

# Efekt ivabradinu na tepovou frekvenci, vývoj funkce levé komory a koncentraci NT-proBNP u pacientů se systolickým chronickým srdečním selháním – příklady z praxe

F. Málek

Kardiovaskulární centrum Nemocnice Na Homolce Praha, přednosta prim. MUDr. Štěpán Černý, CSc.

**Souhrn:** Ivabradin je indikován u nemocných s kompenzovaným srdečním selháním a sinusovým rytmem, kteří při maximálně tolerované dávce beta-blokátorů mají klidovou srdeční frekvenci  $\geq 75$ /min. Tři příklady z praxe ukazují příznivý dopad léčby ivabradinem na klinický stav, tepovou frekvenci, reverzní remodelaci a koncentraci B-natriuretického peptidu u pacientů se systolickým srdečním selháním.

**Klíčová slova:** chronické srdeční selhání – ivabradin – tepová frekvence – srdeční remodelace – B-natriuretický peptid

**Effect of ivabradin on heart rate, left ventricular function a NT-proBNP concentration in patients with systolic chronic heart failure – case reports**

**Summary:** Ivabradin is indicated in patients with compensated chronic heart failure and sinus rhythm with resting heart rate  $\geq 75$  beats per minute despite maximal tolerated beta-blocker dose. Three case reports show favourable effect of ivabradin therapy on heart rate, reverse cardiac remodeling and B-type natriuretic peptide concentration in patients with systolic heart failure.

**Key words:** chronic heart failure – ivabradin – heart rate – cardiac remodeling – B-type natriuretic peptide

## Úvod

Epidemiologické a observační studie prokázaly, že zvýšená klidová tepová frekvence je rizikový faktor úmrtí a kardiovaskulárních příhod. U pacientů s ischemickou chorobou srdeční a dysfunkcí levé komory byla zvýšená tepová frekvence spojena s vyšším rizikem úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání. Zvýšená tepová frekvence u pacientů s již rozvinutým srdečním selháním přispívá rovněž k riziku úmrtí a hospitalizace. Snížení tepové frekvence je spojeno se zlepšením prognózy. Je známo, že u řady pacientů se srdečním selháním přetrvává zvýšení tepové frekvence navzdory optimalizované terapii beta-blokátory [1–3].

Ivabradin je selektivní inhibitor  $I_f$  kanálu v sinusovém uzlu, zpomaluje srdeční frekvenci. Studie SHIFT prokázala příznivý vliv ivabradinu na přežívání pacientů s chronickým srdečním selháním (CHSS). Léčba ivabra-

dinem byla u pacientů se systolickým CHSS a sinusovým rytmem spojena s poklesem tepové frekvence a snížením rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin a rizika hospitalizace pro srdeční selhání. Největší dopad ivabradinu byl na snížení rizika hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání (hazard ratio HR 0,74,  $p < 0,0001$ ) a úmrtí na srdeční selhání (hazard ratio HR 0,74,  $p = 0,014$ ). Léčba ivabradinem byla v klinických studiích dobře tolerována. Důkazy pro zlepšení kvality života při léčbě ivabradinem a antiremodelačního efektu ivabradinu vycházejí ze substudií studie SHIFT [4–6].

Ivabradin je indikován u nemocných s kompenzovaným srdečním selháním a sinusovým rytmem, kteří při maximálně tolerované dávce beta-blokátorů mají klidovou srdeční frekvenci  $\geq 75$ /min. Doporučená úvodní dávka je 2krát 5 mg, maximální denní dávka 2krát 7,5 mg [7].

Následující příklady z praxe ukazují příznivý dopad léčby ivabradinem na klinický stav, tepovou frekvenci, reverzní remodelaci a koncentraci B-natriuretického peptidu (NT-proBNP) u pacientů se systolickým srdečním selháním.

## Kazuistika 1

Pacient, muž, narozený v roce 1941, byl na naše pracoviště přijat na doporučení svého ambulantního kardiologa v červenci 2010 pro nově zjištěnou významnou systolickou dysfunkci levé komory. Do května roku 2010 byl zcela bez obtíží, poté po delším pobytu v klimatizovaném prostředí se objevily příznaky interkurentní virózy s následným rozvojem námažové dušnosti a také dušnosti záchvatovitě noční s nutností se posazovat. Objevily se i otoky dolních končetin.

V anamnéze měl pacient chronickou žilní insuficienci dolních končetin

posttrombotické etiologie a byl dlouhodobě léčen antikoagulační léčbou warfarinem.

Ambulantní kardiolog referoval ve zprávě významnou dysfunkci dilatované levé komory s ejekční frakcí 20 % a kardiomegalií na předozadním RTG hrudníku, na 12svodovém EKG nový blok levého Tawarova raménka se šíří QRS komplexu 166 ms. Echokardiografie provedená na našem pracovišti potvrdila výsledky: byla přítomna dilatace levé komory s enddiastolickým rozměrem levé komory 68 mm, těžká difúzní porucha kinetiky, asynchronie kontrakce a ejekční frakce levé komory (EF LK) odhadem 20 %. Porucha relaxace LK. U pacienta byla indikována selektivní koronarografie a ventrikulografie s nálezem chronického uzávěru ramus interventricularis anterior levé věnčité tepny ve středním segmentu s difúzním nevýznamným postižením ostatních koronárních tepen. Následně provedená ventrikulografie potvrdila echokardiografický nález dilatace LK s těžkou dysfunkcí a lehkou mitrální regurgitací. Ve vyšetřovacím plánu byla doplněna nukleární magnetická rezonance srdce (NMR) dne 16. 7. 2010 s nálezem difúzní hypokinézy LK a dále pak směrem k hrotu místy až akinézy dilatované levé komory, beze stop přítomnosti výraznějších známek zánětlivého postižení nebo ischemické jizvy stěny.

Nálezy pacienta byly zhodnoceny jako kombinace dilatující kardiomyopatie (DKMP) se zřejmě ischemicky hibernovanými partiemi myokardu levé komory, někde již se ztenčením stěny LK. U pacienta nebyly přítomny laboratorní známky myokardiální nekrózy (troponin I negativní). Koncentraci natriuretického peptidu dokumentuje tab. 1. Na základě nálezů byla u pacienta indikována implantace přístroje pro srdeční resynchronizační léčbu spolu se zavedením kardioverteru-defibrilátoru, výkon byl proveden 20. 7. 2010.

Dle operačního záznamu elektrofyzilogického sálu nebylo možné u pa-

Tab. 1. Kazuistika 1.

| Datum                        | 5/2010 | 16. 7. 2010 | 9. 8. 2011 | 7. 11. 2011 | 10. 2. 2012 |
|------------------------------|--------|-------------|------------|-------------|-------------|
| SF/min                       | 88     | 80          | 85         | 75          | 71          |
| EF LK %                      | 20     | 25          | 25         | 45          | 46          |
| EDD LK mm                    | 73     | 68          | 65         | 60          | 55          |
| NT-proBNP                    | 11 726 | 9 209       | 1 894      | 423         | 245         |
|                              | ↑      | ↑           | ↑          |             |             |
| akutní dekompenzace          |        |             |            |             |             |
| implantace ICD               |        |             |            |             |             |
| zahájení terapie ivabradinem |        |             |            |             |             |

SF/min – srdeční frekvence hodnocená z 12svodového klidového elektrokardiogramu, EF LK – ejekční frakce levé komory hodnocená dvourozměrnou echokardiografií, EDD LK – end-diastolický rozměr levé komory hodnocený dvourozměrnou echokardiografií, NT-proBNP – koncentrace N-terminálního fragmentu B-natriuretického peptidu pg/ml

cienta zavést levou komorovou elektrodu endovazálně a byla doporučeno zavedení levokomorové elektrody kardiochirurgicky.

V září roku 2010 byl pacient kontrolován v ambulanci srdečního selhání (ASS). Pacient byl bez dušnosti při běžné aktivitě, klinicky ve třídě NYHA I/II, bez objektivních známek kongesce. Stěžoval si na suchý dráždivý kašel zřejmě po inhibitoru ACE, proto byla provedena změna na valsartan. Stav pacienta umožnil zvýšení dávky beta-blokátoru a snížení dávky kličkového diuretika – furosemidu. Při kontrole v kardiostimulační ambulanci byl výpis ze záznamu automatického kardioverteru-defibrilátoru (ICD) bez detekce arytmií.

S pacientem byla probrána možnost zavedení levokomorové elektrody kardiochirurgicky.

Vzhledem ke klinickému zlepšení se stavěl pacient v té době k chirurgickému řešení negativně. Kontrolní echokardiografie byla u nemocného provedena 18. 7. 2011 s nálezem: dilatace levé komory, těžká difúzní porucha kinetiky, asynchronie kontrakce, EF LK odhadem 25 %. Ve srovnání s úvodním nálezem byla systolická funkce levé komory beze změny, bez progresu velikosti LK. U pacienta pokračoval konzervativní postup léčby srdečního selhání se stabilní farmakoterapií. Medikace zahrnovala tyto léky: kyselina acetylsalicylová 100 mg 1-0-0, atorvastatin 20 mg 0-0-1, carvedilol 25 mg 1-0-1, furosemid 40 mg 1-0-0, valsartan 160 mg 0-0-1, spironolakton 25 mg 2-0-0, warfarin 3 mg 1-0-0. Pokusy o postupné zvýšení dávky nejprve carvedilolu a poté valsartanu byly spojeny s rozvojem symptomatické hypotenze a ortostázy (TK v ordinaci lékaře 90/60 mm Hg). Při výše uvedené kombinaci měl pacient v ordinaci lékaře TK 110/65 mm Hg.

Další ambulantní kontrola byla provedena 20. 10. 2011. Pacient byl nadále klinicky stabilní, bez dušnosti při aktivitách běžné denní činnosti. Větší fyzickou zátěž nevyvíjel, funkční třída odpovídala NYHA II. Pro trvale vyšší tepovou frekvenci i při terapii beta-blokátorem (88/min) byla léčba doplněna o ivabradin v úvodní dávce 5 mg 2krát denně se zvýšením dávky na 2krát 7,5 mg.

Dne 10. 2. 2012 byla u pacienta provedena další ambulantní klinická a echokardiografická kontrola. Trans-torakální echokardiografie potvrdila zmenšení rozměru levé komory na 55 mm a zvýšení EF LK na 46 %. Subjektivně byl pacient stabilní, začal zvládat i větší zátěž, funkčně odpovídající třídě NYHA I. V objektivním nálezu byl pacient bez známek plicní či systémové kongesce. Krevní tlak v ordinaci lékaře v normě – 134/85 mm Hg. Doporučená léčba zůstává bez změny, po-

kračuje antikoagulační terapie warfarinem s cílem INR 2–3 v indikaci sekundární prevence žilní trombózy.

Kontrolní elektrokardiografie prokázala pokles tepové frekvence při sinusovém rytmu na 71/min se zúžením QRS komplexu na 104 msec.

Vývoj koncentrace natriuretického peptidu (NT-proBNP) ukazuje tab. 1.

Klinický stav pacienta zůstává dlouhodobě stabilizovaný. Pacient je asymptomatický při jakékoli činnosti (NYHA I) a došlo u něj ke snížení tepové frekvence a reverzní remodelaci levé komory spolu s příznivým poklesem koncentrace NT-proBNP. Tyto změny jsou patrné v časovém úseku od zahájení léčby ivabradinem. Další postup je konzervativní, bez nutnosti zavedení levokomorové elektrody pro resynchronizační léčbu.

## Kazuistika 2

Pacientka, žena, narozená roku 1969, byla přijata 30. 8. 2009 na oddělení semiintenzivní péče pro akutní myokarditidu se známkami bilaterální kardiální insuficience, jež následovala po respiračním infektu.

V osobní anamnéze nebyla významná onemocnění. Echokardiografie provedená při přijetí do nemocnice prokázala tyto nálezy: dilatace levé komory 60 mm, bez hypertrofie stěn, difúzně těžká hypokinéza, relativně lepší kinetika posterobazálně a posterolaterálně, EF LK odhadem 20–25 %, trombus nepravidelného tvaru apikoseptálně o maximálním rozměru 22 × 9 mm s drobným vlajícím výběžkem asi 3 mm při septálním okraji, druhý trombus při zadním okraji hrotu maximální velikosti 17 × 8 mm, navíc aberantní šlašinka napříč v oblasti hrotu.

Byla indikována CT angiografie plicnice a CT hrudníku 30. 8. 2009 s nálezem drobné subsegmentální embolizace vlevo bazálně, oboustranný fluidotorax, dilatace srdce s přítomností nitrosrdčních trombů. Byla indikována nukleární magnetická rezonance srdce (NMR) 3. 9. 2009

s popisem těžké dysfunkce levé komory s EF 17 %, nálezem trombů v levé komoře a známkami relativně málo vyjádřeného neischemického postižení myokardu. Tento nález je ve shodě s diagnózou myokarditidy. V dalším průběhu došlo po terapii k postupnému zlepšení klinického stavu. Pacientka zahájila rehabilitaci chůzí a její stav umožnil propuštění do domácí péče. Pro nález nesetrválých komorových tachykardií byla u pacientky indikována implantace kardioverteru-defibrilátoru. Srdeční desynchronizační léčba nebyla u pacientky se šířím QRS komplexu na EKG 116 ms indikována.

U nemocné byla provedena kontrolní echokardiografie 19. 11. 2009 s nálezem systolické dysfunkce lehce dilatované levé komory s EF LK 30 %. Doporučená medikace zahrnovala: carvedilol 12,5 1–0–1, nadroparin 2krát 0,4 ml à 12 hod subkutánně, losartan 50 mg 1–0–0 a allopurinol 100 mg. Při další ambulantní kontrole 9. 6. 2010 byla pacientka zcela bez obtíží při jakékoli běžné i více než běžné denní činnosti. Klinicky byl funkční stav hodnocen jako NYHA I, v objektivním nálezů bez známek systémové či plicní kongesce. Při kontrolní echokardiografii byla funkce levé komory stacionární. Při zvýšení dávky carvedilolu se u nemocné objevila nespecifická kožní reakce charakteru parapsoriázy, tento nález byl ověřen kožní biopsií. Proto byla doporučena změna medikace na metoprolol.

Při kontrolní elektrokardiografii byl přítomen sinusový rytmus s frekvencí 79/min, P mitrale, šíře QRS komplexu 126 ms. Pacientka netolerovala ani léčbu metoprololem pro obdobnou kožní reakci, a proto byla zahájena terapie bisoprololem v dávce 5 mg denně. Při vyšší dávce bisoprololu (10 mg denně) se kožní reakce objevila opět, proto se pacientka vrátila k dávce 5 mg denně a tuto dávku nadále toleruje.

I při této terapii bylo přítomno zvýšení tepové frekvence v klidu 80/min s intermitentní bloádou levého Tawarova raménka při kontrolních EKG se šířím QRS komplexu 154 ms. Vzhledem k nemožnosti zvýšit dávku beta-blokátorů byla **zahájena terapie ivabradinem v úvodní dávce 2krát 5 mg**. Poslední medikace zahrnuje tuto kombinaci: bisoprolol 5 mg 1–0–0, losartan 50 mg 1–0–0, ivabradin 5 mg 1–0–1. Vzhledem k absenci dušnosti a známek systémové či plicní kongesce je pacientka dlouhodobě bez diuretik.

Při další ambulantní kontrole 23. 1. 2012 byla pacientka nadále ve funkční třídě NYHA I, toleruje i sportovní zátěž. Výpis ICD byl opakovaně bez průkazu maligních arytmií. Kontrolní echokardiografie prokázala výrazné zlepšení s EF LK 60 %. Farmakoterapie zůstává bez změny. Poslední EKG kontrola prokázala sinusový rytmus s frekvencí 68/min a zúžením QRS komplexu na 110 ms.

Vývoj koncentrace NT-proBNP ukazuje tab. 2.

Tab. 2. Kazuistika 2.

| Datum                        | 8/2009 | 9. 9. 2010 | 16. 5. 2011 | 23. 1. 2012 |
|------------------------------|--------|------------|-------------|-------------|
| SF/min                       | 90     | 85         | 81          | 68          |
| EF LK %                      | 20     | 25         | 44          | 59          |
| EDD LK mm                    | 60     | 56         | 55          | 51          |
| NT-proBNP                    | 5 455  | 3 442      | 939         | 186         |
|                              | ↑      | ↑          | ↑           |             |
| akutní dekompenzace          |        |            |             |             |
| implantace ICD               |        |            |             |             |
| zahájení terapie ivabradinem |        |            |             |             |

SF/min – srdeční frekvence, EF LK – ejekční frakce levé komory, EDD LK – end-diastolický rozměr levé komory, NT-proBNP – koncentrace N-terminálního fragmentu B-natriuretického peptidu pg/ml

### Kazuistika 3

Pacientka, žena, narozená roku 1969, byla dne 22. 10. 2009 přijata ke komplexnímu kardiologickému vyšetření včetně selektivní koronarografie pro náhodně zjištěnou systolickou dysfunkci LK s EF 35 % nejasné etiologie. V roce 2007 prodělala interkurentní virózu s progresivní dušností a byla u ní stanovena diagnóza asthma bronchiale. Od června roku 2009 došlo k progresivnímu zhoršení dušnosti, zadýchala se při běžné chůzi a malých domácích pracích, byla přítomna zvýšená únava. Léčba astmatu byla bez výrazného klinického efektu. Z předchorobí je významná kromě informace o asthma bronchiale také genetická trombofilie – heterozygotní mutace faktoru V-Leiden s rizikem tromboembolie.

Při vyšetření na našem pracovišti byla zjištěna při echokardiografii mírně dilatovaná levá komora 55 mm s EF LK 30–35 %. 23. 10. 2009 byla provedena koronarografie a ventrikulografie levé komory s normálním nálezem na větších tepnách. Při katetrizaci pravé věnčité tepny (a. coronaria dextra – ACD) byl provokován spasmus ostia ACD. Nebyl provázen bolestí na hrudi, ale vznikem fibrilace síní. U pacientky byla dále indikována NMR srdce, která byla provedena 24. 10. 2009 s nálezem dilatace levé komory 6 cm v příčném průmětu a 9 cm v dlouhé ose s normální tloušťkou myokardu. Stah levé komory byl hodnocen jako asyn-

chronní, ložiskové odchylky signálu myokardu LK nebyly přítomny.

Elektrokardiografie prokázala sinusový rytmus s frekvencí 99/min a šíří QRS komplexu 150 ms s morfologií bloku levého Tawarova raménka. Farmakoterapie zahrnovala kromě léčby astmatu tyto léky: carvedilol 2krát 6,25 mg denně, ramipril 5 mg denně, spironolakton 25 mg denně, furosemid 40 mg denně.

Na základě těchto vyšetření bylo indikováno zavedení srdeční resynchronizační léčby spolu s automatickým kardioverterem-defibrilátorem.

Dne 4. 1. 2010 byla provedena ambulantní kontrola v ASS. Pacientka byla nadále dušná při jakékoli činnosti, funkční klasifikace odpovídala funkční třídě NYHA II/III. Pacientka netolerovala zvýšení dávek beta-blokátorů a inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI). Objektivní nález byl bez známek systémové či plicní kongesce. Kontrolní echokardiografie prokázala pokles rozměru LK s přetrvávající těžkou systolickou dysfunkcí s EF LK 30 %.

U nemocné byla zvýšena dávka carvedilolu na 12,5 mg 2krát denně a indikována antikoagulační terapie warfarinem s cílem INR 2,0–3,0.

Při další kontrole v ASS 16. 6. 2010 udávala pacientka trvající námahovou dušnost při jakékoli aktivitě, poslední dny i záchvatovitou noční, s kašlem po ulehnutí. Spala vpolosedě, měla i vývoj ICD s dokumentovanou setrvalou ko-

morovou tachykardií! Farmakoterapie byla rozšířena o amiodaron a dávka furosemidu byla zvýšena na 80 mg denně a spironolaktonu na 50 mg denně. Při telefonické konzultaci udávala pacientka symptomatické zlepšení.

Následující rok byla provedena kontrolní echokardiografie 20. 5. 2011 s nálezem nedilatované dysfunkční levé komory, s EF LK 34 % při difúzní hypokinéze stěn a středně významná funkční mitrální regurgitace s nepřímými známkami klidové plicní hypertenze.

Kontrolní EKG prokázalo síní spouštěnou biventrikulární stimulaci komor s frekvencí 99/min a šíří komplexu QRS 136 ms.

**U pacientky byla zahájena terapie ivabradinem v úvodní dávce 2krát 5 mg se zvýšením na 2krát 7,5 mg.**

Při poslední kontrole v ASS 2. 4. 2012 byla pacientka klinicky ve třídě NYHA II.

Elektrokardiografie prokázala síní spouštěnou biventrikulární stimulaci komor s frekvencí 83/min. Byla provedena kontrolní echokardiografie s nálezem nedilatované levé komory s rozměrem 48 mm a zvýšením EF LK 40 %. Mitrální regurgitace byla hodnocena jako lehká.

Vývoj koncentrace NT-proBNP ukazuje tab. 3.

I u této nemocné byla až terapie ivabradinem spojena s poklesem tepové frekvence (při vlastním sinusovém rytmu – síní spouštěné biventrikulární stimulaci), s reverzní remodelací levé komory a poklesem koncentrace NT-proBNP.

### Diskuze

Výše uvedené kazuistiky dokládají příznivý efekt ivabradinu přidaného ke standardní terapii srdečního selhání na pokles tepové frekvence provázený zvýšením ejekční frakce levé komory, poklesem rozměru levé komory (reverzní remodelace) a rovněž poklesem koncentrace NT-proBNP. U všech 3 pacientů se jednalo o chronické systolické srdeční selhání. U 1. nemocného byla podkladem srdeční dysfunkce koinci-

Tab. 3. Kazuistika 3.

| Datum                        | 10/2009 | 20. 5. 2011 | 2. 4. 2012 |
|------------------------------|---------|-------------|------------|
| SF/min                       | 99      | 90          | 83         |
| EF LK %                      | 30      | 34          | 40         |
| EDD LK mm                    | 55      | 53          | 48         |
| NT-proBNP                    | 567     | 287         | 118        |
|                              | ↑ ↑     | ↑           |            |
| dg. srdeční slehání          |         |             |            |
| implantace BiV ICD           |         |             |            |
| zahájení terapie ivabradinem |         |             |            |

SF/min – srdeční frekvence, EF LK – ejekční frakce levé komory, EDD LK – end-diastolický rozměr levé komory, NT-proBNP – koncentrace N-terminálního fragmentu B-natriuretického peptidu pg/ml, BiV ICD – biventrikulární kardiostimulátor-defibrilátor

dence ischemického a neischemického postižení myokardu. U dvou následujících případů se jednalo o neischemickou srdeční dysfunkci po myokarditidě a o dilatující kardiomyopatii. U 1. nemocného byla léčba ivabradinem zahájena při dosažení 50% cílové dávky beta-blokátoru carvedilolu (další zvýšení dávky carvedilolu bylo limitováno symptomatickou hypotenzí).

V echokardiografické subanalýze studie SHIFT bylo cílovou dávkou beta-blokátoru léčeno 29 % (z počtu 611 pacientů), v celé studii SHIFT 26 % nemocných (z celkového počtu 6 505 pacientů). Více než 50% cílové dávky beta-blokátoru ( $\geq 50$  %) bylo v substudii SHIFT léčeno 56 % pacientů (stejně jako v celé studii SHIFT). Tyto údaje jsou ve shodě s dalšími literárními údaji o dosažení cílové dávky beta-blokátorů v klinické praxi.

U další nemocné bylo zvýšení dávky beta-blokátoru limitováno rozvojem nespecifické kožní reakce, teprve až přidáním ivabradinu bylo spojeno s poklesem tepové frekvence a vzestupem ejekční frakce levé komory. V případě této nemocné nelze vyloučit příznivý dlouhodobý vývoj protražované myokarditidy, pro kterou by svědčily dynamické echokardiografické změny. Nicméně výrazné zlepšení je v časové shodě se zahájením léčby ivabradinem.

U 3. pacientky bylo zvýšení dávky beta-blokátoru znemožněno rizikem bronchospazmu při perzistujícím asthma bronchiale. Pacientka měla přetrvávající vysokou tepovou frekvenci i po zavedení srdeční resyn-

chronizační léčby, kdy biventrikulární kardiostimulace byla spouštěna vlastní aktivitou sinusového uzlu. To umožnilo použití ivabradinu ke kontrole tepové frekvence. Vlastní aktivita sinusového uzlu je podmínkou efektu ivabradinu. Proto nelze použít ivabradin ke kontrole tepové frekvence při fibrilaci síní a rovněž nemá smysl jej podávat, pokud by byla aktivita síní řízena síňovou stimulací – z elektrody zavedené do pravé síně a zajišťující síňovou nebo tzv. sekvenční atrioventrikulární stimulaci. Naopak síní spouštěná stimulace komor (tedy i biventrikulární kardiostimulace) umožňuje při zachování aktivity sinusového uzlu a tepové frekvenci  $\geq 75/\text{min}$  navzdory optimalizované dávce beta-blokátoru léčbu ivabradinem zahájit.

V příkladech z praxe také dokládáme příznivý efekt léčby ivabradinem na vývoj koncentrace natriuretického peptidu NT-proBNP. Význam tohoto biomarkeru v diagnostice, prognostické stratifikaci a monitorování léčby pacientů s chronickým srdečním selháním byl doložen v řadě prací a jeho stanovení je podpořeno v doporučeních odborných společností [7,8]. Je známo, že přetrvávající zvýšení koncentrace BNP, resp. NT-proBNP, při optimální terapii je nezávislým ukazatelem nepříznivé prognózy. Dopad léčby ivabradinem na vývoj NT-proBNP je rovněž předmětem substudie SHIFT (analýza provedena na souboru echokardiografické substudie u 611 pacientů), výsledky zatím nejsou k dispozici.

## Literatura

1. Diaz 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.
2. Fox K, Ford I, Steg PG et al. BEAUTIFUL Investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction: a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817–821.
3. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B et al. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol* 2008; 101: 865–869.
4. 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.
5. Ekman I, Chassany O, Komajda M et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J* 2011; 32: 2395–2404.
6. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J* 2011; 32: 2507–2515.
7. Špinar J, Vitovec J, Hradec J et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání České kardiologické společnosti 2011. *Vnitř Lék* 2012; 58 (Suppl 1): 1S4–1S40.
8. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. Task Force Members. 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 J Heart Fail* 2012; 14: 803–869.

doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA

[www.homolka.cz](http://www.homolka.cz)

e-mail: [filip.malek@homolka.cz](mailto:filip.malek@homolka.cz)

Doručeno do redakce: 12. 6. 2012

Přijato po recenzi: 17. 9. 2012