

# Терапевтични ползи на Corlentor® при пациенти със сърдечна недостатъчност: проучването SHIFT

Д-р Кирил Гърков  
Сервие Медикал ЕООД

*Проучването SHIFT предоставя доказателства за високата ефективност на медикамент за специфично и избирателно понижаване на сърдечната честота при пациенти със сърдечна недостатъчност. Резултатите сочат, че при такива пациенти Corlentor® (ivabradine) намалява с 18% комбинираната първична крайна цел на проучването: сърдечно-съдова смъртност и хоспитализация за сърдечна недостатъчност. Резултатите от това проучване, публикувани в The Lancet и представени на конгреса на Европейското дружество по кардиология в Стокхолм, са научно доказано потвърждение на централната роля на сърдечната честота в патофизиологията на сърдечната недостатъчност и покрепят значимостта на понижаването на сърдечната честота с Corlentor® (ivabradine) за постигане на по-добра клинична прогноза при сърдечна недостатъчност.*

## Въведение

Хроничната сърдечна недостатъчност е често срещан и нарастващ здравен проблем, засягащ 15 милиона души в Европа (2% до 3% от общата популация). Проблемът се задълбочава бързо по редица причини – от една страна поради застаряване на популацията, тъй като сърдечната недостатъчност се наблюдава предимно при възрастните хора, и от друга – вследствие напредъка в лечението на остър миокарден инфаркт чрез тромболиза и ангиопластика, в резултат на което в рамките на 10 години тези пациенти развиват левокамерна дисфункция и симптоми на сърдечна недостатъчност. Лечението на това хронично състояние се е подобрило през последните 15–20 години с прилагането на  $\beta$ -блокери и АСЕ-инхибитори, но хроничната сърдечна недостатъчност все още е основен товар за здравеопазването и икономиката, тъй като 50% от тези пациенти загиват в рамките на 4 години, а 10% от всички хоспитализации са по повод на сърдечна недостатъчност.<sup>1</sup>

Проучването SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment with the I<sub>f</sub> Inhibitor Ivabradine Trial) е планирано да оцени дали лечението с Ivabradine (Corlentor®), добавено на фона на терапия, препоръчвана от съвременните ръководства, подобрява прогнозата, симптомите и качеството на живот при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и систолна дисфункция.

## Пациенти и методи

Проучването SHIFT е включвало пациенти и от двата пола на възраст над 18 години, в синусов ритъм и сърдечна честота в покой над 70 уд./мин., с умерена до тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас II до клас IV), хоспитализирани в рамките на предходните 12 месеца по повод на влошила се сърдечна недостатъчност, с левокамерна фракция на изтласкване <35%. След встъпителен период от 7 до 30 дни без прилагане на лечението на проучването, отговорящите на критериите пациенти са били рандомизирани да получават Ivabradine (Corlentor®) или плацебо на фона на конвенционални терапевтични режими за хронична сърдечна недостатъчност. Последните са включвали АСЕ-инхибитори и/или АРБ,  $\beta$ -блокери, диуретици и алдостеронови антагонисти. Общо 89% от пациентите в проучването са лекувани с АСЕ-инхибитори и  $\beta$ -блокери, като повече от половината от тях са получавали поне 50% от таргетната доза. Основните съобщавани причини за недостигане на цялата доза  $\beta$ -блокери са били хипотония и умора. 11% от пациентите не са получавали  $\beta$ -блокери поради хронична обструктивна белодробна болест/астма, хипотония и други причини.

Както отбелязва проф. Стивън Борер, член на Из-

пълнителната комисия на проучването SHIFT и ръководител на отделение по сърдечно-съдова медицина към Щатския университет на Ню Йорк, Медицински център Ню Йорк, САЩ:

„Популацията в проучването SHIFT включва много добре лекувани пациенти. В действителност това е може би най-екстензивно лекуваната проучвана популация пациенти със сърдечна недостатъчност“.

Началната доза на Corlentor е била 5 mg двa пъти дневно, като изследователите са могли да я повишават до 7.5 mg или в зависимост от сърдечната честота и поносимостта да я намаляват до 2.5 mg двa пъти дневно. В групата с Ivabradine (Corlentor®) процентът пациенти, достигнали таргетната доза от 7.5 mg двa пъти дневно, се е повишил от 62% на втората визита за проследяване до 76% на десетата визита.

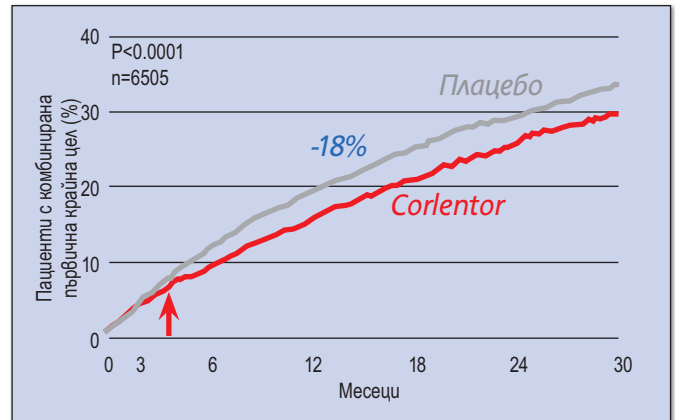
Във встъпителната фаза с плацебо са били включени общо 6558 участници, като 6505 са били съответно рандомизирани. Проучването е проведено с участието на 677 центъра от 37 страни. Средното време на проследяване е било 22.9 месеца. Средната възраст е била 60.4 години и 76% от пациентите са били мъже. Сърдечната недостатъчност е била с исхемична етиология при 68% от пациентите, а 56% от тях са били с анамнеза за преживян миокарден инфаркт.

Малко по-малко от половината от пациентите са били със сърдечна недостатъчност NYHA клас II, 50% с клас III и по-малко от 2% с клас IV. Средната стойност на фракцията на изтласкване е била 29%. Средната сърдечна честота при включването е била 80 уд./мин., а средното систолно артериално налягане – 122 mmHg (табл. 1, 2).

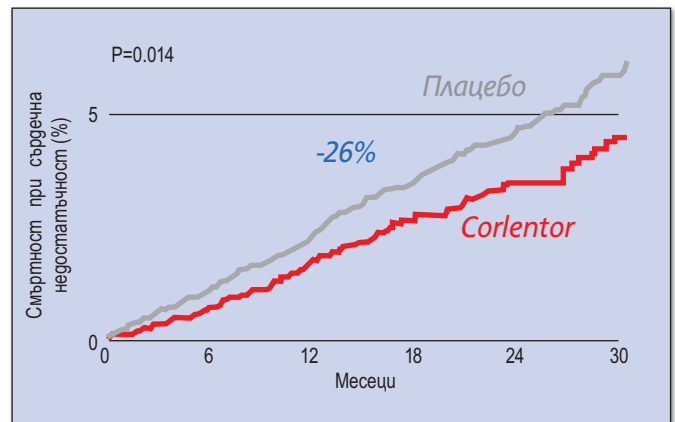
	Плацебо	Corlentor
Брой пациенти	3241	3264
Средна Възраст (години)	60.7	60.1
Мъже (%)	76	76
Клас по NYHA II (%)	49	49
Клас по NYHA III/IV (%)	51	51
Профилактика МИ (%)	56	56
Диабет (%)	30	31
Хипертония (%)	67	66

	Плацебо	Corlentor
Брой пациенти	3241	3264
Средна СЧ (уд./мин.)	80	80
Исхемична етиология (%)	68	67
Средна ЛКФИ (%)	29	29
Средна САД (mm Hg)	122	121
Средна ДАН (mm Hg)	76	76
eGFR, ml/min/1.73 <sup>2</sup>	75	76

Табл. 1, 2. Изходни характеристики на пациентите



Фиг. 1. Corlentor намалява първичната крайна цел



Фиг. 2. Corlentor намалява смъртността от сърдечна недостатъчност

## Резултати

### Сърдечна честота

Ivabradine (Corlentor®) е постигнал сигнификантно понижение на сърдечната честота в сравнение с плацебо (понижение спрямо изходните стойности: 10.9 уд./мин. на ден 28 и 8.07 уд./мин. при последната визита).

### Крайни цели

При пациентите, получавали Ivabradine (Corlentor®), е наблюдавано сигнификантно намаление на първичната крайна цел: 18% намаление на сърдечно-съдовата смъртност и хоспитализациите за влошила се сърдечна недостатъчност (фиг. 1).

Подобрието в крайните цели е наблюдавано във всички подгрупи: пациенти под или над 65-годишна възраст, мъже и жени, с или без β-блокерна терапия при рандомизацията, със сърдечна честота с исхемична или неисхемична етиология, NYHA клас II или класове III или IV, диабетици и недиабетици, с или без хипертония. Ефектът е бил даже по-висок при пациенти със сърдечна честота над средната за групата ( $\geq 77$  уд./мин.).

Анализът на вторичните крайни цели сочи силна тенденция на намаление на общата смъртност (HR=0.90; 95% доверителен интервал: 0.80–1.02;

$p=0.092$ ) и сигнификантно намаление на смъртността от сърдечна недостатъчност ( $HR=0.74$ ; 95% доверителен интервал: 0.58–0.94;  $p=0.014$ ) (фиг. 2).

В групата, получавала Ivabradine (Corlentor®), е наблюдавано сигнификантно намаление на: хоспитализациите по всички причини ( $HR=0.89$ ; 95% CI: 0.82–0.96), хоспитализациите за сърдечно-съдови заболявания ( $HR=0.85$ ; 95% CI: 0.78–0.92), както и комбинираната вторична крайна цел за сърдечно-съдова смъртност, хоспитализация за сърдечна недостатъчност или хоспитализация за нефатален миокарден инфаркт ( $HR=0.82$ ; 95% CI: 0.74–0.89) (табл. 3).

По отношение на симптомите и оценката на физическия капацитет, при последната визита по-голямата част от пациентите, получавали Ivabradine (Corlentor®), са били с NYHA клас I или II и отговорите на общите въпросници за оценка сочат сигнификантно подобрение на физическия капацитет в сравнение с плацебо.

Анализът на пациентите, получавали поне половината от препоръчаната дневна доза  $\beta$ -блокери, показва понижение на сърдечната честота, сходно с наблюдаваното в цялата група.

И накрая, проучването потвърждава и добрата поносимост на Corlentor в тази група уязвими пациенти: всички съобщавани нежелани реакции са били със сходна честота в групите с Corlentor и плацебо.

В групата с Corlentor обаче се съобщава за по-малък брой тежки нежелани реакции в сравнение с плацебо групата. Симптомите, свързани със зрението, са били редки (за поява на фосфени се съобщава съответно при 1.5% спрямо 0.3%). Брадикардия като причина за оттегляне от проучването е наблюдавана само при 1.5% и съответно 0.4% от пациентите.

## Обсъждане и изводи за препоръките за лечение

■ Сърдечната честота продължава да бъде изключително често, тежко и инвалидизиращо състояние с годишна смъртност от около 8% и честота на рецидиви, определяни като нови хоспитализации за влошила се сърдечна недостатъчност, повече от 10% годишно. Дори със съвременните терапии, постигнали изразено подобрение на клиничните резултати през последните години, прогнозата остава сравнително лоша.

Ефект на Corlentor спрямо крайните цели			
Крайни цели	HR	95% CI	P стойност
Комбинирани първични крайни цели	0.82	[0.75;0.90]	$P<0.0001$
СС смъртност	0.91	[0.66;0.83]	$P=0.128$
Хоспитализация за СН	0.74	[0.66;0.83]	$P<0.0001$
Обща смъртност	0.90	[0.80;1.02]	$P=0.092$
Смъртност от СН	0.74	[0.58;0.94]	$P=0.014$
Общо хоспитализации	0.89	[0.82;0.96]	$P=0.003$
Хоспитализация за СС инциденти	0.85	[0.78;0.92]	$P=0.0002$

Табл. 3. Ефект на Corlentor спрямо крайните цели

■ SHIFT е първото проучване за специфична оценка на ефекта на изборителното понижение на сърдечната честота върху клиничните резултати при пациенти със сърдечна недостатъчност. Това е проучване, даващо отговор на проблем на здравеопазването от голямо социално значение в контекста на глобално застаряване на населението.

■ Статистиката сочи, че 26 пациенти трябва да бъдат лекувани в продължение на 1 година, за да бъде предотвратен един смъртен случай или една хоспитализация за сърдечна недостатъчност. Както посочва проф. Мишел Комажда от Университета Пиер и Мария Кюри, Франция, „Двадесет години след въвеждането на ACE-инхибиторите и десет години след  $\beta$ -блокерите, сега ние разполагаме със животоспасяващ медикамент за нашите пациенти.“

■ Както клиницистите добре знаят, потвърдено и от анализа на причините за ограничаване на предписването на  $\beta$ -блокери, свързаните с тях често нежелани реакции, като хипотония или умора, затрудняват клиничното им прилагане в препоръчаните таргетни дози.

■ За разлика от това, Corlentor демонстрира забележителен профил на поносимост. Таргетната доза от 7.5 mg, два пъти дневно, е постигната при около 75% от пациентите без да се съобщава за по-голям брой нежелани реакции в сравнение с плацебо-групата по време на цялото проучване.

■ В това отношение резултатите от SHIFT подкрепят схващането, че сърдечната честота играе основна роля в патофизиологията на сърдечната недостатъчност и понижението на сърдечната честота с Corlentor променя прогресирането на заболяването.

**Мнение на специалистите:**■ **Проф. Джефри Борър,**

член на Изпълнителната комисия на SHIFT, професор по кардиология,  
Университет на Ню Йорк, Медицински център Бруклин и Ню Йорк, САЩ

„Постигнатият резултат е значителен: намаление на комбинираната цел от смъртност и хоспитализации за сърдечна недостатъчност с почти 20% и точно 18%. Това е много сигнификантно и драстично намаление на фона на много добро лечение на всички пациенти със всички съвременни терапии: АСЕ-инхибитори, АРБ, диуретици, дигиталис, алдостеронови антагонисти, като се има предвид, че 90% от пациентите приемаха  $\beta$ -блокери, а около 50% – в дози поне наполовина от препоръчаните от ръководствата. Така че това е една много добре лекувана популация пациенти. В действителност, вероятно най-интензивно лекуваната в провежданите досега проучвания на сърдечната недостатъчност.”

■ **Проф. Карл Сведберг,**

председател на Изпълнителната комисия на SHIFT, ръководител на Отделение по спешна и сърдечно-съдова медицина, Университет на Готенбург, Швеция

„SHIFT е едно от най-значимите проучвания, провеждани напоследък при пациенти със сърдечна недостатъчност. Хроничната сърдечна недостатъчност е огромен и скъпо струващ проблем и със застаряването на населението ние сме изправени пред глобална епидемия. Затова се нуждаем от нови и по-добри методи за лечение на това инвалидизиращо състояние.  $\beta$ -блокерите са съвременната конвенционална терапия, но тяхното прилагане не постига оптимални резултати поради нежелани реакции и в клиничната практика само относително малка част от пациентите със сърдечна недостатъчност получават препоръчаните таргетни дози.”

**Книгопис**

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. doi:10.1093/eurheartj/ehn309.
2. Swedberg K, et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). *Eur J Heart Fail.* 2010;12:75–81.
3. Swedberg K, et al. Beneficial effects of ivabradine on outcomes in chronic heart failure. The Systolic Heart failure Treatment with the If inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). *Lancet online publication* August 2010.
4. Elveback LR, Connolly DC, Melton LJM. *Mayo Clin Proc.* 1986;61:896–900.
5. Mozaffarian D, Bryson CL, Spertus JA, McDonell MB, Fihn SD. *Am Heart J.* 2003;146:1015–1022.
6. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, et al. *Br Med J.* 2006; 332:262–267.
7. Guidelines on the management of stable angina pectoris. *Eur Heart J.* 2006;27:1341–1381.
8. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. *Lancet.* 2008; 372:807–816.
9. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehp 358.
10. Klein WW, Jackson G, Tavazzi LC. *Coron Artery Dis.* 2002; 13:427–436.
11. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. *Eur Heart J.* 2009;30:540–548.
12. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, et al *J. Am Coll Cardiol.* 2009; 53:1510–1516.
13. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. *BMJ.* 1999; 318:1730–1737.