

Srdeční frekvence a prognóza nemocných s chronickým srdečním selháním

Na nedávném XIX. výročním sjezdu České kardiologické společnosti v Brně byly na satelitním sympoziu společnosti Servier komentovány závěry nových analýz studie SHIFT s ivabradinem. Její výsledky ukázaly, že nejen u anginy pectoris, ale i u chronického srdečního selhání je zpomalení srdeční frekvence léčebným mechanismem, který velmi příznivě ovlivňuje prognózu nemocných.

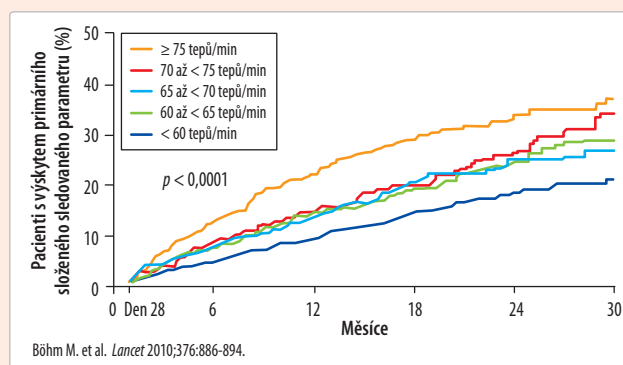
Dnes už víme, že srdeční frekvence (SF) je ukazatelem kardio-vaskulárního (KV) rizika a je nám také známo, že čím jsou její klidové hodnoty vyšší, tím je toto riziko závažnější. „Studie SHIFT vycházela z předpokladu, že SF je rizikovým faktorem, a jejím cílem bylo zjistit, zda zpomalení SF pomocí ivabradinu zlepšuje prognózu nemocných s chronickým srdečním selháním (CHSS),“ říká na úvod její národní koordinátor, **prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC**, z I. interní kardio-angiologické kliniky LF MU a FN u svaté Anny v Brně. Studie SHIFT je dvojité zaslepená studie, do které mohli být zařazeni pouze nemocní s CHSS se SF ≥ 70 tepů/min, zjištěnou při dvou na sobě nezávislých měřeních. Museli mít sinusový rytmus a dostávali 2× denně ivabradin v dávce 5 mg, která mohla být podle tolerance zvyšována až na 2× denně 7,5 mg. Po podávání ivabradinu byla podle očekávání zpomalená SF, došlo ale rovněž k významnému zjištění v oblasti primárního kombinovaného cíle studie, což byla redukce počtu úmrtí z KV příčin a počtu hospitalizací pro srdeční selhání.

Studie SHIFT: Co zjistila nová analýza?

Prof. Vítovec dále představuje výsledky nové analýzy studie SHIFT, kde bylo sledováno, zda je SF při vstupu do studie a při terapii ivabradinem určující pro výskyt sledovaných KV ukazatelů u pacientů se srdečním selháním a systolickou dysfunkcí. „Metodika této analýzy spočívala v tom, že byl sledován vztah mezi SF a rizikem KV příhod v placebové větvi. SF byla rozdělena na kvintily (od 70 tepů/min až po ≥ 87 tepů/min) a hodnoty SF, kterých nemocní dosáhli 28. den terapie ivabradinem, byly vztaženy k pozdějšímu výskytu KV příhod. Vliv ivabradinu na výskyt těchto příhod byl upraven na známé prognostické a třídní faktory (například věk, etiologie, hypertenze a diabetes mellitus) a byl přepočten podle stanovených kvintilů SF. V podstatě byly hodnoceny podobné parametry jako v hlavní studii,“ vysvětluje prof. Vítovec.

Bylo zjištěno, že nemocní s CHSS, kteří měli vstupní srdeční frekvenci nejvyšší, byli nejčastěji hospitalizováni a nejčastěji také umírali. Pokud byly výsledky vztaženy na jednotlivé kvintily, v nejnižším kvintilu se vstupní srdeční frekvencí v intervalu 70–72 tepů/min bylo riziko rovno jedné, dále pak se stoupající hodnotou SF narůstal výskyt obou parametrů primárního kombinovaného cíle, tzn. jak rizika úmrtí z KV příčin, tak hospitalizace pro zhoršené srdeční selhání. Zásadním zjištěním studie bylo, že SF dosažená léčbou ivabradinem je určující pro budoucí výskyt KV příhod. Asi nepřekvapí, že 28. den měli pacienti v placebové větvi nejvyšší tepovou frekvenci a naopak – nemocní na ivabradinu se pohybovali v nejnižších sledovaných kvintilech. Ve vztahu k primárnímu kombinovanému cíli studie na tom byli nejlépe jedinci s dosaženou SF < 60 tepů/min. Pacienti, u kterých navzdory terapii SF poklesla nedostatečně, vykazovali rovněž vyšší výskyt hospitalizací a úmrtí (obrázek 1).

Co se týče vztahu mezi primární klidovou SF a výskytem kombinovaného ukazatele – čím vyšší byly její hodnoty, tím lepšího účinku dosahoval ivabradin při jejím snižování. Podobně pozitivní zde byly oba parametry primárního kombinovaného ukazatele studie. Prof. Vítovec v této souvislosti zmiňuje zajíma-



Obrázek 1 Absolutní SF dosažená při léčbě ivabradinem má přímý terapeutický význam pro snížení výskytu kardio-vaskulárních příhod. Kaplanovy-Meierovy křivky kumulativního výskytu příhod zahrnutých do primárního složeného sledovaného ukazatele (tj. KV mortalita/hospitalizace pro srdeční selhání) ve skupině s ivabradinem podle kvintilů SF dosažené 28. den léčby ivabradinem. Pacienti, kteří dosáhli primárního kombinovaného ukazatele v prvních 28 dnech sledování, nebyli do analýzy zahrnuti.

vý článek v časopise *American Journal of Cardiology* z letošního března ke studii BEAUTIFUL. Zde byli sledováni nemocní se systolickou dysfunkcí ischemické etiologie. U podskupiny 840 pacientů bylo provedeno holterovské vyšetření. Kromě očekávaného snížení SF po podávání ivabradinu zde bylo prokázáno, že k tomuto poklesu došlo během celých 24 hodin a pokles byl udržován po celou dobu sledování. Míra snížení SF po ivabradinu byla závislá na výchozí hodnotě SF a byla menší v nočních hodinách oproti denním. Nebyl prokázán žádný nárůst výskytu závažné bradykardie, poruch vedení či rytmu, včetně výskytu síňové fibrilace oproti placebo (tabulka 1).

„Výsledky analýzy placebové větve studie SHIFT ukázaly, že u srdečního selhání se sinusovým rytmem a tepovou frekvencí ≥ 70 tepů za minutu existuje přímý vztah mezi vstupní SF a zvyšujícím se KV rizikem, přičemž toto riziko je výrazně sníženo ivabradinem. Účinek tohoto léčiva přitom závisí na počáteční hodnotě SF a na SF dosažené léčbou,“ hodnotí prof. J. Vítovec a dodává, že zvýšená SF u srdečního selhání je rizikovým faktorem a měla by být parametrem, který je při léčbě nutno pečlivě sledovat a pokoušet se jej za každou cenu příznivě ovlivnit. Nižší vstupní SF a snížení srdeční frekvence po podávání ivabradinu je spojeno s lepší prognózou, přičemž tento benefit stoupá až k hodnotám 60 tepů/min, pokud nemocný tuto frekvenci toleruje.

Marker i rizikový faktor

Pokud v klinické praxi přemýšlíme o zahájení bradykardizující léčby, měli bychom si ujasnit, zda má ovlivnění SF pro další prognózu nemocných nějaký význam. Data z velkých klinických studií jednoznačně říkají, že SF je markerem i rizikovým faktorem. „Už výsledky studie BEAUTIFUL ukázaly, že se budoucnost

	Ivabradin (n = 408)			Placebo (n = 399)			Významnost rozdílu
	Výchozí	Po jednom měsíci	Poslední měření při léčbě	Výchozí	Po jednom měsíci	Poslední měření při léčbě	
Fibrilace síní	0 (0 %)	3 (0,8 %)	4 (1 %)	2 (0,5 %)	1 (0,3 %)	5 (1 %)	NS
Supraventrikulární tachykardie	4 (1 %)	4 (1 %)	6 (2 %)	1 (0,3 %)	2 (0,5 %)	5 (1 %)	NS
Komorové tachykardie*	96 (24 %)	94 (24 %)	98 (26 %)	90 (23 %)	100 (26 %)	93 (24 %)	NS
AV blokáda	5 (1 %)	6 (2 %)	8 (2 %)	7 (2 %)	8 (2 %)	7 (2 %)	NS
Závažné bradykardie**	0 (0 %)	2 (0,5 %)	1 (0,3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)	4 (1 %)	NS

Tabulka 1 Kardiální bezpečnost ivabradinu byla potvrzena 24hodinovým holterovským monitorováním EKG v podstudii BEAUTIFUL Holter na skupině 840 pacientů. Nebyl zaznamenán rozdíl v incidenci poruch rytmu a vedení mezi skupinou placeba a ivabradinu.

* Všechny nesetřvalé, trvající < 30 s; ** SF < 30/min kdykoli během 24 hodin.
Tendera M, et al. *Am J Cardiol* 2011;107:805-811.

nemocných může lišit, a to v závislosti na tom, zda je jejich SF nižší či vyšší než arbitrárně stanovená hranice 70 tepů/min. A například u nemocných po infarktu myokardu či s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) můžeme podle hodnoty jejich tepové frekvence předpovědět pravděpodobnost, zda budou hospitalizováni či nikoli. Terapeutické snižování SF pozitivně ovlivňuje celou řadu dalších KV morbidit. U pacientů s ICHS bylo toto příznivé působení prokázáno například lepší tolerancí zátěže v ergometrických studiích, antianginózní efekt byl potvrzen ve studii BEAUTIFUL, kde došlo také například k výraznému poklesu výskytu infarktu myokardu, a prognostický přínos u pacientů s CHSS byl prokázán ve studii SHIFT,“ vypočítává MUDr. Jozef Jakabčín z Kardiologické kliniky Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem.

Ivabradin v klinické praxi

MUDr. Jakabčín uvádí, že terapeutické snižování SF by mělo být prioritně nabízeno těm nemocným s ICHS či CHSS, kteří si stěžují na přetrvávající symptomy. Právě u nich totiž dochází k nejlepší odpovědi na léčbu a k nejvýraznějšímu ovlivnění prognózy – například u nemocných s limitující anginou pectoris a SF ≥ 70 tepů/min, kteří užívali ivabradin, došlo ve studii BEAUTIFUL ke 73% snížení výskytu infarktů myokardu. Ivabradin je také bezpečný lék. Bylo jednoznačně prokázáno, že v dávce 2×5 mg či 7,5 mg/den je nemocnými dobře tolerován, a to i v kombinaci s beta-blokátory, zároveň zde nebyly prokázány žádné proarytmogenní účinky.

MUDr. Jakabčín dále představil několik zajímavých příkladů z klinické praxe. „U pacientů s ICHS je dnes v kardiologických ambulancích velmi často indikován beta-blokátor. Někdy ale bývají problémem kontraindikace a nesnášenlivost těchto léčiv. Postupujeme skutečně správně, když takovým nemocným nenabízíme další farmakoterapii? Můžeme zvyšovat dávky beta-blokátorů?“, ptá se a demonstrovuje případ 68letého muže se silně symptomatickou anginou pectoris, komplikovanou chronickou obstrukční plicní nemocí a dušností IV. stupně. Pacient měl dobrou systolickou funkci a sinusovou tachykardii (průměrně 100 tepů/min). Na koronarografii byly prokázány významné periferní stenózy v oblasti ramus posterolateralis dexter a ramus interventricularis posterior bez možnosti intervenční léčby. Pro opakovanou intoleranci beta-blokátorů při závažném plicním onemocnění byl aplikován ivabradin se zřejmým terapeutickým účinkem.

Druhý popisovaný pacient je ischemik, kterému byl před lety proveden v rámci revaskularizační terapie aorto-koronární bypass. Posléze začal docházet do kardiologické ambulance kvůli symptomatické angině pectoris, komplikované navíc ischemickou chorobou dolních končetin (klaudikace po 50 metrech chůze). „Nebylo žádným překvapením, že zde byla zjištěna povšechná ateroskleróza v koronárním řečišti. Nemocnému byla doporučena

konzervativní farmakoterapie a podobně jako v předešlém případě byl podán ivabradin,“ uvádí MUDr. Jakabčín.

V oblasti léčby CHSS prezentuje MUDr. Jakabčín zkušenosti u několika pacientů s ischemickou i dilatační kardiomyopatií (NYHA II–III, s resynchronizační terapií, ejekční frakcí levé komory < 30 % a srdeční frekvencí ≥ 70 tepů/min), kterým byl na základě výsledků studie SHIFT podán ivabradin se snahou o maximální ovlivnění srdečního selhání, s cílem zlepšit prognózu a kvalitu života. Pacienti byli léčeni podle platných doporučení, užívali inhibitory ACE a beta-blokátory. „U všech sledovaných došlo k poklesu SF a ke zlepšení symptomatologie onemocnění. Většina ivabradin dobře snášela. U nemocné s bi-ventrikulární stimulací při kardio-resynchronizační léčbě a při zachovalém sinusovém rytmu, u níž SF dosahovala v průměru 90 tepů/min, byl s výhodou doporučen ivabradin. Ten snížil průměrnou i zátěžovou SF při zachování sinusového rytmu a při zvýšení variability SF. Pacientka popisovala, že se cítí velmi dobře, zvýšila dokonce svou pohybovou aktivitu, kterou jsme zaznamenali objektivně akcelerometrem přístroje. Díky léčbě ivabradinem bylo dosaženo výhodné pomalejší tepové frekvence s kontraktální rezervou,“ vypočítává MUDr. Jakabčín.

Beta-blokátory a ivabradin u srdečního selhání

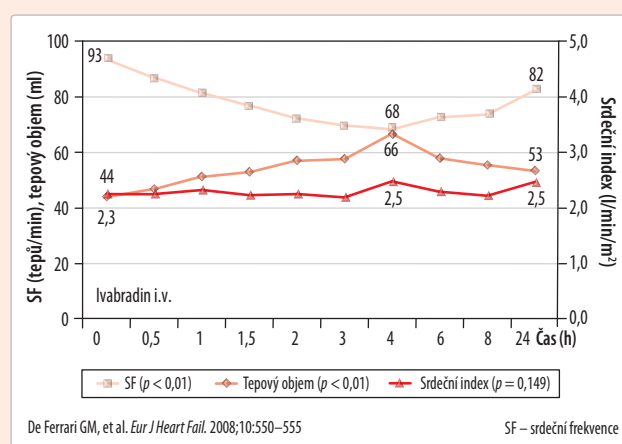
Bylo prokázáno, že zpomalení SF přináší nemocným s CHSS prospěch. Existuje metaanalýza řady klinických studií týkajících se srdečního selhání, která sledovala souvislosti mezi změnou SF navozenou příslušnou léčbou a změnou mortality. „Bylo zjištěno, že ve studiích, kde byla proporcionálně zpomalená SF užíváním beta-blokátorů, došlo ke snížení mortality. A naopak – všechny studie, kde byla podána například sympatomimetika, inhibitory fosfodiesterázy III či vasodilatancia a došlo zde ke zvýšení SF, byly předčasně ukončeny kvůli nárůstu mortality,“ říká prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC, z 3. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze. O beta-blokátorech tedy víme, že zpomalují SF. Tím, že dojde k poklesu tepové frekvence, se u nemocných s CHSS snižuje i mortalita a výskyt velkých KV příhod, což bylo zjištěno například ve zmiňované studii BEAUTIFUL. U pacientů, kteří měli výchozí SF ≥ 70 tepů/min, došlo po jejím zpomalení ivabradinem k významné redukci výskytu koronárních příhod.

V současnosti máme tedy k dispozici dvě negativně chronotropní léčiva – ivabradin a skupinu beta-blokátorů. Zatímco ivabradin má pouze a výhradně bradykardizující účinek, beta-blokátory vykazují řadu dalších účinků, například snižují inotropii myokardu, zpomalují zde vedení elektrických vzruchů, mění elektrickou dráždivost a diastolické vlastnosti levé komory a příznivě ovlivňují patologickou neurohumorální aktivaci. „Tyto další účinky mohou být prospěšné, může tomu být ale i naopak. Některé z nich mohou oslabovat klinický prospěch, vyplývající

z negativně chronotropního účinku,“ říká prof. Hradec. V experimentu bylo například prokázáno, že beta-blokátory při zátěži snižují dilataci věnčitých tepen, neumožňují tedy v této situaci fyziologické zvýšení koronárního průtoku, zatímco ivabradin vasodilataci v koronárním řečišti v závislosti na zátěži zachovává. Experimentálně intravenózně podávaný ivabradin významně zpomaluje srdeční frekvenci, zároveň ale dochází ke zvyšování tepového objemu – se zpomalující se srdeční frekvencí tedy zůstává zachován srdeční výdej (obrázek 2). Ve stejném pokusu ivabradin nevedl k poklesu krevního tlaku, ani neovlivňoval systémovou vaskulární rezistenci.

Zpomalení SF má odlišné důsledky v závislosti na použité účinné látce. Naše současná doporučení využívají zkušenosti získaných z klinických studií s beta-blokátory a neliší se od evropských ani amerických guidelines. „Říkají, že bychom se u našich pacientů se selhávajícím srdcem měli pokusit dosáhnout cílových dávek beta-blokátorů, které byly vyzkoušeny v klinických studiích. Ani zdaleka se nám to však v klinické praxi nedaří, ve skutečnosti tyto dávky užívá pouze 23 % nemocných, téměř každý druhý pacient nedosáhne ani na poloviční dávku, i když víme, že zpomalení SF snižuje mortalitu. Podle metaregresních analýz každé snížení SF o 12 tepů za minutu redukuje mortalitu o 24 %,“ upozorňuje prof. Hradec. Jiná metaregresní analýza říká, že snížení mortality vůbec nesouvisí s dávkou beta-blokátorů, ale s dosaženou tepovou frekvencí při léčbě – naprosto klíčová je tedy cílová SF (tabulka 2).

Ze studií SHIFT a BEAUTIFUL rovněž víme, že ivabradin lze bezpečně kombinovat s beta-blokátory. Nemocným, u kterých jsou beta-blokátory kontraindikovány nebo je netolerují, případně je kvůli limitujícím vedlejším účinkům (ve vyšších dávkách mohou způsobovat až síňo-komorové blokády, jejich dávka je rovněž limitována symptomatickou bradykardií a hypotenzí) musejí užívat v redukováných dávkách, a nedosahují tak hodnot SF < 70 tepů/min (takových pacientů je podle Euro



Obrázek 2 Experimentálně intravenózně podávaný ivabradin významně redukoval srdeční frekvenci, zároveň ale došlo ke zvýšení tepového objemu.

Heart Survey 40 % a ve studii SHIFT jich bylo 89 %), je možné k terapii přidat ivabradin, a dosáhnout tak optimální cílové SF. Ta by měla být u těchto nemocných 60 tepů/min. „Účinek ivabradinu na zpomalení tepové frekvence je aditivní a podle mého názoru leží budoucnost v kombináční terapii. Pacientům, kteří nemohou kvůli nežádoucím účinkům dosáhnout na maximální dávky beta-blokátorů, a jejichž SF se nachází nad hranicí 70 tepů/min, můžeme přidáním ivabradinu ke stávající terapii významně zlepšit prognózu. Nezáleží zřejmě na tom, čím požadované hodnoty 60 tepů/min dosáhneme, zda beta-blokátory, ivabradinem či jejich kombinací. Dokonce se ukazuje, že kombináční terapie, především pro jedince, kteří nesou vyšší dávky beta-blokátorů, je velmi výhodná a dobře tolerovaná,“ uzavírá prof. Hradec. (red)

Potenciální modifikátory	Studie (n)	Pacienti (n)	Relativní rizika (95% CI)	p
Muži (%)	21	18 773	0,93 (0,79–1,10) při 10% zvýšení	0,38
Průměrný věk	21	18 773	1,04 (0,86–1,24) za deset let	0,69
Srdeční selhání z ischemické příčiny (%)	21	18 773	0,99 (0,86–1,14) při 20% zvýšení	0,88
Průměrná výchozí EF LK	20	18 392	1,04 (0,92–1,18) při 5% zvýšení	0,54
NYHA III–IV (%)	21	18 773	1,00 (0,96–1,05) 10% zvýšení	0,84
Fibrilace síní (%)	8	8 915	1,00 (0,91–1,09) při 5% zvýšení	0,95
Užívání digoxinu (%)	19	18 336	1,01 (0,96–1,06) při 10% zvýšení	0,64
Vstupní SF	19	17 981	1,07 (0,88–1,32) při 5/min	0,47
Snížení SF	17	17 831	0,82 (0,71–0,94) při 5/min	0,006
Dávka beta-blokátorů	17	17 660	1,02 (0,93–1,10) při zvýšení	0,69
Průměrný vstupní sTK	17	17 516	1,00 (0,73–1,35) při 20 mm Hg	0,99
Průměrné snížení sTK	10	5 462	1,02 (0,87–1,20) při 2 mm Hg	0,78
Léčiva	21	18 773	–	–
■ carvedilol	–	–	Literární údaje	–
■ bisoprolol	–	–	1,05 (0,82–1,35)	0,68
■ metoprolol	–	–	1,03 (0,77–1,38)	0,85
■ atenolol	–	–	0,89 (0,29–2,76)	0,83
■ bucindolol	–	–	1,36 (1,09–1,69)	0,009
■ nebivolol	–	–	1,30 (0,99–1,71)	0,056

Tabulka 2 Metaregresní analýza 23 studií s beta-blokátory u srdečního selhání (n = 19 209 pacientů). Analýza vztahu změny SF a rizika úmrtí ukázala, že vliv na mortalitu byl závislý na velikosti poklesu SF, nikoli na použité dávce beta-blokátoru. Souhrnný HR pro riziko úmrtí = 0,76 na každých pokles SF o 12 tepů/min.

McAlister et al. Ann Intern Med. 2009;150:784–794.
EF LK – ejekční frakce levé komory