

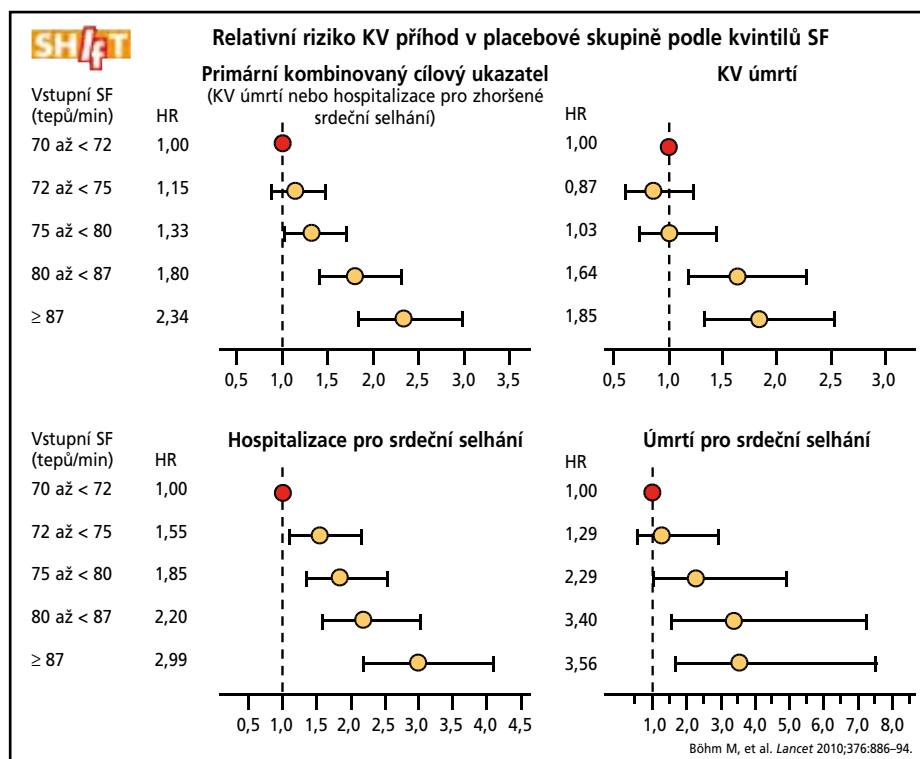
Modulace srdeční frekvence jako klíč k účinné léčbě srdečního selhání

Moderní bradykardizující přípravek ivabradin získal v únoru letošního roku další indikaci. Kromě symptomatické léčby chronické stabilní anginy pectoris může být nově předepisován i v rámci terapie chronického srdečního selhání (CHSS). V tomto smyslu byla také updatována poslední česká doporučení pro diagnostiku a léčbu tohoto onemocnění. Navíc kromě kardiologů mohou ivabradin nově předepisovat i internisté. Na satelitním sympoziu společnosti Servier, pořádaném v rámci nedávno skončeného XX. výročního sjezdu České kardiologické společnosti v Brně, které bylo věnováno možnostem terapeutického snižování srdeční frekvence u pacientů se srdečním selháním, vystoupili **prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC**, který působí na III. interní klinice 1. LF UK a VFN v Praze, a **MUDr. Jan Václavík, Ph.D.**, z I. interní kliniky – kardiologické LF UP a FN Olomouc.

S ivabradinem byly v nedávné době realizovány 2 velké morbi-mortalitní studie. Studie BEAUTIFUL měla být původně provedena na nemocných s asymptomatickou systolickou dysfunkcí levé komory při prokázané chronické ICHS. Ukázalo se ale, že řada pacientů zařazených do této studie měla zároveň i příznaky CHSS. Podmínkou zařazení do studie byly EF < 40 % a klidová srdeční frekvence (SF) ≥ 60/min (průměr 70/min) při zachovaném sinusovém rytmu. „Do placebové větve bylo zařazeno téměř 5 500 sledovaných. Při jejich rozdělení na dvě větve –

se SF vyšší či nižší než 70 tepů za minutu – se v rámci prospektivního sledování ukázalo, že SF ≥ 70/min byla spojena s horší prognózou a výraznějším výskytem kardiovaskulárních (KV) příhod: s o 34 % vyšší KV mortalitou, o 53 % vyšším počtem hospitalizací pro CHSS, o 46 % vyšším počtem hospitalizací pro infarkt myokardu a o 38 % vyšším počtem nutných koronárních revaskularizací. Zvýšená SF při chronické ICHS se systolickou dysfunkcí je tedy nezávislým rizikovým faktorem a její cílené snížení významně redukuje KV mortalitu i morbiditu,“ vypočítává na úvod prof. J. Hradec.

Do druhé velké studie SHIFT byli zařazováni pouze pacienti s CHSS se systolickou dysfunkcí bez ohledu na to, zda etiologie jejich onemocnění byla či nebyla ischemická. Zařazovacím kritériem byla SF ≥ 70/min při zachovaném sinusovém rytmu a nemocní byli v rámci placebové skupiny (čítající přes 3 000 jedinců) podle jejich vstupní SF rozděleni do kvintilů (nejnižší kvintil 70–72/min, nejvyšší potom > 82/min). Prospektivní sledování v placebové větvi zde ukázalo, že čím vyšší byla hodnota vstupní SF, tím horší měli pacienti prognózu (tím vyšší byl výskyt primárního kombinovaného cílového ukazatele, tedy KV mortality nebo hospitalizace pro zhoršené srdeční selhání, a jeho jednotlivých složek) (**obr. 1**). „Obě tyto velké studie ve svých placebových větvích zcela jednoznačně prospektivně doložily, že čím vyšší SF nemocní s CHSS mají, tím horší je jejich další prognóza. Pacienti v rámci nejvyššího kvintilu klidové SF ve studii SHIFT měli 2,5násobně vyšší riziko výskytu primárního cílového ukazatele než jedinci ve kvintilu nejnižším. Bylo zde zjištěno dvojnásobné riziko KV úmrtí, trojnásobné riziko, že budou hospitalizováni pro srdeční selhání a dokonce 3,5× vyšší riziko, že na toto srdeční selhání zemřou,“ hodnotí prof. J. Hradec.



Obr. 1 – Prospektivní sledování placebové větve ve studii SHIFT potvrdilo, že zvýšená SF je rizikovým faktorem vzniku kardiovaskulárních příhod u pacientů s chronickým srdečním selháním.

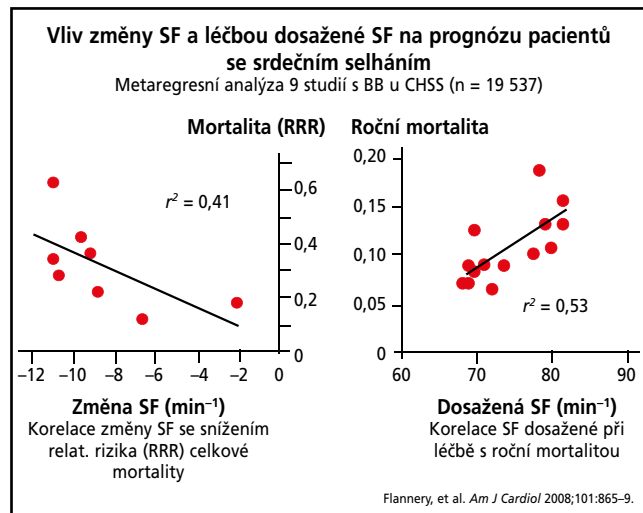
Čím snížit srdeční frekvenci

Předchozí tvrzení mají i opačnou platnost – čím výrazněji jsou snižovány hodnoty SF u nemocných s CHSS, tím více je zlepšována jejich prognóza. Je to možné realizovat téměř výhradně farmakologicky, protože dlouhodobý vytrvalostní trénink u podobných pacientů nepřipadá v úvahu. Digoxin se dnes u CHSS používá hlavně jako antiarytmikum, podáván může být především ne-



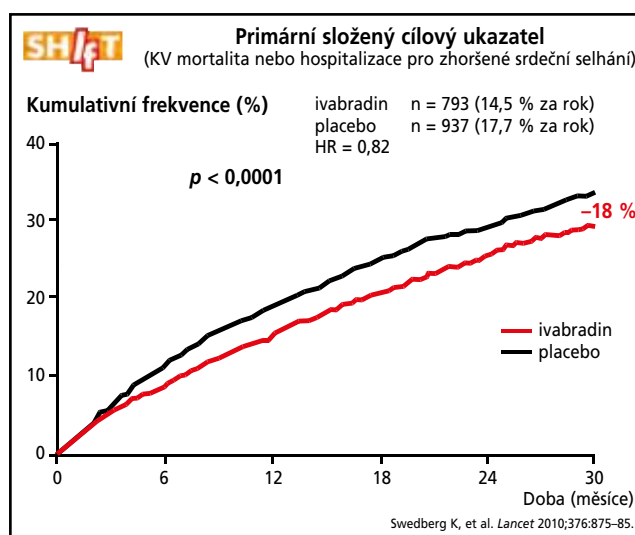
mocným, kteří mají fibrilaci síní. Blokátory kalciových kanálů verapamil a diltiazem jsou u CHSS kontraindikovány kvůli svému negativně inotropnímu účinku. Ke zpomalení SF u nemocných se sinusovým rytmem existují v současnosti dva terapeutické nástroje – beta-blokátory (BB) a ivabradin.

Metaanalýzy klinických studií s BB u pacientů po infarktu myokardu (IM) ukázaly, že právě jejich bradykardizující účinek stojí za pozitivním ovlivněním KV mortality. Každé zpomalení SF o 10/min pomocí BB vede ke 26% redukci KV mortality. Totéž platí i pro nemocné s CHSS, což potvrdila i nedávno publikovaná metaanalýza 23 studií (téměř 20 000 sledovaných) s BB. „Každé zpomalení SF o 12 tepů za minutu snížilo nemocným s CHSS jejich KV mortalitu o 24 %. Nezáleželo na použité dávce BB, ale pouze na redukci počtu tepů za minutu. Čím nižší cílové frekvence bylo dosaženo, tím nižší byla také jednorocní mortalita,“ vysvětluje prof. J. Hradec (obr. 2).

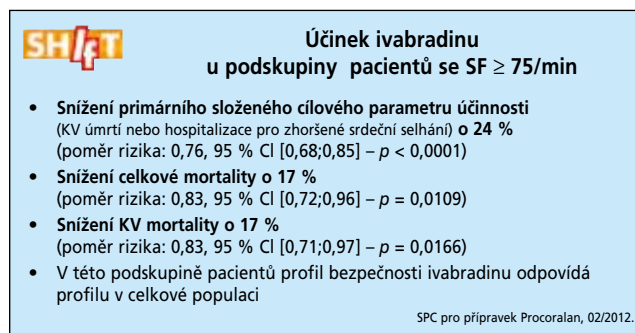


Obr. 2 – Vliv léčby na snížení mortality je dán především mírou poklesu SF a hodnotou dosažené SF.

A jak si v tomto smyslu vede ivabradin? Ve zmiňované studii BEAUTIFUL v populaci nemocných s vyšší než průměrnou vstupní SF (70/min) významně snížil výskyt případů akutního IM (–36 %, $p = 0,001$) a nutnost koronárních revaskularizací (–30 %, $p = 0,016$). Ve studii SHIFT redukoval ivabradin SF přibližně o 10/min (průměr zde byl 80/min), což vedlo k 18% ($p < 0,0001$) snížení výskytu primárního kombinovaného cílového ukazatele, tvořeného hospitalizacemi pro srdeční selhání (–26 %, $p < 0,0001$) a KV mortalitou (–9 %, NS) (obr. 3). Přidání ivabradinu ke stávající léčbě CHSS (včetně léčby beta-blokátory u 89 % pacientů) snížilo riziko úmrtí pro srdeční selhání o více než čtvrtinu (–26 %, $p = 0,014$). K jednoznačně výraznějšímu snížení výskytu primárního kombinovaného cílového ukazatele došlo v případě, kdy byla vstupní SF $\geq 75/\text{min}$. (obr. 4). Toto by tedy měla být vstupní hodnota SF, při které je i přes předchozí léčbu BB doporučeno Evropskou lékovou agenturou (EMA) zahájit u nemocných s CHSS léčbu ivabradinem, který v takové situaci



Obr. 3 – Přidání ivabradinu ke standardní léčbě pacientů s chronickým srdečním selháním vedlo k významnému snížení KV mortality nebo hospitalizace pro zhoršené srdeční selhání.

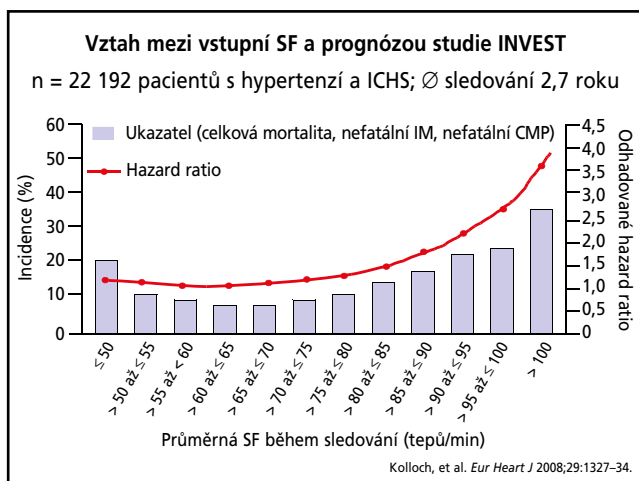


Obr. 4 – Účinek léčby ivabradinem (Procoralan) v podskupině pacientů se SF $\geq 75/\text{min}$ (n = 4 150) ve studii SHIFT

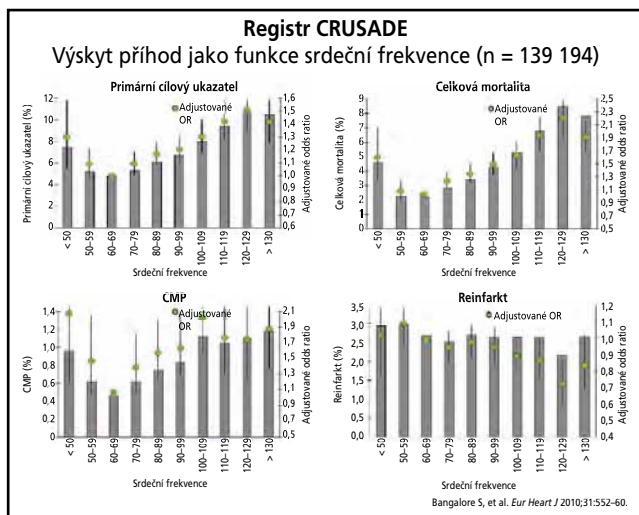
výrazně snižuje celkovou (–17 %, $p = 0,0109$) i KV mortalitu (–17 %, $p = 0,166$) (obr. 4).

A k jakým cílovým hodnotám?

Úvaze o tom, kam až je vlastně vhodné snižovat hodnoty SF u jedinců s CHSS, mohou napomoci výsledky metaanalýz některých velkých klinických studií. V rámci velké tříleté antihypertenzní studie INVEST (více než 22 000 pacientů s chronickou ICHS) byly testovány dvě bradykardizující strategie – jedna založená na BB a druhá na verapamilu (obr. 5). „U těchto chronických nemocných byl prokázán nejnížší výskyt srdečních příhod a nejnížší hazard ratio u jedinců se SF mezi 60–65 tepy za minutu. Jiným vodítkem může být registr CRUSADE (téměř 140 tisíc jedinců), který sleduje pacienty přijímané na pohotovostních odděleních amerických nemocnic s podezřením na akutní koronární příhodu. Nejnížší výskyt velkých KV příhod zde měli lidé se vstupní SF mezi 60 a 70 tepy za minutu, u celkové mortality to bylo 50–70 tepů, totéž



Obr. 5 – Vztah mezi SF a prognózou u chronicky nemocných ve studii INVEST

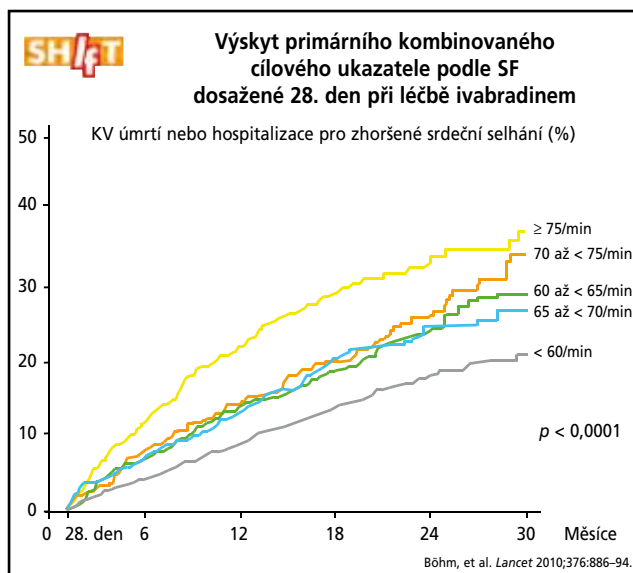


Obr. 6 – Vztah mezi SF a prognózou pacientů v akutním stavu v registru CRUSADE.

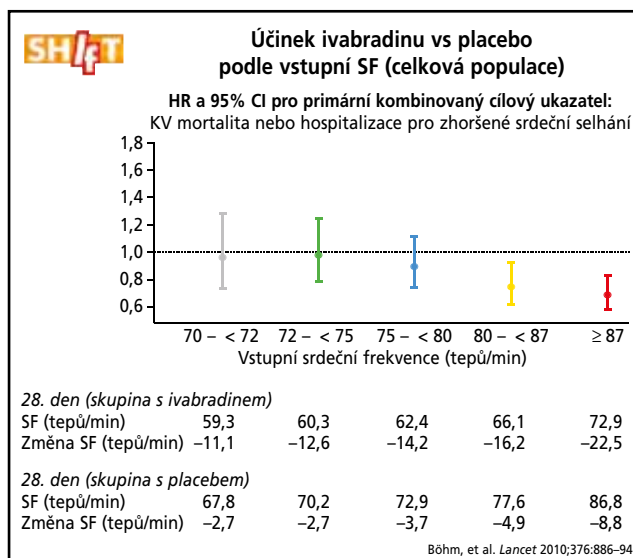
platí i pro cévní mozkové příhody,” upozorňuje prof. J. Hradec (obr. 6).

Presvědčivým vodítkem u nemocných s CHSS je analýza vztahu prospektivně sledovaného výskytu KV příhod v závislosti na tom, jaké SF pacienti léčení ivabradinem dosáhli po čtyřech týdnech terapie v rámci studie SHIFT. Po čtyřech týdnech léčby ivabradinem dosáhli nemocní v nejvyšším kvintilu hodnot dosažené SF takřka dvojnásobného rizika výskytu KV příhod než jedinci s dosaženou SF < 60/min (obr. 7). Důležité je, že ivabradin zde způsoboval o to výraznější pokles SF, čím vyšší byly hodnoty vstupní SF, zároveň platí, že k čím hlubšímu poklesu SF ivabradin vedl, k tím výraznější redukci výskytu KV příhod docházelo (obr. 8).

Zdá se tedy, že onou optimální SF je 60/min (nebo o něco < 60/min), a této hodnoty je podle prof. J. Hradce možné dosáhnout pomocí BB, ivabradinu či jejich kombinací. Oba tyto léky účinně zpomalují SF, přičemž BB mají celou řadu jiných účinků (například negativně inotropní), ivabradin žádné jiné účinky nevykazuje. Teprve probíhá-



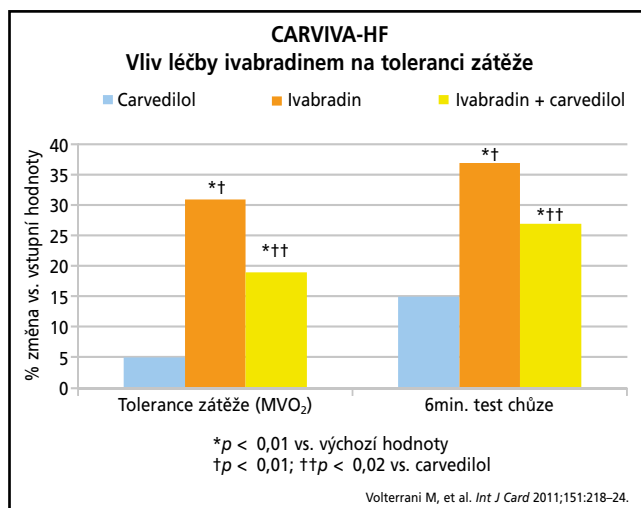
Obr. 7 – Nejnižší výskyt KV příhod ve studii SHIFT vykazovali pacienti s dosaženou SF < 60/min po 28 dnech léčby ivabradinem.



Obr. 8 – Míra poklesu SF při léčbě ivabradinem závisí na vstupní hodnotě a přímo souvisí s mírou redukce KV příhod.

jící studie s tímto přípravkem snad naleznou odpověď na otázku, nakolik je prospěšné samotné zpomalení SF a nakolik ostatní účinky BB tento účinek buď redukuje, či potencují. Data z nejnovějších studií dokonce naznačují, že nejvýhodnější může být kombinace obou léčiv. Podle nedávno publikované menší studie CARVIVA-HF je kombinace nižších dávek BB s ivabradinem u CHSS výhodnější než monoterapie BB (obr. 9).

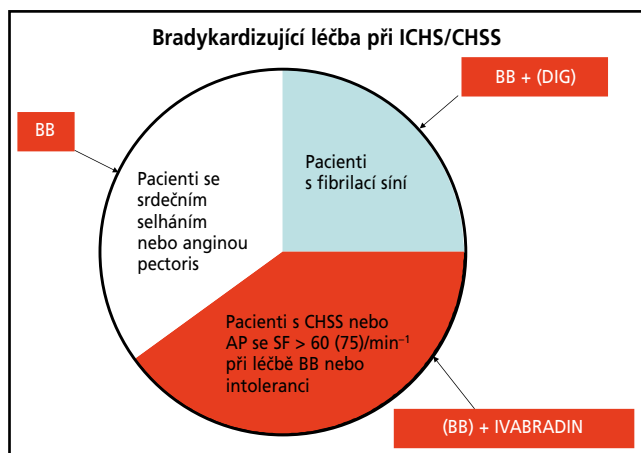
„A protože z různých průzkumů víme, že většina nemocných se srdečním selháním je v současnosti léčena nízkými, rozhodně ne cílovými dávkami BB, tak je dost dobře možné, že v situacích, kdy je jejich SF ještě stále příliš vysoká, povede právě kombinace BB s ivabradinem k úspěchu. To však musí být samozřejmě potvrzeno vel-



Obr. 9 – Účinky carvedilolu, ivabradinu a jejich kombinace na procentuální změny v toleranci zátěže (myokardiální spotřeba kyslíku [MVO₂]) a výsledek šestiminutového testu chůze v průběhu tří měsíců studie (pacienti se stabilním CHSS funkční třídy II–III).

kou, randomizovanou morbi-mortalitní studií. Už dnes ale víme, že kombinace BB-ivabradin je naprosto bezpečná,“ končí svoje sdělení prof. J. Hradec a upozorňuje na to, že nejnovější aktualizace českých guidelines pro diagnostiku a léčbu CHSS již zařadila ivabradin mezi doporučené bradykardizující léky. Pokud bude u nemocného s kompenzovaným CHSS (s NYHA II–IV) nutné snižovat SF, pak by měl být jako lék první volby předepsán některý z BB doporučených pro léčbu srdečního selhání. Při jejich kontraindikacích či netoleranci (asi 10 % pacientů) je možné zahájit i terapii ivabradinem, který je zcela rovnocenným, alternativním nástrojem k účinné redukci SF. Může být užíván v monoterapii anebo v kombinaci s BB v situacích, kdy má pacient i přes stávající léčbu BB hodnoty SF ≥ 75/min (obr. 10).

MUDr. Martin Vaněk



Obr. 10 – Možnosti bradykardizující léčby při ICHS a CHSS

Praktické zkušenosti s ivabradinem

Jak vypadá terapie ivabradinem v klinické praxi demonstroval na zajímavé kasuistice MUDr. J. Václavík.

Jeho pacientkou je 65letá žena, obézní hypertonička (BMI 37) s dilatační kardiomyopatií, těžkou systolickou dysfunkcí a ejekční frakcí 20 %. Její koronarografický nálezní je negativní. Trpí diabetem 2. typu, chronickou bronchitidou a revmatoidní artritidou. V rámci kardiologické farmakoterapie užívá plnou cílovou dávku carvedilolu, ramipril, atorvastatin, teofylin, furosemid a spironolacton. I přes vyjmenovaný arzenál léčiv je nemocná silně dušná už po několika krocích a má otoky dolních končetin; jednoznačně se nachází ve stadiu NYHA III. Na klidovém EKG je sinusový rytmus o frekvenci 80/min, při biochemickém vyšetření jsou normální funkce ledvin a jater. „Naskýtá se otázka, zda můžeme pro tuto nemocnou ještě něco udělat. Určitě ano – podle nových guidelines bychom měli zvažovat nasazení ivabradinu, protože má kompenzované CHSS, její SF je vyšší než 75 tepů za minutu a užívá maximální tolerovanou dávku BB,“ uvádí MUDr. J. Václavík a připomíná, že ve studii SHIFT byla v rámci celé skupiny nemocných se SF > 70/min snížena jen mortalita na srdeční selhání, nikoliv celková či KV mortalita. Na vyžádání EMA byla během procesu registrace přípravku provedena ještě další subanalýza skupiny pacientů se SF ≥ 75/min. V tomto případě byl pozorován mnohem výraznější účinek ivabradinu – došlo dokonce k významnému snížení celkové i KV mortality (–17 % pro každý ze jmenovaných parametrů). „Zdá se, že skupina nemocných se srdeční frekvencí vyšší než 75 tepů za minutu měla výrazně větší užitek z užívání ivabradinu než celá populace studie SHIFT,“ upozorňuje MUDr. J. Václavík.

Úvodní dávka ivabradinu činí 2 × 5 mg/den, kontraindikací je například klidová SF < 60/min, nestabilní nebo akutní srdeční selhání, nestabilní angina pectoris nebo akutní IM, dále těžká hypotenze, jaterní a renální insuficience či závislost na kardiostimulátoru. Ivabradin má lékové interakce s makrolidovými antibiotiky a antimykotiky, proto by se s nimi neměl užívat. Při užívání ivabradinu se mohou objevovat bolesti hlavy, symptomatické bradykardie či v prvních měsících terapie spontánně ustupující fosfény (mžítka před očima) – zrakové fenomény vznikající při změnách intenzity okolního osvětlení.

Kontrola nemocného by měla proběhnout za dva až čtyři týdny od zahájení terapie ivabradinem. Pokud přetrvává SF > 60/min, je vhodné navýšit dávku ivabradinu na 2 × 7,5 mg/den. Optimální cílová SF by měla být mezi 50–60/min, při jejím dosažení se dávka nemění. Při poklesu SF na hodnoty < 50/min nebo při symptomatické bradykardii je třeba dávku léku redukovat na polovinu nebo léčbu tímto lékem ukončit.

A jak se daří po zahájení terapie ivabradinem naší nemocné? Po čtyřech týdnech terapie se její SF snížila na 60/min, subjektivně nepozorovala větší změny, proto byla ponechána dávka 2 × 5 mg/den. Na další kontrolu přichází za tři měsíce, cítí se lépe, je méně dušná, vzrostla ale SF (na 68/min) a krevní tlak. Dávka ivabradinu jí proto byla navýšena na 2 × 7,5 mg/den, což by mělo vést k dalšímu zlepšení tolerance zátěže a kvality života.