



Ivabradin, srdeční frekvence a kardiovaskulární riziko. Komentář ke studii BEAUTIFUL

Tomáš Štulc

3. interní klinika, Centrum preventivní kardiologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Štulc T. **Ivabradin, srdeční frekvence a kardiovaskulární riziko. Komentář ke studii BEAUTIFUL.** *Cor Vasa* 2009;51(3):220–223.

Studie BEAUTIFUL zkoumala vliv blokátoru I_f kanálů ivabradinu na kardiovaskulární riziko téměř u 11 000 pacientů s ischemickou chorobou srdeční a systolickou dysfunkcí levé komory srdeční. Jediným medikamentózním účinkem ivabradinu je snížení srdeční frekvence; BEAUTIFUL se tak stala první studií, která umožnila přímo posoudit vliv snížení srdeční frekvence na výskyt kardiovaskulárních příhod. Výsledek studie je zcela neutrální: ivabradin neměl vliv na výskyt primárního cílového ukazatele, ani na jeho jednotlivé složky, a nebyl přítomen ani žádný trend, který by naznačoval příznivé účinky léčby. Studie BEAUTIFUL tedy ukázala, že snížení srdeční frekvence zřejmě nesplní většinu očekávání, která byla do této léčby vkládána. Ukázala však také značnou heterogenitu v klinických účincích ivabradinu. Zdá se, že u pacientů s vyšší srdeční frekvencí by ivabradin mohl snižovat riziko koronárních příhod; jeho vliv na výskyt srdečního selhání je naopak nepravděpodobný. Studie také naznačuje, že u pacientů s nižší srdeční frekvencí může ivabradin kardiovaskulární riziko dokonce zvyšovat. Je proto jasné, že nejen účinnost, ale také bezpečnost ivabradinu je nutno pečlivě prověřit v dalších studiích, než bude možné s jistotou stanovit jeho místo v prevenci a léčbě kardiovaskulárních onemocnění.

Klíčová slova: Studie BEAUTIFUL – Ivabradin – Srdeční frekvence – Kardiovaskulární riziko

Štulc T. **Ivabradine, heart rate and cardiovascular risk. A commentary on the BEAUTIFUL trial.** *Cor Vasa* 2009;51(3):220–223.

The BEAUTIFUL trial investigated the effect on cardiovascular outcomes of the I_f inhibitor ivabradine in nearly 11,000 patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. The only pharmacological effect of ivabradine is heart rate reduction, and BEAUTIFUL was thus the first study to directly evaluate the effect of slowing heart rate on cardiovascular risk. Results of the study are negative: ivabradine failed to demonstrate a reduction of the primary composite endpoint or any of its components, and there was not even a trend towards improvement to suggest any beneficial effect of the treatment. Based on these results, mere heart rate reduction appears unlikely to be beneficial in the majority of patients with cardiovascular disease. However, BEAUTIFUL indicated a substantial heterogeneity in the clinical effects of ivabradine: in patients with higher baseline heart rates, ivabradine might decrease the risk of coronary events while an effect on heart failure is unlikely; in patients with lower baseline heart rates, ivabradine may even increase cardiovascular risk. More data from further trials are therefore needed to evaluate the efficacy and safety of ivabradine to establish its potential role in the treatment of cardiovascular disease.

Key words: BEAUTIFUL trial – Ivabradine – Heart rate reduction – Cardiovascular risk

Adresa: doc. MUDr. Tomáš Štulc, Ph.D., 3. interní klinika, Centrum preventivní kardiologie, VFN a 1. LF UK, U nemocnice 1, 128 08 Praha 2, Česká republika, e-mail: tstulc@lf1.cuni.cz

Na nedávném kongresu Evropské kardiologické společnosti v Mnichově (2008) byly prezentovány výsledky studie BEAUTIFUL (morBiditymortality EvAlUaTion of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction), která zkoumala vliv blokátoru I_f kanálů ivabradinu na výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a systolickou dysfunkcí levé komory srdeční.⁽¹⁾

I_f kanály jsou smíšené natriové a kaliové kanály, které zprostředkovávají postupnou diastolickou depolarizaci buněk

sinoatriálního uzlu. Otevření těchto kanálů diastolickou depolarizaci urychluje, a tím vede ke zvýšení srdeční frekvence (SF). Ivabradin je specifický blokátor I_f kanálů; jediným přímým důsledkem jeho podání je snížení SF. Ivabradin neovlivňuje další vlastnosti převodního systému, kontraktilitu myokardu ani cévní rezistenci, a proto umožňuje přímo studovat kardiovaskulární důsledky snížení SF.⁽²⁾

Výsledky epidemiologických studií ukazují, že existuje přímá závislost mezi SF a rizikem kardiovaskulárních onemocnění; tento vztah platí pro pacienty s ICHS, srdeč-

ním selháním nebo hypertenzí, ale i pro zdravé osoby.⁽³⁻⁶⁾ Není však jasné, zda zvýšená SF je samostatným patogenetickým činitelem, nebo naopak pouhým indikátorem přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění; nevíme proto také, jestli samotné snížení SF může vést ke snížení kardiovaskulárního rizika. Léky s bradykardizujícím působením (především beta-blokátory a některé blokátory vápníkových kanálů) se v klinické praxi užívají již dlouhou dobu a opakovaně byly prokázány jejich příznivé kardiovaskulární účinky. Tyto léky však kromě chronotropie ovlivňují i mnoho dalších faktorů (inotropii, cévní rezistenci, důsledky sympatoadrenální hyperaktivity, krevní tlak), a je proto téměř nemožné určit, které jejich vlastnosti se na snížení kardiovaskulárního rizika podílejí. Objev blokátorů I_f kanálů tedy poprvé umožnil studovat, zda samotné snížení SF přinese očekávané příznivé výsledky.

Hlavní výsledky studie

Do studie BEAUTIFUL bylo zařazeno 10 917 pacientů, kteří měli stabilní ICHS a současně systolickou dysfunkci levé komory srdeční ($EF < 40\%$); všichni pacienti museli mít sinusový rytmus a $SF > 60$ tepů/min. V randomizovaném, dvojité slepém uspořádání pacienti dostávali ivabradin nebo placebo, průměrná doba léčby byla 19 měsíců. Pacienti již před vstupem do studie dostávali téměř „optimální“ léčbu – 94 % užívalo kyselinu acetylsalicylovou, 90 % inhibitory ACE, 87 % beta-blokátory a 74 % statiny; tato léčba nebyla účastí ve studii ovlivněna. Primárním cílovým ukazatelem byla kombinace kardiovaskulární mortality, hospitalizace pro akutní infarkt myokardu a hospitalizace pro srdeční selhání. Celkem osm sekundárních ukazatelů zahrnovalo celkovou, kardiální a kardiovaskulární mortalitu a různé ukazatele srdečního selhání nebo ICHS.

Průměrná SF při vstupu do studie byla 72 tepů/min, podávání ivabradinu vedlo k jejímu snížení o 5 tepů/min. Léčba byla dobře tolerována; výskyt závažných nežádoucích příhod v obou větvích studie byl stejný. Při léčbě ivabradinem byl výrazně vyšší výskyt bradykardií (13 %) než po podávání placeba (2 %); většina bradykardií však byla asymptomatická.

Výsledek studie je zcela neutrální; výskyt primárního ukazatele nebyl ivabradinem významně ovlivněn, nebyl patrný ani trend k lepšímu výsledku (relativní riziko [RR] 1,00, 95% CI 0,91–1,10, $p = 0,94$); významná změna nebyla přítomna ani u žádného ze sekundárních ukazatelů (*tabulka 1*).

Výsledky u podskupin

Autoři provedli také analýzu výsledků u pacientů, kteří měli na začátku studie $SF \geq 70$ tepů/min (*tabulka 1*). Tato podskupina zahrnovala přibližně polovinu z celkového počtu zařazených pacientů; jejich průměrná vstupní SF byla 79 tepů/min a léčba vedla k jejímu snížení o 6 tepů/min. Ani u této podskupiny nebylo dosaženo významné změny primárního ukazatele, mortalitních ukazatelů ani srdečního

selhání. Bylo však přítomno významné snížení výskytu hospitalizací pro infarkt myokardu (-36% , $p = 0,001$), hospitalizací pro infarkt myokardu nebo nestabilní anginu pectoris (-22% , $p = 0,023$) a koronárních revaskularizací (-30% , $p = 0,016$).

Z nejasného důvodu však nejsou v publikaci uvedeny podrobnější výsledky u pacientů, kteří měli vstupní SF 60–70 tepů/min; jde přitom o výsledky nesporně zajímavé. Pacienti s vyšší vs. nižší vstupní SF totiž představovali jediné podskupiny z celé studie, mezi kterými byl statisticky významný rozdíl ve výsledku primárního ukazatele (RR 0,91 pro vyšší a 1,13 pro nižší SF, $p = 0,03$). Při zcela neutrálním celkovém výsledku studie je navíc zřejmé, že pokud u pacientů s vyšší SF měl ivabradin určité příznivé účinky, pak u pacientů s nižší SF musel být nutně spojen s obdobně velkými účinky nepříznivými.

Publikované výsledky studie neumožňují provést podrobnou analýzu na základě „time-to-event“; z tabulky 4⁽¹⁾ však lze snadno spočítat výskyt jednotlivých typů příhod i relativní riziko léčby ivabradinem také pro tuto podskupinu pacientů (*tabulka 1*). Ani u pacientů s nižší vstupní SF nedošlo k významné změně primárního a zřejmě ani žádného ze sekundárních ukazatelů (hladina významnosti byla orientačně hodnocena χ^2 testem, který zde má ovšem nižší citlivost). Je však patrné, že prakticky ve všech ukazatelích je trend k horšímu výsledku po ivabradinu – nejvíce pro kardiovaskulární mortalitu a koronární příhody (RR 1,15–1,18).

Nekardiální kardiovaskulární mortalita?

Podrobný pohled na publikované výsledky studie (*tabulka 4*)⁽¹⁾ přináší určitý otazník, pokud jde o mortalitní údaje. Kromě obvyklé kardiovaskulární mortality (u které byl trend k 7% zvýšení) je samostatně uváděna také mortalita kardiální (s příznivým trendem k poklesu o 11 %); komplementární skupina „nekardiálních kardiovaskulárních“ úmrtí však uvedena není. Prostý rozdíl kardiovaskulární (KV) a kardiální mortality přitom ukazuje, že těchto úmrtí bylo podstatně více (2–3krát) než úmrtí „kardiálních“, a důvod pro opominutí tohoto významného ukazatele není jasný. Překvapivá je také sama skutečnost, že počet nekardiálních KV úmrtí byl takto vysoký; vysvětlením je však velmi neobvyklá definice tohoto ukazatele, který kromě úmrtí na mozkové příhody a postižení periferních cév zahrnoval také úmrtí na arytmiie a náhlá úmrtí.

Ze zmíněné tabulky 4⁽¹⁾ je také zřejmé, že ukazatel nekardiální KV mortality musí nutně vykazovat nepříznivé výsledky, a vypočtené hodnoty to skutečně potvrzují (*tabulka 1*). V celém souboru ani v podskupině s vyšší SF toto zvýšení rizika (o 16 %, resp. o 12 %) zřejmě statisticky významné není. U pacientů s nižší SF však byla nekardiální KV mortalita zvýšena o 22 %, a tento výsledek se při orientačním hodnocení χ^2 testem blíží statistické významnosti ($p = 0,097$). Přesnější hodnocení významnosti bohužel možné není; změna stejné velikosti u podskupiny s vyšší SF však statisticky významná byla (pokles rizika IM + nestá-

Tabulka 1 Vliv ivabradinu na výskyt kardiovaskulárních příhod v celé populaci studie BEAUTIFUL a u podskupin pacientů s vyšší (SF ≥ 70 tepů/min) a nižší (SF < 70 tepů/min) srdeční frekvencí

	Všichni pacienti			Srdeční frekvence ≥ 70/min			Srdeční frekvence < 70/min		
	Ivabradin (n = 5 479)	Placebo (n = 5 438)	RR	Ivabradin (n = 2 699)	Placebo (n = 2 693)	RR	Ivabradin (n = 2 780)	Placebo (n = 2 745)	RR
Primární ukazatel	844 (15,4 %)	832 (15,3 %)	1,00	463 (17,2 %)	498 (18,5 %)	0,91	381 (13,7 %)	334 (12,2 %)	1,13
Mortalita									
Celková	572 (10,4 %)	547 (10,1 %)	1,04	331 (12,3 %)	324 (12,0 %)	1,02	241 (8,7 %)	223 (8,1 %)	1,07
Kardiovaskulární	469 (8,6 %)	435 (8,0 %)	1,07	269 (10,0 %)	263 (9,8 %)	1,02	200 (7,2 %)	172 (6,3 %)	1,15
Kardiální	136 (2,5 %)	151 (2,8 %)	0,89	82 (3,0 %)	97 (3,6 %)	0,84	54 (1,9 %)	54 (2,0 %)	0,99
Nekardiální kardiovaskulární	333 (6,1 %)	284 (5,2 %)	1,16	187 (6,9 %)	166 (6,2 %)	1,12	146 (5,3 %)	118 (4,3 %)	1,22
Srdeční selhání (SS)									
Hospitalizace pro SS	426 (7,8 %)	427 (7,9 %)	0,99	268 (9,9 %)	271 (10,1 %)	0,97	158 (5,7 %)	156 (5,7 %)	1,00
KV úmrtí nebo hosp. pro SS	757 (13,8 %)	723 (13,5 %)	1,04	436 (16,2 %)	442 (16,4 %)	0,97	321 (11,5 %)	281 (10,2 %)	1,13
Koronární příhody									
Hospitalizace pro AIM	199 (3,6 %)	226 (4,2 %)	0,87	85 (3,1 %)	131 (4,9 %)	0,64*	114 (4,1 %)	95 (3,5 %)	1,18
Hosp. pro AIM nebo NAP	303 (5,5 %)	317 (5,8 %)	0,95	143 (5,3 %)	182 (6,8 %)	0,78*	160 (5,8 %)	135 (4,9 %)	1,17
Koronární revaskularizace	155 (2,8 %)	186 (3,4 %)	0,83	76 (2,8 %)	108 (4,0 %)	0,70*	79 (2,8 %)	78 (2,8 %)	1,00

Výsledky v celé populaci studie a u pacientů s vyšší srdeční frekvencí jsou převzaty z tabulky 4 hlavní publikace studie.⁽¹⁾ Výsledky u pacientů s nižší SF byly vypočítány na základě těchto publikovaných údajů (absolutní počet příhod pro každý ukazatel byl získán jako rozdíl počtu příhod v celé populaci studie a počtu příhod u pacientů s vyšší srdeční frekvencí). Výsledek pro ukazatel „nekardiální kardiovaskulární mortality“ byl vypočten jako rozdíl hodnot kardiovaskulární a kardiální mortality.

Publikované výsledky jsou uvedeny normálním písmem, dopočtené hodnoty jsou uvedeny kurzívou;

* $p < 0,05$, RR – relativní riziko, KV – kardiovaskulární, hosp. – hospitalizace, AIM – akutní infarkt myokardu, NAP – nestabilní angina pectoris

bilní anginy pectoris o 22 %, $p = 0,023$). Toto srovnání naznačuje, že i zmíněné zvýšení mortality může být významné. Je proto jisté škoda, že publikace tento důležitý mortalitní ukazatel zcela opomíjela, a že také (kromě sdružených ukazatelů) neuvádí výskyt jednotlivých kategorií kardiovaskulární mortality, které by umožnily přesněji analyzovat účinky ivabradinu.

Význam studie BEAUTIFUL

BEAUTIFUL byla první studií, která umožnila přímo posoudit vliv snížení SF na výskyt kardiovaskulárních příhod; kromě nesporného praktického významu přináší také nepřímou odpověď na otázku, zda zvýšení SF je nezávislým patogenním mechanismem KV nebo pouhým markerem KV rizika. Jedná se tedy o studii skutečně zásadní.

Výsledek studie BEAUTIFUL je naprosto jednoznačný: u pacientů se stabilní ICHS a systolickou dysfunkcí levé komory nemá ivabradin na výskyt závažných KV příhod žádný vliv. Základní údaje poskytnuté touto studií jsou velmi robustní; počet zařazených pacientů i celkový počet KV příhod ve studii byly vysoké; výsledek je zcela neutrální – hlavní ukazatel studie nenaznačuje ani žádný trend, který by vyvolával úvahy o „téměř významných“ rozdílech. BEAUTIFUL tedy nespĺnila očekávání, že snížení SF povede ke snížení KV rizika.

Tento výsledek má samozřejmě různá omezení. Především platí pouze pro takové pacienty, kteří byli do studie

zařazeni: tedy se současně přítomnou ICHS, systolickou dysfunkcí levé komory a SF > 60 tepů/min. Neříká nám mnoho o pacientech s ICHS a zachovanou funkcí myokardu, o pacientech se samostatnou diagnózou srdečního selhávání, nebo o rizikových osobách v primární prevenci; jen málo také vypovídá o pacientech s jinou SF. Studie BEAUTIFUL tedy jistě není definitivní odpovědí na otázku, zda samotné snížení SF může mít příznivé klinické účinky. Je pouze prvním – i když jistě výrazným – střípkem mozaiky, která se teprve postupně bude doplňovat.

Studie také nastolila některé hypotézy, které se mohou stát vodítkem pro další výzkumy v této oblasti. Jsou to především výsledky u pacientů s vyšší vstupní SF. V této podskupině došlo k významnému snížení koronárního rizika, ne však ukazatelů srdečního selhání. Tyto výsledky naznačují dvě věci: za prvé, že příznivé účinky bradykardizující léčby lze očekávat až při vyšších vstupních hodnotách SF, než se původně předpokládalo. Ve shodě s tím jsou i výsledky novějších epidemiologických studií, včetně epidemiologické analýzy placebové větve samotné studie BEAUTIFUL.⁽⁷⁾ A za druhé, že příznivý účinek lze očekávat spíše v prevenci koronárních příhod než srdečního selhání. Z patofyziologického hlediska by to mohlo znamenat, že u srdečního selhání je zvýšená SF spíše jen kompenzačním mechanismem, kdežto na rozvoji aterosklerotických příhod se může podílet i patogeneticky; možných biologických vysvětlení pro takové působení je dostatek.

Príznivé „koronární“ výsledky u jedné z podskupin však rozhodně nelze přeceňovat. Je znepokojující, že tyto výsledky jsou i v odborném tisku prezentovány jako hlavní (nebo dokonce jediný) výsledek studie.⁽⁸⁾ Význam těchto výsledků snižuje několik skutečností. Jedná se o výsledek sekundárního ukazatele, a navíc, pouze u jedné z podskupin. Analýza sekundárních ukazatelů a různých podskupin je však vždy spojena s prováděním mnoha statistických testů významnosti; s tím stoupá také pravděpodobnost, že „príznivý“ výsledek vznikne náhodně. V tomto případě (18 testů, tři „významné“ výsledky) mohl tento „pozitivní“ výsledek vzniknout pouhou náhodou s pravděpodobností zhruba 30 %. Výsledky podskupin proto nelze považovat za spolehlivý důkaz účinku, ale pouze za hypotézu, o kterou se může opírat směr dalších výzkumů.

Kromě toho, analýza podskupiny osob s vyšší SF nebyla specifikována předem (jak nepřesně uvádějí autoři studie). Podle údajů z jejich vlastní publikace byla tato podskupina zařazena do plánu analýzy až v průběhu studie. Autoři neuvádějí, kdy se tak stalo, ale rozhodnutí o této úpravě je zdůvodněno výsledky práce, publikované až v roce 2008, tedy po skončení sledování posledních pacientů.⁽⁹⁾ Zdá se tedy, že se spíše jedná o analýzu „post-hoc“, která již mohla vycházet ze znalosti výsledků studie, a její praktická hodnota je tím dále snižena.

Především však jsou zde výše uvedené výsledky pacientů s nižší SF, které přináší nepřehlédnutelný signál, že u této podskupiny může ivabradin KV riziko naopak zvyšovat. Je tedy zřejmé, že studie BEAUTIFUL rozhodně nepřinesla rozšíření indikace pro podávání ivabradinu, a navíc nabádá k opatrnosti při jeho použití v již schválené indikaci (symptomatická léčba stabilní anginy pectoris) u pacientů, kteří mají SF v rozmezí 60–70 tepů/min.

Závěr

Neutrální výsledek studie BEUTIFUL ukazuje, že snížení SF zřejmě nesplní většinu očekávání, která byla do této léčby vkládána. Ani v tomto případě jsme zřejmě nezískali univerzální „všelék“ který by bezpečně a účinně snižoval KV riziko. Rozhodně se však nejedná o výsledky výhradně negativní; studie BEAUTIFUL ukázala značnou heteroge-

nit v klinických účincích ivabradinu, a poskytla tak množství cenných podnětů pro další výzkumy i uspořádání klinických studií. Na základě těchto výsledků se zdá, že u pacientů s vyšší SF by mohl ivabradin vést ke snížení rizika koronárních příhod. Užívání ivabradinu v této indikaci nelze v současné době v žádném případě doporučit, provedení studie zaměřené na snížení koronárního rizika by však jistě mohlo přinést zajímavé výsledky. Na druhé straně se nyní zdá málo pravděpodobné, že by ivabradin mohl zlepšovat prognózu pacientů se srdečním selháním. Studie BEAUTIFUL navíc také naznačuje, že u pacientů s nižší SF může ivabradin kardiovaskulární riziko naopak zvyšovat. Je proto jasné, že nejen účinnost, ale také bezpečnost ivabradinu je nutné pečlivě prověřit v dalších studiích, než bude možné s jistotou stanovit jeho místo v prevenci a léčbě KV onemocnění.

Literatura

1. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. 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(9641):807–16.
2. DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs* 2004;64:1757–65.
3. Diaz A, Bourassa GM, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967–74.
4. Kjekshus J, Gullestad L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure. *Eur Heart J* 1999;1 (Suppl H):H64–H69.
5. Palatini P, Casiglia E, Pauletto P. Relation between physical training and ambulatory blood pressure in stage I hypertensive subjects: results of the HARVEST trial. *Circulation* 1994;90:2870–2.
6. Wilhelmsen I, Berglund G, Elmfeldt D, et al. The multifactor primary prevention trial in Göteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1986;7:279–88.
7. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372 (9641):817–21.
8. Hořejší J. Na okraj výročního kongresu ESC. *Cor Vasa* 2008;50:K182–9.
9. Kolloch R, Legler UF, Champion A, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the INternational VErapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008;29:1327–34.

Došlo do redakce 8. 12. 2008

Přijato k otištění 8. 1. 2009