

Ivabradin u nemocných se stabilní ischemickou chorobou srdeční a systolickou dysfunkcí levé srdeční komory: výsledky studie BEAUTIFUL

J. Filipovský

II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

Souhrn: Ivabradin je lék, který zpomaluje tepovou frekvenci při zachovaném sinusovém rytmu, a to inhibicí proudu zprostředkovaného I_f kanály. Studie BEAUTIFUL testovala, zda jeho podání u nemocných se stabilní ischemickou chorobou srdeční a ejekční frakcí $\leq 40\%$ povede ke snížení kardiovaskulární morbidity a mortality. Šlo o dvojité slepou randomizovanou studii, do níž bylo zařazeno 10 917 nemocných. Polovina z nich dostávala placebo a polovina byla léčena ivabradinem navíc oproti běžné léčbě používané v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční, a to počáteční dávkou 5 mg 2krát denně, která mohla být zvýšena na 7,5 mg 2krát denně. Primární sledovaný ukazatel byla kombinace úmrtí z kardiovaskulární příčiny, hospitalizace pro akutní infarkt myokardu a hospitalizace pro srdeční selhání. Sledování trvalo v průměru 19 měsíců. Ivabradin snížil tepovou frekvenci oproti placebu o 6 tepů/min. Většina nemocných užívala beta-blokátory (87%), kombinace s ivabradinem byla dobře tolerována. Ivabradin neovlivnil významně primární kombinovaný ukazatel. U předem definované podskupiny nemocných s tepovou frekvencí ≥ 70 /min došlo k významnému snížení výskytu infarktu myokardu o 36% ($p = 0,001$) a koronárních revaskularizací o 30% ($p = 0,016$). Výskyt nežádoucích účinků byl stejný v aktivně léčené a kontrolní skupině. Lze konstatovat, že ivabradin nezlepšuje kardiovaskulární prognózu u všech nemocných se stabilní ischemickou chorobou srdeční a sníženou ejekční frakcí, ale je prospěšný u těchto nemocných, pokud mají zároveň tepovou frekvenci ≥ 70 /min, jako další lék přidaný ke stávající léčbě včetně beta-blokátorů.

Klíčová slova: ivabradin – tepová frekvence – ischemická choroba srdeční – sekundární prevence

Ivabradine in patients with stable ischemic heart disease and left ventricular systolic dysfunction: the results of the BEAUTIFUL study

Summary: Ivabradine reduces heart rate by inhibiting the I_f channels mediated current, while sinus rhythm is sustained. The aim of the BEAUTIFUL study was to assess whether the administration of ivabradine to patients with stable ischemic heart disease and ejection fraction $\leq 40\%$ will result in reduction of cardiovascular morbidity and mortality. This was a double blind randomized study including 10,917 patients. Half of the patients were administered placebo and half were treated with ivabradine additional to the treatment normally used in the secondary prevention of ischemic heart disease; the starting dose was 5 mg twice a day and could be increased to 7.5 mg twice a day. The combined primary endpoint was cardiovascular-event related death, hospitalization for acute myocardial infarction and hospitalization for heart failure. The follow up was 19 months. Ivabradine decreased heart rate by 6 beats/min. The majority of patients took beta-blockers (87%) and combination with ivabradine was well tolerated. Ivabradine did not significantly affect the combined primary endpoint. Significant reduction by 36% ($p = 0.001$) in myocardial infarction and by 30% ($p = 0.016$) in coronary revascularization was observed in the pre-defined subgroup of patients with heart rate ≥ 70 /min. Adverse events rate was the same in the active and the control groups. It is possible to conclude that ivabradine did not improve cardiovascular prognosis in all patients with stable ischemic heart disease and decreased ejection fraction but was beneficial as an additional add-on treatment to the current medication, including beta-blockers, in patients whose heart rate was ≥ 70 /min.

Key words: ivabradine – heart rate – ischemic heart disease – secondary prevention

Sekundární prevence ischemické choroby srdeční je oblastí, kde jsou pevné důkazy pro prospěšnost léků z několika skupin. Přesto zůstává riziko kardiovaskulárních příhod u těchto nemocných vysoké. Z rozsáhlých epidemiologických sledování víme, že vysoká tepová frekvence je nepříznivým prognostickým faktorem. Jejím vlivem dochází ke zvýšení srdeční práce a spotřeby kyslíku myokardem, zhoršuje se diastolické plnění srdeč-

ních komor a klesá perfuze koronárních tepen. Vysoká tepová frekvence je také spojena s progresí koronární aterosklerózy a může urychlit rupturu sklerotického plátu. Snížení tepové frekvence by tedy mohlo vést ke zlepšení prognózy.

Ivabradin je lékem, který specificky inhibuje tzv. I_f kanály v sinoatriálním uzlu. Tím prodlužuje trvání pomalé diastolické depolarizace a zpomaluje tepovou frekvenci. Na rozdíl od be-

ta-blokátorů jde o čistou bradykardizující látku, která neovlivňuje srdeční stažlivost, krevní tlak nebo jiné parametry. Tento lék by tedy mohl nalézt použití zvláště tam, kde beta-blokátory nelze užít pro jejich další účinky buď vůbec, nebo v tak nízké dávce, že nedojde k dostatečnému poklesu tepové frekvence. Z mechanismu účinku vyplývá, že jeho podání má smysl pouze u nemocných se sinusovým rytmem.

Tab. 1. Základní charakteristika celého souboru a podskupiny nemocných s tepovou frekvencí ≥ 70 /min.

	Celý soubor (n = 10 917)	Podskupina (n = 5 392)
věk (roky)	65,2 (8,5)	64,6 (8,6)
mužské pohlaví	83 %	82 %
kouření	15 %	17 %
body mass index (kg/m ²)	28,5 (4,4)	28,8 (4,6)
anamnéza		
• hypertenze	71 %	72 %
• diabetes mellitus	37 %	42 %
• dyslipidemie	78 %	79 %
• předchozí infarkt myokardu	88 %	87 %
• koronární intervence nebo by-pass	52 %	50 %
• předchozí cévní mozková příhoda	18 %	19 %
• periferní okluzní tepenná choroba	13 %	14 %
hemodynamické parametry		
• tepová frekvence (n/min)	71,6 (9,9)	79,2 (8,6)
• systolický TK (mm Hg)	128,0 (15,6)	128,7 (15,8)
• diastolický TK (mm Hg)	77,5 (9,3)	78,3 (9,3)
• ejekční frakce levé komory (%)	32,4 (5,5)	32,0 (5,6)
• NYHA I	15 %	14 %
• NYHA II	61 %	59 %
• NYHA III	23 %	27 %
léčba při randomizaci		
• aspirin a jiná antiagregační léčba	94 %	94 %
• blokátory renin-angiotenzinového systému	90 %	90 %
• beta-blokátory	87 %	84 %
• nitráty	43 %	44 %
• diuretika	59 %	63 %
• antagonisté aldosteronu	27 %	30 %

Je udán průměr (směrodatná odchylka) nebo procentuální výskyt.

Dřívějšími studiemi bylo prokázáno, že ivabradin zmenšuje příznaky stabilní anginy pectoris [1]. Studie BEAUTIFUL, publikovaná v loňském roce [2], byla rozsáhlou prospektivní studií, která měla za cíl vyhodnotit, zda přidání ivabradinu ke standardní léčbě sníží kardiovaskulární morbiditu a mortalitu u nemocných s ischemickou chorobou srdeční a sníženou ejekční frakcí. Probíhala v 781 centrech ve 33 zemích včetně České republiky. Šlo o randomizovanou studii kontrolovanou placebem. Kritéria pro zařazení byla věk ≥ 55 let (nebo ≥ 18 let u diabetiků), dokumentovaná ischemická choroba srdeční, ejekční frakce levé srdeční komory méně než 40%. Nemocní mu-

seli mít sinusový rytmus s frekvencí nejmeně 60/min, museli být stabilní nejmeně 3 měsíce a mít neměnnou léčbu alespoň 1 měsíc před zařazením. Do studie nebyli zařazení nemocní s kardiovaskulární příhodou v posledních 6 měsících, s implantovaným kardio-stimulátorem nebo kardioverterem-de-fibrilátorem, poruchami funkce sinusového uzlu nebo atri-ventrikulárního převodu, nekontrolovanou hypertenzí a těžkým srdečním selháním odpovídajícím IV. třídě dle NYHA klasifikace.

Nemocní byli randomizováni s ohledem na to, zda užívají beta-blokátor. Úvodní dávka léku byla 5 mg 2krát denně (nebo placebo) a ta byla zvýšena na cílovou dávku 2krát 7,5 mg,

pokud tepová frekvence přesahovala 60/min při dalších kontrolách.

Základní charakteristika zařazených nemocných je uvedena v tab. 1. Bylo randomizováno celkem 10 917 nemocných, z nichž polovina dostávala placebo. Průměrná doba, po kterou nemocní dostávali zkoušenou medikaci, byla 19 měsíců. Jednalo se převážně o muže, jejich průměrný věk byl 65 let. Výskyt hypertenze byl vysoký, více než 1/3 souboru byli diabetici. Převažovali jedinci II. třídy dle NYHA klasifikace. Z rozboru souběžné léčby vyplývá, že zařazení nemocní byli většinou dobře léčeni podle platných doporučení. Je důležité, že 87% nemocných mělo léčbu beta-blokátorem, takže studie testovala především účinek ivabradinu přidaného k této léčbě.

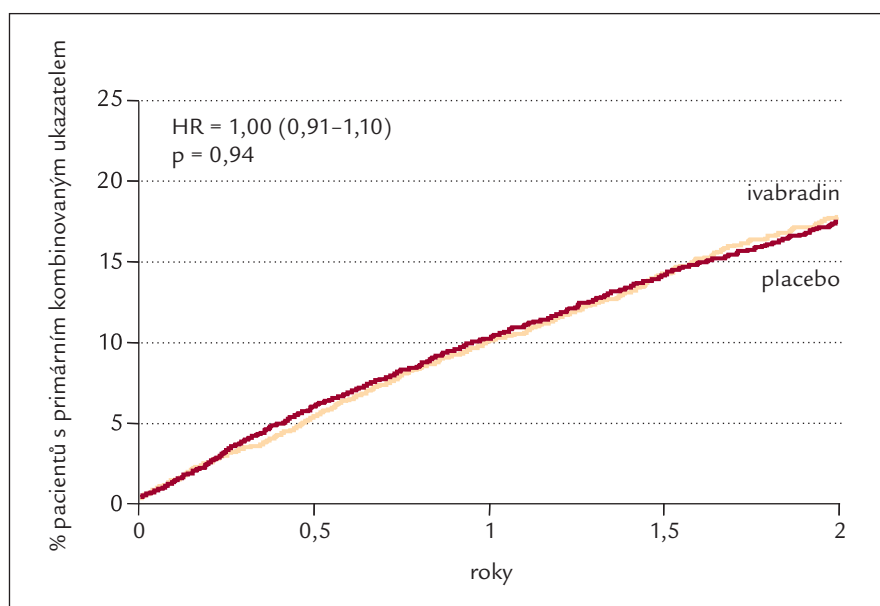
60% nemocných zůstalo dlouhodobě na léčbě 5 mg ivabradinu 2krát denně a 40% nemocných bylo léčeno dávkou 7,5 mg 2krát denně. Tepová frekvence se snížila již při 1. kontrole, tj. 15 dní po nasazení léčby. Rozdíl mezi skupinami na aktivní léčbě a na placebo byl stabilní po celou dobu studie a pohyboval se mezi 5 a 8 tepy/min. Výskyt nežádoucích účinků byl stejný u aktivně léčené a kontrolní skupiny. Většina z nich nejspíše neměla vztah ke studovanému léku. Nejčastější byly různé srdeční obtíže (6% v obou skupinách), interkurentní infekce (po 4%) a poruchy nervového systému (po 4%). Skupiny se lišily statisticky významně výskytem respiračních, hrudních a mediastinálních poruch (73 osob v aktivně léčené skupině vs 103 osob) a psychiatrických poruch (17 vs 5 osob); tyto rozdíly byly patrně náhodné. Nežádoucím účinkem, který je specifický pro ivabradin, je výskyt fosfénů – krátkých záblesků světla. Tyto fenomény jsou dány tím, že také v oku jsou přítomny If kanály. Oční příznaky se však vyskytly zřídka: u 21 osob na ivabradinu a 12 osob na placebo, přičemž rozdíl nebyl významný.

Graf 1 ukazuje hlavní výsledek studie: vliv ivabradinu na primární ukazatel, definovaný jako kombinace úmrtí z kardiovaskulární příčiny, hos-

pitalizace pro akutní infarkt myokardu a hospitalizace pro srdeční selhání. Je patrné, že není žádný rozdíl ani naznačený trend rozdílu mezi oběma skupinami. Výsledky studie jsou tedy z tohoto hlediska negativní.

Autoři dále analyzovali data v předem definovaných podskupinách, a to podle souběžné léčby beta-blokátory, pohlaví, výchozí tepové frekvence ($\geq 70/\text{min}$ a $< 70/\text{min}$), věku (≥ 70 let a < 70 let), diabetu, přítomnosti metabolického syndromu, předchozího infarktu myokardu, revaskularizace, výskytu hypertenze, tíže srdečního selhání (třídy NYHA I a II oproti třídě III) a podle ejekční frakce ($\geq 35\%$ a $< 35\%$). Jediná statisticky významná interakce mezi takto definovanými podskupinami byla zjištěna při analýze podle tepové frekvence, kdy ve skupině ≥ 70 tepů/min byl významný trend k lepší účinnosti ivabradinu. V pravém sloupci tab. 1 je ukázána charakteristika této podskupiny s vyšší tepovou frekvencí. Jednalo se o 5 392 osob, tedy přibližně o 1/2 všech jedinců; lišily se od celého souboru jen málo, a to mírně vyšším výskytem diabetu, menším užíváním beta-blokátorů a větším užíváním diuretik. Tab. 2 ukazuje poměry rizika v kontrolní skupině nemocných na placebo při porovnání podskupin podle tepové frekvence. V této skupině, neovlivněné studijní medicací, tepová frekvence $\geq 70/\text{min}$ zvyšovala významně riziko všech sledovaných kardiovaskulárních parametrů, a to nejvíce hospitalizací pro srdeční selhání – o 53 %. Když byli analyzováni nemocní s tepovou frekvencí $\geq 70/\text{min}$ a porovnány skupiny na aktivní léčbě a na placebo, byl zjištěn významný rozdíl ve výskytu hospitalizací pro akutní infarkt myokardu (pokles o 36 % při léčbě ivabradinem – graf 2) a pokles výskytu koronárních revaskularizací o 30 % (graf 3).

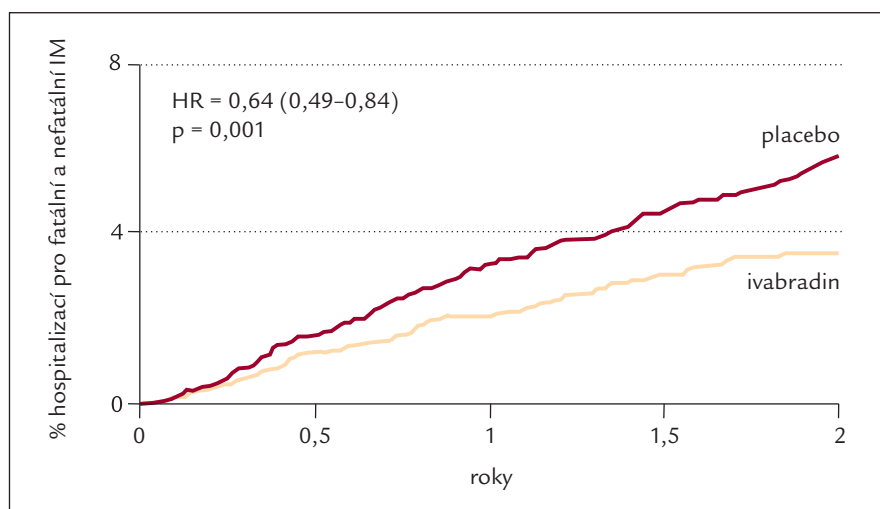
Výsledky studie BEAUTIFUL ukazují přesvědčivě, že ivabradin je schopen snížit tepovou frekvenci a že efekt je stejný i při dlouhodobé léčbě. Tento preparát se může bezpečně použít



Graf 1. Vliv ivabradinu na primární kombinovaný ukazatel (úmrtí z kardiovaskulární příčiny, hospitalizace pro akutní infarkt myokardu, hospitalizace pro srdeční selhání).

Tab. 2. Komplexně adjustované poměry rizika u nemocných v placebové skupině: srovnání zvýšené a normální tepové frekvence.

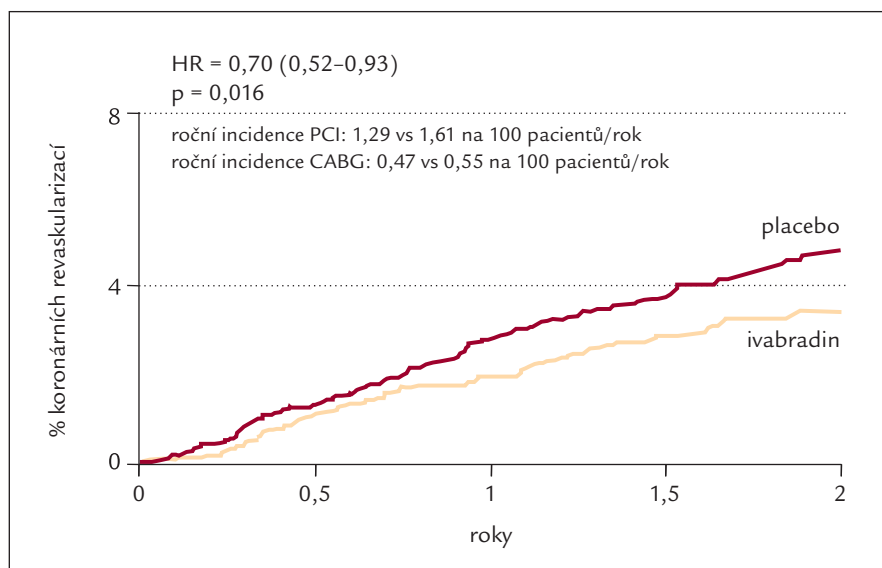
	Počet příhod	$\geq 70/\text{min}$ vs $< 70/\text{min}$	
kardiovaskulární mortalita	435 (8,0%)	1,34 (1,10–1,63)	$p = 0,0041$
hospitalizace pro srdeční selhání	427 (7,9%)	1,53 (1,25–1,88)	$p < 0,0001$
hospitalizace pro infarkt myokardu	226 (4,2%)	1,46 (1,11–1,91)	$p = 0,0066$
koronární revaskularizace	186 (3,4%)	1,38 (1,02–1,86)	$p = 0,0370$



Graf 2. Vliv ivabradinu na hospitalizace pro fatální a nefatální infarkt myokardu u nemocných s klidovou tepovou frekvencí ≥ 70 tepů/min.

v kombinaci s beta-blokátory, které zůstávají důležitou součástí sekundární prevence u nemocných s ischemickou chorobou srdeční. I když nemocní zařazení do studie měli kvalitní léčbu podle současné úrovně znalostí, jejich

riziko bylo nadále vysoké: u 10 917 sledovaných osob se celkem odehrálo 1 576 příhod definovaných jako primární sledovaný ukazatel. Proto je jasné, že další zlepšování farmakologické prevence je důležité.



Graf 3. Vliv ivabradinu na nutnost koronární revaskularizace u nemocných s klidovou tepovou frekvencí ≥ 70 tepů/min.

Léčba ivabradinem nesnížila výskyt primárního sledovaného ukazatele u celé skupiny nemocných. Nejpravděpodobnější příčiny tohoto neúspěchu mohou být dvě:

1. Do studie byli zařazeni i ti nemocní, jejichž počáteční tepová frekvence nebyla zvýšena, tj. již od 60 tepů/min: u těchto osob redukce tepové frekvence nemusí přinášet žádný užitek, naopak, efekt může být i nepříznivý, protože při nízké tepové frekvenci dochází k nárůstu centrálního pulzního tlaku, a tím k větší zátěži srdečního svalu.

2. Snížení tepové frekvence nebylo dostatečné k tomu, aby se projevilo příznivé účinek. Ten však byl prokázán u podskupiny nemocných s výchozí tepovou frekvencí nad 70/min, kde ivabradin prokazatelně snížil výskyt srdečních příhod. Tento výsledek je v souladu také s některými pracemi, které ukazují, že tepová frekvence je škodlivá teprve zhruba od hodnot 75/min a výše [3]. Otevřenou otázkou zůstává, jaká má být cílová tepová frekvence, které chceme dosáhnout léčbou, a dále, zda tato cílová frekvence

je stejná u různých stavů. Je možné, že zvláště u srdečního selhání, kde je dobré plnění komor zásadní, bychom museli dosáhnout nižší tepové frekvence k tomu, aby léčba byla úspěšná. Tento fakt je jedním z možných vysvětlení, proč ve studii BEAUTIFUL, kde se snížila tepová frekvence pouze o 5–8 tepů/min, se nepodařilo úspěšně ovlivnit hospitalizace na srdeční selhání ani u podskupiny s výchozí vyšší tepovou frekvencí.

Lze shrnout, že studie BEAUTIFUL sice zcela nesplnila původní očekávání, ale ukázala, že ivabradin je perspektivní lék v kardiovaskulární medicíně a že stojí za to jej studovat z dalších aspektů. Tím otevřela nové otázky: nevíme např., zda zpomalení sinusového rytmu navozeného ivabradinem vede k účinné prevenci fibrilace síní. Zvláště zajímavé by bylo vědět, jaký je jeho efekt u diabetiků, kde se často setkáváme s rychlejší tepovou frekvencí. Svoje další uplatnění by mohl ivabradin najít u chronických plicních nemocných, kteří inklinují k tachykardii jak vlivem základní nemoci, tak vlivem

použité léčby. Další otázkou je použití ivabradinu u nemocných s manifestním srdečním selháním – zde sice studie BEAUTIFUL nebyla úspěšná, ale tento problém je studován v probíhající rozsáhlé studii SHIFT. Nastínné otázky mohou tedy zodpovědět až další práce. Ze studie BEAUTIFUL vyplývá, že podání ivabradinu je prospěšné u těch nemocných, kteří mají stabilní ischemickou srdeční chorobu, sníženou ejekční frakci a zároveň klidovou tepovou frekvenci 70/min a vyšší. U těchto osob je možné kombinovat lék se všemi ostatními, které používáme v rámci sekundární prevence koronární aterosklerózy, a jeho použití vede ke snížení výskytu infarktu myokardu a počtu revaskularizací.

Konflikt zájmů

Autor prohlašuje, že obdržel honorář za přednášky a konzultační činnost od firmy Servier.

Literatura

1. Borer JS, Fox K, Jaillon P et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an If-inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817–823.
2. Fox K, Ford I, Steg PG et al on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807–816.
3. Díaz A, Bourassa MG, Guertin MC et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967–974.

prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.
www.fnplzen.cz
e-mail: filipovsky@fnplzen.cz

Doručeno do redakce: 30. 1. 2009
Přijato po recenzi: 19. 2. 2009