip süresi boyunca, plasebo ile karşılaştırıldığında hem total hastane yatışlarını hem de tekrarlayan 2. ve 3. hastane yatışlarını anlamlı azalttığını gösterdi. Çalışma süresince toplam 1186 hasta en az bir kez olmak üzere KY'de kötüleşme nedeniyle hastaneye yatırılmıştı. Bu olguların 714'ü bir kez, 254'ü iki kez ve 218'i 3 kez hospitalize edilmişti. Daha çok hospitalize edilen olguların klinikleri daha kötü, komorbid durumları fazla ve medikasyonları daha yoğun idi. Analizler, ivabradin kolunda, plasebo ile karşılaştırıldığında toplam KY nedeniyle hastane yatışlarının %25 daha az olduğunu gösterdi (sırasıyla 902 ve 1211 yatış, HR 0.75, 95% CI, 0.65 - 0.87, p=0.0002). Ayrıca KY nedeniyle 2. ve 3. kez hospitalizasyon riski de ivabradin kullanan olgularda sırasıyla %34 ve %29 daha düşük bulundu (sırasıyla; HR, 0.66, 95% CI, 0.55 - 0.79, p<0.001 ve HR, 0.71, 95% CI, 0.54 - 0.93, p=0.012).

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-) KV mortalite veya KY'den hastaneye yatışların (ilk görülen olay hangisi ise) azaldığı 2-) tek başına KY'ne bağlı mortalitenin azaltılabildiği ve bunlara ilave olarak 3-) yaşam kalitesinin düzeldiği 4-) sol

ventrikül volüm ve fonksiyonlarında da düzelme sağlandığı 5-) AA alan ve almayan olgularda benzer klinik yararlar sağlandığı ve 6-) KY bağlı tekrarlayan hastane yatışlarının da anlamlı azaldığı söylenebilir.