

# Každý tep se počítá

J. Kulhavý

Zdravotnické noviny

**Součástí letošního výročního sjezdu České internistické společnosti ČLS JEP bylo i satelitní sympozium věnované významu a možnostem modulační srdeční frekvence v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Uspořádala je společnost Servier, výrobce ivabradinu (Procoralan), prvního registrovaného léku ze skupiny bradinů, tedy blokátorů If kanálu v sinoatriálním uzlu, který na základě rozšíření indikačního omezení mohou od února letošního roku u svých nemocných používat nejen kardiologové, ale také internisté.**

Sympozium předsedali prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc., přednosta II. interní kliniky FN u sv. Anny v Brně a místopředseda ČIS ČLS JEP, a prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC, zástupce přednosta III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze, vědecký sekretář České kardiologické společnosti.

## Význam léku, který „pouze“ bradykardizuje

„Klidová srdeční frekvence je významným nezávislým prognostickým fakto-

rem pro stanovení rizika kardiovaskulární i nekardiovaskulární morbidity a mortality. Platí to jak v obecné populaci, tak u nemocných s hypertenzí, ischemickou chorobou srdeční či se srdečním selháním,“ uvedl prof. J. Hradec své hlavní sdělení věnované významu a možnostem modulační srdeční frekvence. „Má to své logické vysvětlení – vyšší SF znamená zvýšenou spotřebu kyslíku myokardem a tedy potenciální vznik ischemie nebo zhoršení ischemie již existující. Kromě toho platí úměra, že čím vyšší je srdeční frekvence, tím kratší je diastola a tedy i horší koronární perfuze vedoucí až k diastolickému srdečnímu selhání. Vyšší klidová tepová frekvence je proto podobně významným prognostickým faktorem jako zvýšený systolický krevní tlak. Z řady klinických studií a registrů máme potvrzeno, že klidová SF vyšší o 20 tepů/min. znamená o 40 % vyšší riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin – tedy stejně jako zvýšení systolického krevního tlaku o 15–20 mm Hg.“

Prof. J. Hradec v další části své přednášky zrekapituloval, jaké jsou současné možnosti farmakologického ovlivnění srdeční frekvence: „Digoxin je dnes užíván jako antiarytmikum u nemocných s fibrilací síní, především ke kontrole komorové frekvence u tachy-fibrilací. U pacientů s neselhávajícím myokardem však tepovou frekvenci významněji neovlivňuje,“ připomněl prof. J. Hradec. „Bradykardizující blokátor kalciových kanálů byly v několika málo studiích zkoušeny v sekundární prevenci, bohužel se ukázalo, že u nemocných se systolickou dysfunkcí levé komory nebo srdečním selháním prognózu jenom zhoršují. Dále jsou zde betablokátor – právě díky studiím s jejich použitím v sekundární prevenci po infarktu myokardu víme již od 80. let minulého století, že zpomalení srdeční frekvence zlepšuje prognózu nemocných. A novinkou v našem armamentariu jsou bradiny – zatím jediným registrovaným a klinicky dostupným zástupcem této skupiny je ivabradin.“

## Stručně o SF a bradykardizující léčbě

Klidová srdeční frekvence je významným prognostickým faktorem.

Měření SF je do budoucna nutné standardizovat stejně jako měření krevního tlaku.

Farmakologické snížení vyšší SF zlepšuje prognózu KV onemocnění.

Optimální SF u nemocných s ICHS či srdečním selháním je při bradykardizující léčbě 60 tepů/min. a méně.

Ivabradin je doporučen v aktuálních guidelines pro léčbu stabilní anginy pectoris a chronického srdečního selhání systolické etiologie – v obou případech je podmínkou sinusový rytmus. Pro obě indikace je v ČR také registrován.

Preskripční omezení ivabradinu bylo v únoru 2012 rozšířeno z kardiologů i na internisty.

Ivabradin nemá nahrazovat betablokátor, ale je určen do kombinace s nimi, pokud při jejich užívání přetrvává zvýšená SF. Kombinace je prokazatelně bezpečná.

Při intoleranci či kontraindikaci betablokátorů může být ivabradin použit jako jejich alternativa. \* \* Počáteční dávka ivabradinu činí 2 x 5 mg, cílová 2 x 7,5 mg. V současné době se testuje léková forma s řízeným uvolňováním, která umožní užívání ivabradinu pouze x denně.

Zdroj.: prezentace prof. J. Hradce

Rozdíl v mechanismu účinku betablokátorů a ivabradinu označil prof. J. Hradec za podstatný. Jediné, co mají podle jeho vysvětlení společné, je, že zpomalují srdeční frekvenci. Ivabradin je však první molekulou, která nic jiného než právě jen a pouze snížení srdeční frekvence neovlivňuje. Působí prostřednictvím specifické inhibice kardiálního pacemakerového  $I_f$  proudu, který kontroluje spontánní diastolickou depolarizaci v sinusovém uzlu. Jeho účinky jsou specifické a omezené pouze na sinusový uzel – ivabradin tedy neovlivňuje intraatriální, atrioventrikulární ani intraventrikulární časy vedení, nepůsobí ani na myokardiální kontraktilitu či ventrikulární repolarizaci. „Betablokátory mají proti tomu řadu dalších účinků – jsou negativně chronotropní, negativně dromotropní i negativně inotropní. Nevíme dosud zcela přesně, zda tyto účinky jejich pozitivní efekt na snížení srdeční frekvence zvyšují, nebo naopak oslabují,“ konstatoval prof. J. Hradec. „Fyziologickou reakcí věčitého řečiště na zátěž je jeho dilatace zprostředkovaná aktivací sympatoadrenálního systému. Je-li nemocný léčen betablokátory, noradrenalin nemůže přes zablokované beta receptory navodit koronární dilataci, ale naopak prostřednictvím alfa receptorů navodí koronární konstriktci. Ivabradin naopak zmíněnou fyziologickou reakci zachovává v plném rozsahu – to může mít v konkrétní klinické situaci velký význam,“ zdůraznil prof. J. Hradec.

### Od které hranice již snižování SF prospěch nepřináší?

O ivabradinu jsou dnes k dispozici důkazy o účinnosti a bezpečnosti ze dvou velkých ukončených studií. „První z nich byla BEAUTIFUL zahrnující bezmála 13 000 nemocných s chronickou ICHS a asymptomatickou dysfunkcí levé komory, kteří měli sinusový rytmus a vstupní srdeční frekvenci 60 tepů/min. nebo vyšší. Tento údaj si prosím zapamatujeme, bude mít význam pro další analýzy,“ zdůraznil prof. J. Hradec.

„Ivabradin ve studii BEAUTIFUL snížil srdeční frekvenci pacientů průměrně o 10 tepů/min. oproti placebo, neprokázal však v celé studované populaci vliv na výskyt primárního kombinovaného endpointu složeného z kardiovaskulární mortality a hospitalizací pro srdeční selhání. Pouze v podskupině nemocných se srdeční frekvencí vyšší než 70 tepů/min. vedlo snížení frekvence ke statisticky významnému poklesu koronárních příhod – ať už infarktu myokardu o 36 % nebo nutnosti koronární revaskularizace o 30 %. Je velmi pravděpodobné, že příčinou těchto rozporuplných výsledků bylo právě již zmíněné zařazovací kritérium SF 60 tepů/min. Ta je totiž velmi blízko hranice, kterou považujeme za optimální – další zpomalení evidentně žádný prospěch nepřináší. Další analýzy studie BEAUTIFUL navíc ukázaly, že ivabradin zapůsobil nejvíce u symptomatických pacientů – s anginou pectoris bylo riziko primárního kombinovaného endpointu o 24 % nižší, u nemocných s anginou pectoris a SF nad 70 tepů/min. o 31 % nižší. Největší benefit ivabradinu se u symptomatických pacientů projevil zejména ve snížení rizika infarktu myokardu o 41 %, resp. o neuvěřitelných 73 % u těch nemocných, kteří byli symptomatictí a ještě měli SF vyšší než 70 tepů/min.“

### Konec mýtu: tachykardie u srdečního selhání prospěšná není

Druhou dokončenou studií s ivabradinem je SHIFT, mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená studie, zahrnující 6558 nemocných se středně těžkým až těžkým systolickým srdečním selháním (funkční třídy NYHA II až IV). Pacienti byli rozděleni do skupin léčených buď ivabradinem 2x denně 5 mg (dávka mohla být zvýšena na 7,5 mg dvakrát denně), či placebem. Nemocní museli mít ejekční frakci pod 35 % a klinickou srdeční frekvencí nad 70 tepů za minutu. Dále museli být v předchozích 12 měsících hospitalizováni

pro zhoršení srdečního selhání. Průměrný věk pacientů byl 60 let, tři čtvrtiny byli muži a průměrná tepová frekvence při randomizaci byla 80 tepů za minutu. Téměř 90 % nemocných užívalo betablokátory a téměř 80 % blokátory RAAS (inhibitory ACE či sartany). Během sledování ve studii SHIFT u pacientů léčených ivabradinem došlo k poklesu tepové frekvence z 80 na 64 tepů/min. po jednom roce léčby, resp. na 67 tepů/min po 3,5 letech sledování. V placebové skupině byl zaznamenán pokles z 80 na 75 tepů za minutu po celou dobu sledování. Ivabradin snížil riziko kardiovaskulární mortality nebo hospitalizací pro srdeční selhání (primární endpoint) o 18 procent. Přidání ivabradinu ke standardní léčbě snížilo riziko úmrtí v důsledku srdečního selhání o 26 procent. Léčba ivabradinem byla bezpečná a dobře tolerovaná, s minimálním rizikem bradykardií či poruch vedení, včetně síňových fibrilací, jak dokázal 24hodinový holterovský monitoring. Z principu svého mechanismu účinku ivabradin nijak neovlivnil krevní tlak.

„Dlouho jsme se učili, že tachykardie při srdečním selhání je prospěšným kompenzačním mechanismem. Až analýzy studie SHIFT nás z tohoto omylu vyvedly,“ konstatoval dále prof. J. Hradec. „Pacienti, kteří po 4 týdnech léčby ivabradinem dosáhli SF nižší než 60 tepů/min. měli téměř o polovinu nižší výskyt událostí tvořících primární kombinovaný endpoint oproti těm, kteří po stejné době léčby měli SF 75 tepů/min. a více. Tato analýza tedy naznačuje, že i pro nemocné s chronickým srdečním selháním je optimální cílová SF při bradykardizující léčbě 60 tepů/min. a méně.“

### Ivabradin jako alternativa betablokátorů, nebo do kombinace?

Záhy po zveřejnění výsledků studií BEAUTIFUL i SHIFT se rozvinula legitimní diskuse, zda byli zařazení pacienti dostatečně léčení betablokátory a zda by s jejich vyššími dávkami stu-

die dopadly stejně. „Ve studii BEAUTIFUL užívalo betablokátory 87 % zařazených pacientů, ve studii SHIFT 90 %. Uvědomíme-li si, že asi 10 % nemocných betablokátory obecně netoleruje, znamená to, že prakticky všichni, kteří mohli být léčeni betablokátory, jimi také ve skutečnosti léčeni byli,“ opo-  
noval prof. J. Hradec. „Z EURO HEART Survey víme, že vysoké procento léč-  
ných betablokátory má přetrvávající  
relativně vysokou SF – ve 40 % vyšší než  
70 tepů/min. Jedním z důvodů je bez-  
pochyby to, že dostávají nižší než do-  
poručené cílové dávky. I v ‚laborator-  
ních‘ podmínkách studie SHIFT, kde  
byli investigátoři motivováni k tomu,  
aby pacienti dostávali opravdu nej-  
vyšší tolerované dávky betablokátorů,  
na ně dosáhla jen čtvrtina zařazených

nemocných. Přibližně 50 % z nich do-  
stávalo polovinu doporučené denní  
dávky. Tím se klinická studie nijak ne-  
lišila od běžné klinické praxe – prů-  
zkumy RECO I a RECO II ukázaly, že  
doporučené dávky betablokátorů  
užívá jen 18, resp. 23 % nemocných.  
Na denní dávce betablokátorů ale  
zase tolik nezáleží. Metaanalýza stu-  
die SHIFT neprokázala statisticky vý-  
znamný vztah mezi denní dávkou be-  
tablokátorů, vstupní SF a snížením SF  
po 4 týdnech léčby ivabradinem,“ vy-  
světlil prof. J. Hradec a celé téma shr-  
nul: „Pro nemocné, kteří mají kontra-  
indikaci užívání betablokátorů nebo je  
netolerují, je ivabradin dobrou alter-  
nativou. Analýzou podskupiny již zmí-  
něných 10 % nemocných, kteří ve studii  
SHIFT pro kontraindikace nemohli uží-

vat betablokátory, vyšel najevo vynika-  
jící prospěch, který z podávání ivabra-  
dinu tito pacienti měli. Riziko výskytu  
událostí tvořících primární endpo-  
int bylo u nich o 32 % nižší, účinek byl  
tedy lepší než 18% snížení v celé studo-  
vané populaci. Nicméně účinnější než  
monoterapie betablokátory či mono-  
terapie ivabradinem se zdá být jejich  
vzájemná kombinace. Naznačují to  
nedávno publikované výsledky studie  
CARVIVA, které však bude třeba ově-  
řit většími mortalitními studiemi. Roz-  
hodně však už v současnosti víme, že  
tato kombinace je zcela bezpečná,“  
uzavřel prof. J. Hradec.

*Jan Kulhavý,  
šéfredaktor Zdravotnických novin  
jan.kulhavy@ambitmedia.cz*