

Festina lente! – editorial

J. Hradec

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Málek F. Efekt ivabradinu na tepovou frekvenci, vývoj funkce levé komory a koncentraci NT-proBNP u pacientů se systolickým chronickým srdečním selháním – příklady z praxe. Vnitř Lék 2012; 58(10): 779–783.

Tachykardie představuje jeden z kompenzačních faktorů, pomáhajících udržet srdeční výdej, který je adekvátní aktuální situaci. Fyziologickou modelovou situací je např. fyzická zátěž spojená s nutností zvýšit srdeční výdej, aby byla kryta zvýšená spotřeba energetických substrátů a kyslíku v nadměrně pracujících kosterních svalech. V takové situaci je tachykardie nepochybně užitečná. Do 90. let minulého století jsme podobně interpretovali i tachykardii doprovázející srdeční selhání. Považovali jsme ji za jeden z užitečných kompenzačních mechanismů, pomáhajících udržet co nejdéle normální výkon levé komory, která selhává jako pumpa. Znělo a vypadalo to naprosto logicky: srdeční výdej (v l/min) coby měřítko výkonu levé komory jako čerpadla je součinem tepového objemu a srdeční frekvence. Klesá-li kvůli selhávajícímu myokardu tepový objem, musí se zvýšit srdeční frekvence, aby zůstal alespoň dočasně zachován normální srdeční výdej. V této jednoduché představě nás v klinické praxi utvrzovaly poměrně časté kazuistické případy nemocných s dosud nerozpoznaným srdečním selháním, kterým někdo pro špatně interpretovanou tachykardii nasadil beta-blokátor a oni pak byli po několika dnech přijati na koronární jednotku nebo jednotku intenzivní péče s plicním edémem. V té době jsme učili mediky (ostatně sami

jsme tak kdysi byli naučeni), že beta-blokátory jsou při srdečním selhání absolutně kontraindikovány, protože jednak kvůli svému negativně inotropnímu účinku sníží dále kontraktilitu selhávajícího myokardu, jednak kvůli svému negativně chronotropnímu účinku ještě navíc „podtrhnou“ užitečný kompenzační mechanismus, tj. zabrání nebo odstraní tachykardii. Koho by tehdy napadlo, že o několik let později se naopak beta-blokátory stanou nezbytnou součástí standardní farmakoterapie chronického systolického srdečního selhání (CHSS) a spolu s blokátory renin-angiotenzin-aldosteronového systému jedinými léky, které dokážou příznivě ovlivnit nejenom symptomy, ale také do té doby velmi neblahou prognózu nemocných. Z hrubé chyby podat při chronickém srdečním selhání beta-blokátory se stala hrubá chyba je nepodat. Celý vtip je v počáteční dávce a její opatrné titraci do dávky cílové (tj. takové, která byla vyzkoušena v klinických studiích).

Mechanismus příznivého účinku beta-blokátorů v léčbě CHSS zůstává ne zcela jasný. Zpočátku se přičítal zejména inhibici patologicky zvýšené neurohumorální aktivity sympatoadrenálního systému se všemi jejími nepříznivými účinky na selhávající myokard a jeho funkci. V poslední době se ale do popředí stále více dostává negativně chronotropní (brady-

kardizující) účinek beta-blokátorů [1]. U zdravého srdce je vzestup srdeční frekvence (SF) doprovázen zvýšením spotřeby kyslíku, současně s tím se ale zvyšuje inotropie. Je to jeden z klíčových základních mechanismů, které regulují inotropii myokardu. Do určité hranice stoupá paralelně se vzestupem SF také srdeční výdej. U selhávajícího srdce je tomu jinak. Vzestup SF není doprovázen vzestupem využití kyslíku myokardem, což napovídá, že zvýšení SF vede pouze ke zvýšení spotřeby kyslíku, aniž se přitom zvyšuje výkonnost myokardu. Současně se při tachykardii zkracuje diastola a tím i doba perfuze koronárního řečiště, což může významně přispívat k dalšímu zhoršení výkonnosti myokardu. Je-li příčinou srdečního selhání ischemická choroba srdeční, může při zvýšení SF dojít až k ischemii myokardu a progresi srdečního selhání.

Přesvědčivě bylo doloženo, že zvýšená klidová srdeční frekvence (SF) je nezávislým negativním rizikovým faktorem ve všeobecné populaci, u hypertoniků, při chronické ICHS, ale také u CHSS, jak nedávno jednoznačně prokázala analýza dat z klinické studie SHIFT [2]. Rizikovým faktorem, který patří mezi modifikovatelné, protože SF je možno modlovat hned několika farmakologickými intervencemi – digoxinem, bradykardizujícími blokátory kalciových kanálů, beta-blokátory a nejnověji také inhibitorem kanálů I_f v sinusovém uzlu ivabra-

dinem. Nejvíce zkušeností s bradykardizující léčbou u CHSS jsme dosud získali s beta-blokátory. Metaregresní analýza celkem 23 randomizovaných studií s beta-blokátory u CHSS, zahrnující celkem 19 209 nemocných, jasně ukázala, že zpomalení SF vede k poklesu celkové i kardiovaskulární mortality [3]. Každý pokles SF o 12/min snižuje relativní riziko úmrtí o 24 %. Pokles rizika úmrtí přitom není závislý na denní dávce beta-blokátoru, ale na velikosti poklesu SF a na dosažení SF při léčbě, tedy obecně řečeno na mohutnosti bradykardizujícího účinku.

Přestože vše ukazuje na to, že v příznivém prognostickém účinku beta-blokátorů u srdečního selhání hraje klíčovou roli negativně chronotropní účinek, tedy zpomalení srdeční frekvence, stále zůstává nejistota, zda se neuplatňují i další mnohé jiné účinky beta-blokátoru (např. negativně inotropní nebo snížení patologické aktivace sympato-adrenálního systému aj.), ať již příznivě nebo nepříznivě. Až teprve zavedení ivabradinu do klinické praxe nám poskytlo nástroj, který umožnil studovat, nakolik je pro prognózu nemocných při CHSS významné samotné zpomalení SF. V klinické studii SHIFT vedlo přidání ivabradinu nemocným se systolickým CHSS, sinusovým rytmem a $SF \geq 70/\text{min}$, kteří byli léčeni podle guidelines včetně beta-blokátorů v maximální tolerované dávce, ke statisticky významnému poklesu výskytu primárního kombinovaného klinického end-pointu (součtu kardiovaskulárních úmrtí a hospitalizací pro zhoršení srdečního selhání) o 18 % [4]. Prospěch z přidání ivabradinu byl takřka výhradně dán poklesem počtu hospitalizací pro srdeční selhání, pokles kardiovaskulární mortality o 9 % nebyl statisticky významný a celková mortalita také nebyla ovlivněna. I když protokol studie SHIFT dbal důsledně na to, aby nemocní ve studii byli na maximální tolerované denní dávce beta-blokátoru a pokud nebyla dosažena cílová dávka nebo nemocní na beta-blokátoru vůbec nebyli, muselo to být in-

vestigátory zdůvodněno, dosáhla cílovou dávku beta-blokátoru jen přibližně 1/4 nemocných, 1/2 nemocných užívala alespoň 1/2 cílové dávky. To pochopitelně vzbudilo diskuze, zda nebyl příznivý účinek ivabradinu podmíněn nedostatečnou dávkou beta-blokátoru u části nemocných. Následné analýzy ukázaly, že tomu tak nebylo. Pokles výskytu klinických příhod byl tím větší, čím větší byl ivabradinem navozený pokles SF a čím nižší SF bylo přidáním ivabradinu dosaženo. Nejlepší prognózu tak měli nemocní, u kterých poklesla SF po přidání ivabradinu o $\geq 10/\text{min}$ nebo dosáhli $SF < 60/\text{min}$ [5]. A pokles SF po ivabradinu byl zase tím větší, čím vyšší byla bazální (vstupní) SF. Větší prospěch z léčby ivabradinem měli nemocní, kteří měli bazální $SF \geq 75/\text{min}$. U této podskupiny nemocných (ve studii SHIFT jich bylo 64 %) vedl ivabradin i ke statisticky významnému poklesu kardiovaskulární i celkové mortality (v obou případech shodně o 17 %). Denní dávka beta-blokátoru neměla na prospěšný prognostický účinek ivabradinu žádný vliv [6].

Situaci v reálném světě nejlépe ilustrují výsledky různých průzkumů a data z registrů. A ta ukazují, že přibližně 40 % nemocných s CHSS má bazální $SF \geq 70/\text{min}$, přestože jsou léčeni beta-blokátory. Jenom přibližně 1/4 nemocných s CHSS v každodenní klinické praxi toleruje cílovou denní dávku beta-blokátoru, tedy dávku doporučenou v guidelines, přibližně 10 % nemocných má vůči beta-blokátorům kontraindikace nebo je netoleruje vůbec, další 1/4 nemocných toleruje méně než 25 % cílové dávky a zhruba 1/2 toleruje denní dávku ve výši ≥ 50 % dávky cílové. Evropská léková agentura (EMA) nedávno ve svém stanovisku doporučila ivabradin pro nemocné se systolickým CHSS třídy NYHA II–IV, kteří mají sinusový rytmus a klidovou $SF \geq 75/\text{min}$, v kombinaci se standardní terapií včetně léčby beta-blokátorem nebo pokud je léčba beta-blokátory kontraindikována nebo netolerována. Všem těmto nemocným může ivabradin při-

nést dodatečný prognostický prospěch. A pro tyto nemocné ivabradin také nově doporučují současná guidelines pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání, ať již česká [7] nebo evropská [8]. A tak ivabradin, ať již v kombinaci s beta-blokátorem nebo samotný při kontraindikaci nebo intoleranci beta-blokátorů naplňuje latinské úsloví v názvu tohoto editoria, které lze do češtiny přeložit nejenom jako „spěchej pomalu“, ale také volněji „pomalu dál dojdeš“.

Literatura

1. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009; 150: 784–794.
2. Böhm M, Swedberg K, Komajda M et al. SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 886–894.
3. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009; 150: 784–794.
4. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 875–885.
5. Böhm M, Borer J, Ford I et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2012 May 11 [Epub ahead of print].
6. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. SHIFT Investigators. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: Is there an influence of beta-blocker dose? Findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1938–1945.
7. Špinar J, Vitovec J, Hradec J et al. Czech Society of Cardiology guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Cor Vasa* 2012; 54: e113–e134.
8. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–1847.

prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC
www.vfn.cz
e-mail: Jaromir.Hradec@vfn.cz

Doručeno do redakce: 23. 9. 2012