

Studie SHIFT a nemocní se srdečním selháním

Chronické srdeční selhání je klinický syndrom s prevalencí 2–3 %. Přestože se prognóza při hospitalizacích v posledních letech zlepšila díky moderním farmakologickým i nefarmakologickým postupům, zůstává srdeční selhání nadále vážným problémem – zhoršuje kvalitu života nemocných, je častou příčinou úmrtí a je ekonomicky náročné. Snahy o nalezení nových léků, které by zlepšily vyhlídky života nemocných, proto neustávají.

Jedním z nepříznivých prognostických faktorů kardiovaskulárních onemocnění je zvýšená klidová tepová frekvence (TF), která zvyšuje mortalitu jak u běžné populace, tak hlavně u nemocných s kardiovaskulárním onemocněním, včetně srdečního selhání. Beta-blokátory, které mají mimo jiné bradykardizující účinek, jsou dnes léčbou první volby spolu s inhibitory ACE či sartany a významně snížily mortalitu u srdečního selhání. Beta-blokátory však mají řadu kontraindikací a ne všichni nemocní jsou schopni tolerovat maximální doporučené dávky.

Ivabradin je první lék zavedený do klinické praxe, který výhradně snižuje srdeční frekvenci specifickou inhibicí I_f proudu v sinoatriálním uzlu, aniž by ovlivňoval stažlivost myokardu či vedení vzruchu v převodním srdečním systému a aniž by měl významnější nežádoucí účinky.

Studie SHIFT (Systolic Heart failure treatment with I_f inhibitor ivabradine Trial), jež byla prezentována na Evropském kardiologickém sjezdu letos koncem srpna ve Stockholmu, byla uspořádána specificky tak, aby určila vliv ivabradinu na zlepšení kardiovaskulárních příhod a kvality života u nemocných se srdečním selháním, kteří mají současnou optimální léčbu srdečního selhání.

Primárním složeným cílovým ukazatelem studie bylo prokázat, zda má podávání ivabradinu v porovnání s placebem vliv na výskyt kardiovaskulárních příhod, tzn. na kombinovaný cílový ukazatel kardiovaskulární úmrtnosti nebo hospitalizace pro zhoršené srdeční selhání. K sekundárním cílovým ukazatelům patřilo úmrtí pro srdeční selhání, hospitalizace pro srdeční selhání, změny ve stupni závažnosti srdečního selhání dle NYHA a celkové hodnocení kardiovaskulárního stavu nemocným a lékařem.

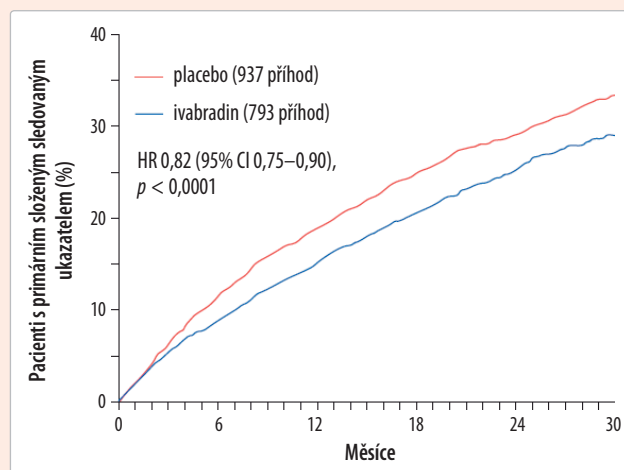
SHIFT je mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie, do níž byli zařazeni nemocní se středně těžkým až těžkým systolickým srdečním selháním funkční třídy NYHA II–IV, kteří byli minimálně čtyři týdny stabilizováni při podávání standardní léčby. Do studie bylo zařazeno 6 558 nemocných ze 37 zemí (včetně České republiky), kteří byli sledováni v 677 centrech. Po zábilací 7–30denní periodě byli pacienti náhodně rozděleni na skupinu léčenou dvakrát denně 5 mg ivabradinu (3 268 nemocných) a skupinu placebovou (3 290 nemocných). V závislosti na poklesu tepové frekvence mohla být dávka zvýšena na 7,5 mg dvakrát denně. Nemocní museli být v předchozích 12 měsících hospitalizováni pro zhoršenou srdeční insuficienci, s poklesem ejekční frakce levé komory (EFLK) $\leq 0,35$ a klidovou srdeční frekvencí ≥ 70 tepů/min. Průměrný věk nemocných byl 60 let, muži představovali tři čtvrtiny a průměrná tepová frekvence při randomizaci byla 80 tepů/min. Téměř 90 % z nich užívalo

beta-blokátory a 91 % blokátory RAAS (inhibitory ACE či sartany).

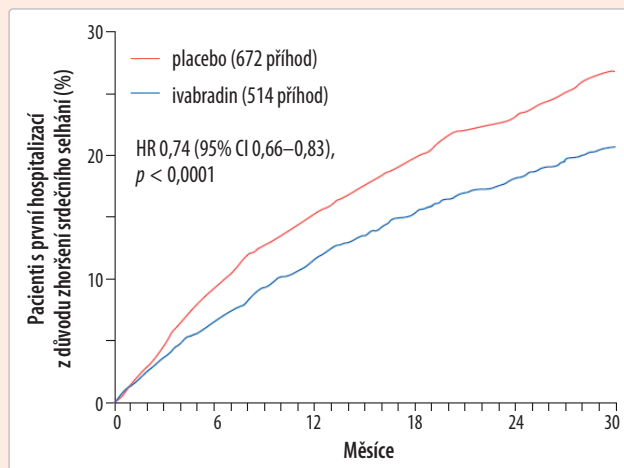
Tepová frekvence po ivabradinu klesla z 80 tepů/min na 64 tepů/min po jednom měsíci léčby, resp. na 67 tepů/min po 32 měsících sledování (medián studie byl 22,9 měsíce), zatímco v placebové skupině klesla z výchozích 80 tepů/min pouze na 75 tepů/min po celou dobu sledování.

Primární složený cílový ukazatel byl statisticky významně ($p < 0,0001$) ovlivněn ve skupině aktivní léčby, pokles rizika o 18 % ve prospěch ivabradinu, riziko kardiovaskulární úmrtnosti pokleslo nevýznamně o 9 %, ale riziko hospitalizací pro zhoršené srdeční selhání významně pokleslo o 26 % ($p < 0,0001$). Podrobné výsledky jsou uvedeny na *obrázcích 1–3*.

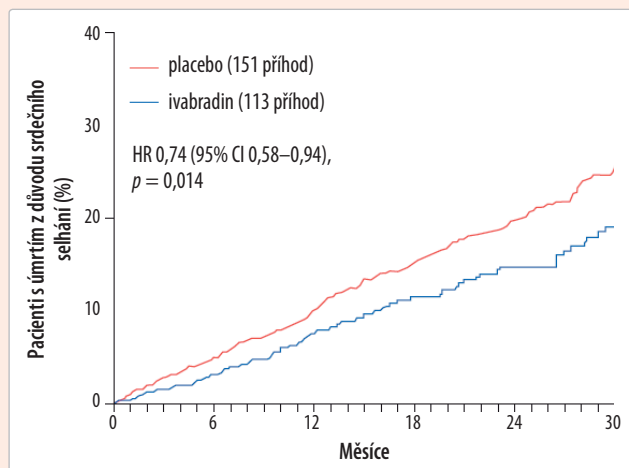
Srdeční selhání a systolická porucha funkce se zvýšenou TF souvisí s horší prognózou (riziko primárního kombinovaného



Obrázek 1 Primární složený cílový ukazatel (kardiovaskulární mortalita nebo hospitalizace pro zhoršené srdeční selhání)



Obrázek 2 Hospitalizace pro srdeční selhání



Obrázek 3 Mortalita pro srdeční selhání

cílového ukazatele bylo ve skupině s placebem 18 % za jeden rok). Ivabradin snížil riziko kardiovaskulární úmrtnosti nebo hospitalizací pro srdeční selhání o 18 % ($p < 0,0001$). Snížení absolutního rizika (ARR) bylo 4,2 %.

Pozitivní vliv ivabradinu se hlavně projevil v poklesu klinických příhod spojených se srdečním selháním (úmrtnost a hospitalizace pro srdeční selhání). Redukce relativního rizika (RRR) každé z těchto příhod byla 26 %. Léčba ivabradinem byla bezpečná a dobře tolerovaná. Přidání ivabradinu k doporučené terapii významně snižuje úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání u pacientů s $TF \geq 70$ tepů/min.

K zabránění jednoho úmrtí či hospitalizace během roku je třeba léčit 26 nemocných. Nemocní, kteří mají klidovou tepovou frekvenci ≥ 70 tepů/min přes optimální standardní léčbu srdečního selhání, jsou indikováni k léčbě ivabradinem.

Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC,
I. interní kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice
u sv. Anny a LF MU, Brno,
e-mail: vitovec@fnusa.cz,
prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC,
I. interní kardiologická klinika, FN Brno a LF MU, Brno,
e-mail: jspinar@fnbrno.cz

(Článek vyšel též v *Medical Tribune* 21/2010)