

# SRDEČNÍ FREKVENCE A KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKO: CO ŘÍKÁ STUDIE BEAUTIFUL

F. Kölbel

## Souhrn

Studie BEAUTIFUL prokázala, že ivabradin, i když byl nejčastěji podáván v kombinaci s betablokátory, statisticky významně snížil u nemocných s ICHS se zhoršenou funkcí levé komory se vstupní srdeční frekvencí  $\geq 70$  tepů/min potřebu hospitalizace pro fatální i nefatální infarkt i potřebu koronární revaskularizace. Dále prokázala, že výše srdeční frekvence je u sledované populace nemocných významným prognostickým znakem, kterému je vhodné věnovat systematickou pozornost. Dalším významným zjištěním je i skutečnost, že ivabradin jako lék, jehož účinnost je vázána na schopnost snižovat srdeční frekvenci, lze bezpečně kombinovat s betablokátory, jež dosud patří u nemocných s ICHS mezi základní léky.

## Klíčová slova

ivabradin – srdeční frekvence – betablokátory

## Summary

**Heart rate and cardiovascular risk: What does the BEAUTIFUL study say?** The BEAUTIFUL study has shown that even though mostly combined with beta blockers, ivabradine has reduced, in a statistically significant way, the need for hospitalisation and for coronary revascularisation due to fatal and non-fatal infarction in IHD patients with impaired left ventricular function and  $\geq 70$  beats/min baseline heart rate. It has also proven that heart rate is a significant prognostic sign in the monitored population of patients which deserves systematic attention. Another important finding is the fact that ivabradine as a drug the effect of which is bound to the capacity to reduce heart rate can be safely combined with beta blockers which still form part of the basic medication for IHD patients.

## Key words

ivabradine – heart rate – beta blockers

## Úvod

Srdeční frekvence je nejčastěji zjišťovaný objektivní údaj při každém lékařském vyšetření. Na její hodnotu můžeme nahlížet různě, nejméně trojím způsobem: Očima učebnicové poučky je rozsah normální klidové srdeční frekvence (SF) 60–90 tepů/min. Vlastní zkušenost nás jistě každého poučila, že už při klidové SF vyšší než 76–80 tepů/min si klademe otázku po příčině, protože obvyklá SF zdravého a zejména tělesně aktivního člověka je nejčastěji mezi 60–70 tepů/min, u pravidelně sportujících mezi 50–60 tepů/min. Problematiku techniky měření SF i interpretace nálezů v populaci u nás velmi pěkně shrnul J. Hradec, na jehož přehled odkazují [1].

Narůstající okruh kardiovaskulárních léků, které snižují SF, a zejména začátek používání nové kategorie antianginózního přípravku ivabradinu výrazně zvýšil zájem o správnou interpretaci významu SF. První poučení poskytly retrospektivní studie dostatečně početných souborů zdravých jedinců, které kupříkladu ve Francii a v Itálii prokázaly, že celková i kardiovaskulární mortalita stoupá s narůstající SF [2,3]. Pozdější a podrobnější analýza ukázala, že s narůstající klidovou SF i ve zdravé populaci roste zejména riziko náhlé srdeční smrti a v populaci seniorů je vyšší klidová SF při vstupním vyšetření spojena s kratší délkou přežití [4]. Podobné údaje jsou známé pro nemocné s ischemickou chorobou srdeční [5] a u nemocných s hypertenzí [6].

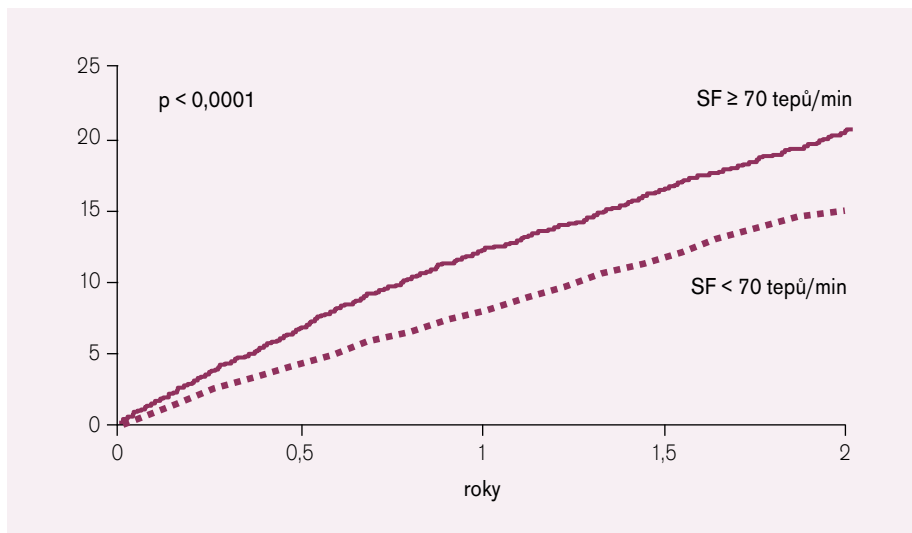
Příznivý vliv léků snižujících SF na celkovou a kardiovaskulární mortalitu je znám delší dobu. Jako jedna z prvních to prokázala studie DAVIT II pro verapamil u nemocných s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) s dobrou systolickou funkcí levé komory [7]. Pro použití be-

Tab. 1. Farmakoterapie účastníků studie BEAUTIFUL při randomizaci.

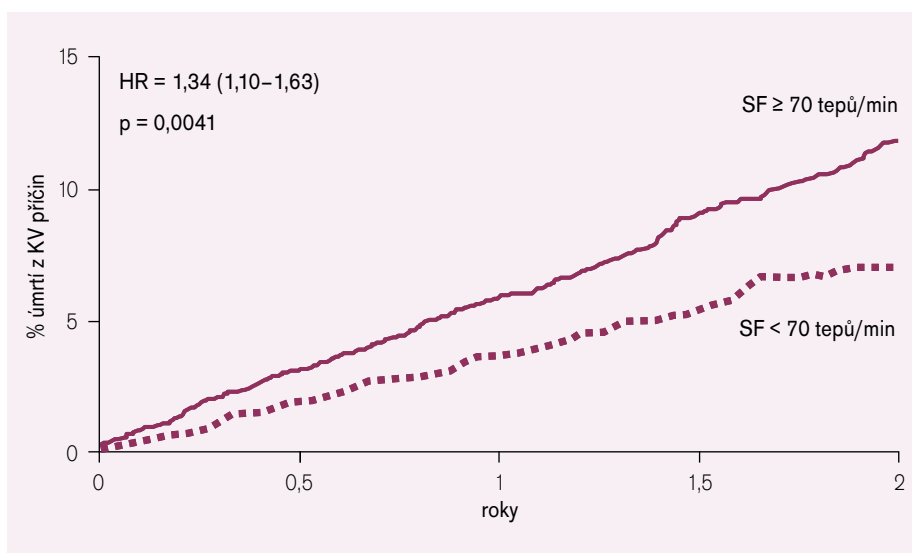
	Placebo	Ivabradin	Všichni
Antitrombotická léčba (%)	94	94	94
Statin (%)	74	74	74
Beta-blokátory (%)	87	87	87
Blokátory systému RAA (%)	90	90	90

Tab. 2. Důvody přerušení léčby (a předčasného ukončení účasti ve studii).  
N celé populace studie = 10 917.

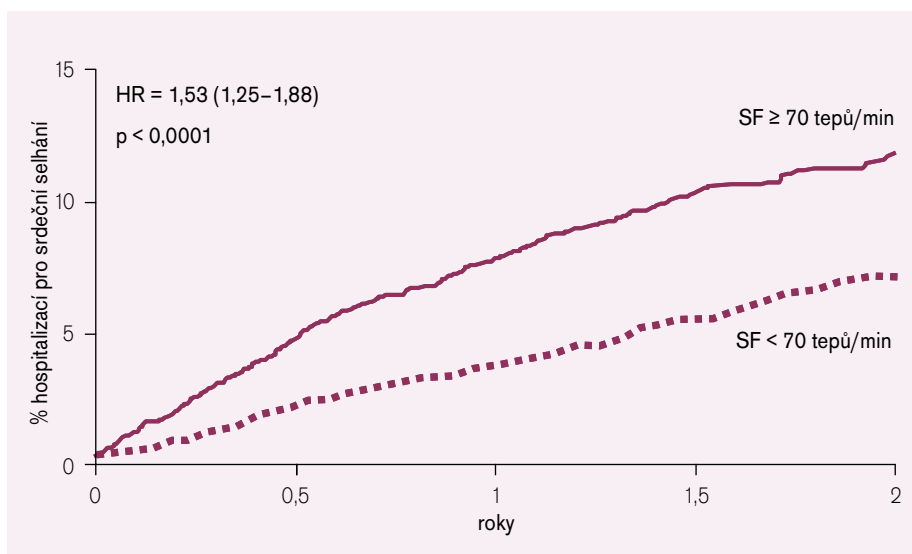
Přerušení léčby	Ivabradin 1 528 (27,8%)	Placebo 856 (15,7%)
<b>Bradykardie</b>	12,9%	1,4%
Asymptomatická	10,2%	0,8%
Symptomatická	2,7%	0,6%
<b>Vizuální symptomy</b>	0,5%	0,2%
Ostatní	14,5%	14,1%



Obr. 1. Srdeční frekvence jako prediktor KV příhod v placebové větvi.



Obr. 2. Srdeční frekvence jako prediktor úmrtí z kardiovaskulárních příčin (placebová větev).



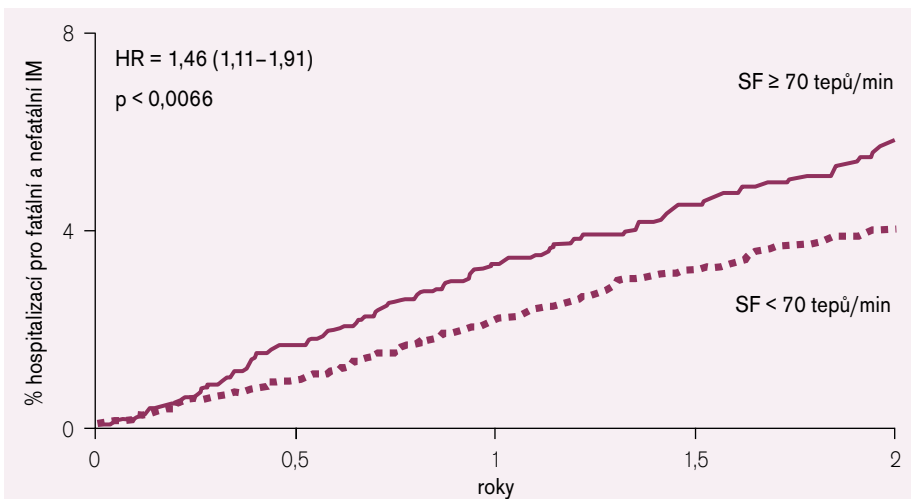
Obr. 3. Srdeční frekvence jako prediktor hospitalizace pro srdeční insuficienci (placebová větev).

tablokátorů u nemocných s ICHS a se srdeční insuficiencí je literatura velmi obsáhlá (např. [8–13]). Nejnovějším z této skupiny léků je ivabradin, selektivní inhibitor If (f = zvláštní, funny) proudu v buňkách sinoatriálního uzlíku [14]. Ten dosahuje antianginózního účinku srovnatelného s ostatními „tradičními“ antianginózními léky prostým snížením tepové frekvence léčených osob (ovšem se zachovaným sinusovým rytmem) a je v současnosti v léčbě námahové anginy pectoris alternativou betablokátorů.

### Studie BEAUTIFUL

Studie BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvALUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and lefT ventricULar dysfunction) je multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná prospektivní studie s paralelními skupinami nemocných, jejímž cílem bylo srovnání účinku ivabradinu a placeba přidaných ke standardní medikamentózní léčbě nemocných s ICHS se zhoršenou systolicou funkcí levé komory na kardiovaskulární mortalitu a další kardiovaskulární příhody [15,16]. V letech 2004–2007 takto bylo do studie zařazeno celkem 10 917 pacientů starších 55 let (nebo diabetiků starších 18 let) s prokázanou ICHS, stabilní na léčbě nejméně jeden měsíc před zařazením, s EF < 40 %, se zachovaným sinusovým rytmem a s SF odečtenou z elektrokardiogramu nejméně 60 tepů/min [17]. Nemocní byli zařazováni po dobu tří let. Počet nemocných dovolil, aby vliv léčby v placebové větvi i ve větvi ivabradinu byl hodnocen separátně pro skupinu nemocných se vstupní SF < 70 tepů/min a ≥ 70 tepů/min [19].

Demografické parametry pacientů v placebové větvi i ve větvi s ivabradinem byly srovnatelné, kromě ivabradinu užívali pacienti všechny léky, jež jsou běžně používány při ICHS [18]. Zejména je důležité, že 87 % všech nemocných užívalo některý z betablokátorů, nejčastěji metoprolol, carvedilol a bisoprolol v obvyklých dávkách, jejichž výše nebyla před zařazením do studie omezoována (tab. 1). Ivabradin byl pacientům v aktivní větvi podáván v počáteční dávce 5 mg dvakrát denně, s možností dávku zvýšit až na 7,5 mg dvakrát denně. Z řady důvodů však bylo této cílové dávky dosaženo jen u 40 % účastníků studie. Sledovanými parametry studie (primární kombinovaný parametr) byly: kardiovaskulární mortalita, hospitalizace pro akutní infarkt myokardu a hospitalizace pro novou nebo zhoršenou srdeční insuficienci. Nemocní byli do studie zařazováni po dobu tří let,



Obr. 4. Srdeční frekvence jako prediktor nutné hospitalizace pro akutní infarkt myokardu (placebová větev).

medián délky sledování byl 19 měsíců, nejdelší doba sledování byla 35 měsíců.

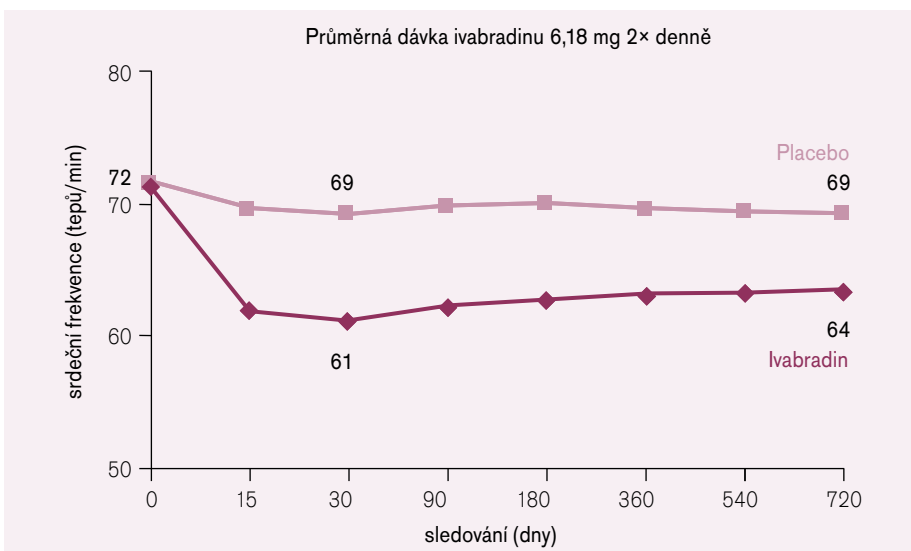
### Výsledky

#### Placebová větev

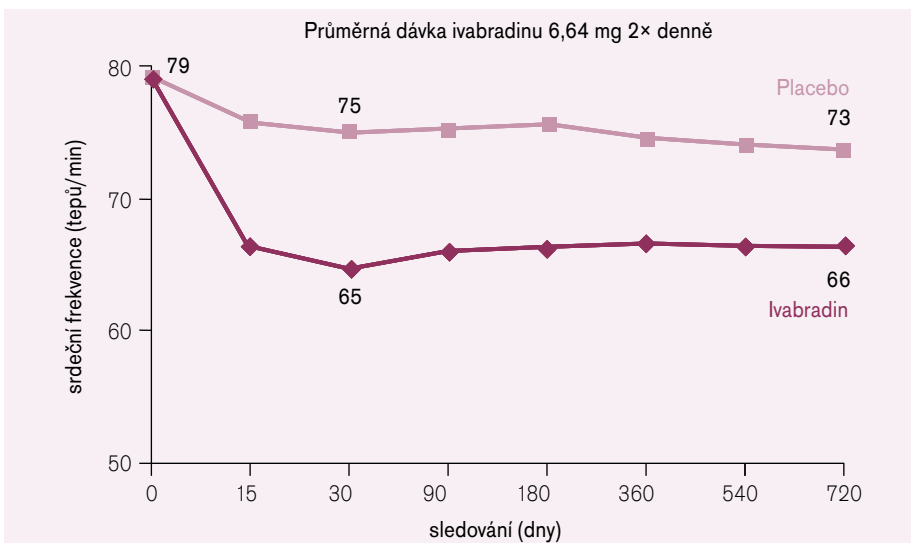
Výsledky sledování 5 438 nemocných hodnocené zvláště pro pacienty se vstupní SF < 70 tepů/min a SF ≥ 70 tepů/min poskytly prospektivní údaje o významu srdeční frekvence jako rizikového faktoru kardiovaskulárních příhod, kardiovaskulárních úmrtí, jako faktoru predikujícího potřebu hospitalizace pro srdeční insuficienci a potřebu hospitalizace pro akutní srdeční infarkt (obr. 1–4). Z obr. 1 je zřejmé, že relativní riziko všech kardiovaskulárních příhod bylo u nemocných s počáteční SF ≥ 70 tepů/min o 34 % vyšší než u osob s SF < 70 tepů/min, stejně i relativní riziko kardiovaskulárních úmrtí bylo u jedinců s vyšší SF o 34 % vyšší, potřeba hospitalizace pro srdeční insuficienci byla o 53 % vyšší a potřeba hospitalizace pro akutní srdeční infarkt byla o 46 % vyšší.

#### Účinky ivabradinu

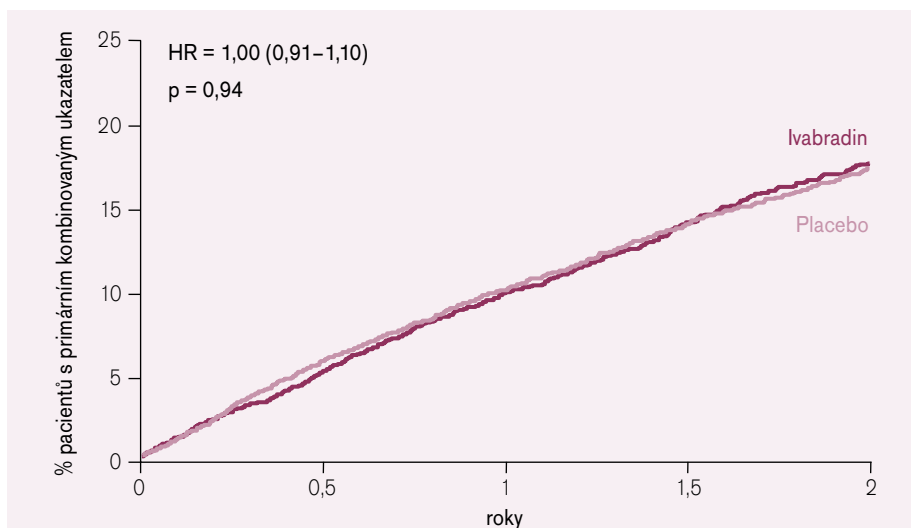
Ivabradin byl podáván v průběhu studie dvakrát denně, počáteční dávka byla 2 × 5 mg denně, cílové dávky 2 × 7,5 mg denně dosáhlo, jak už jsem uvedl, jen 40 % účastníků studie. SF po ivabradinu klesala rychle v obou podskupinách (SF < 70 tepů/min a ≥ 70 tepů/min), již při první návštěvě po 14 dnech medikace je zřetelný pokles (obr. 5–6). Z obou grafů je rovněž zřejmé, že vstupní rozdíl SF mezi placebovou skupinou a pacienty léčenými ivabradinem se v průběhu sledování ve studii poněkud zmenšoval. Tato skutečnost není obrazem slabnoucího účinku ivabradinu, ale toho, že (v souladu s protokolem studie) nemocní, kterým poklesla SF na hodnotu ≤ 50 tepů/min, byli ze studie vyřazeni. Výskyt primárního sledovaného ukazatele (endpointu) studie – kombinace kardiovaskulární mortality, hospitalizace pro akutní infarkt myokardu a hospitalizace pro novou nebo zhoršenou srdeční insuficienci – se významně nelišil v ivabradinové a placebové větvi studie, ani při separátním hodnocení v populaci jedinců s SF ≥ 70/min (obr. 7–8). Při odděleném hodnocení druhotných ukazatelů ve skupině nemocných s SF ≥ 70 tepů/min však je zřejmé, že ivabradin snížil potřebu hospitalizace pro fatální a nefatální srdeční infarkt o 36 % (obr. 9) i nutnost koronární revaskularizace o 30 % (obr. 10) a dále snížil i nutnost hospitalizace pro akutní infarkt a nestabilní anginu pectoris



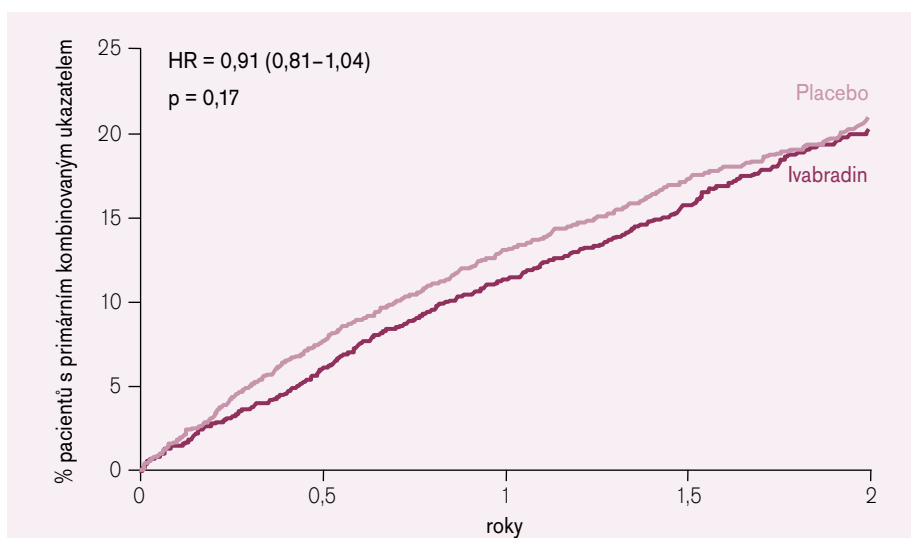
Obr. 5. Srdeční frekvence v průběhu podávání ivabradinu (celá populace studie).



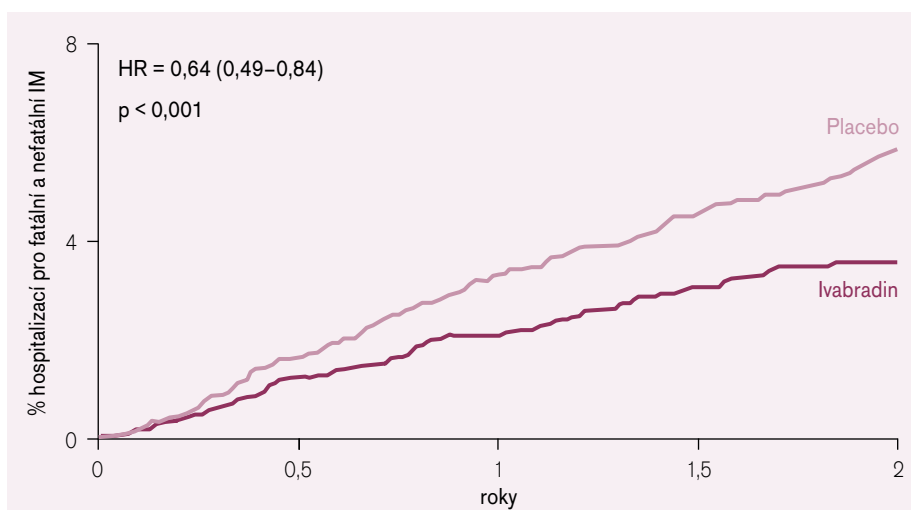
Obr. 6. Změny srdeční frekvence při podávání ivabradinu u jedinců se vstupní SF > 70/min.



Obr. 7. Vliv podávání ivabradinu na primární endpoint v celé populaci studie.



Obr. 8. Vliv podávání ivabradinu na primární endpoint v subpopulaci pacientů se vstupní SF > 70/min.



Obr. 9. Vliv podávání ivabradinu na potřebu hospitalizace pro fatální i nefatální akutní infarkt myokardu v subpopulaci nemocných se vstupní SF > 70/min.

o 22 % (P 0,023) a hospitalizace pro infarkt, nestabilní anginu pectoris a revaskularizaci o 23 % (P 0,009) [19].

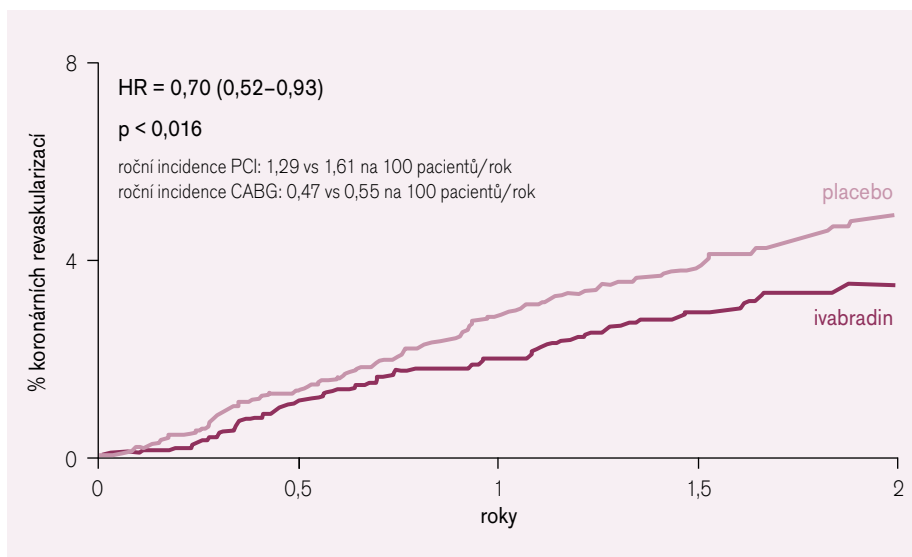
### Důvody přerušeni léčby ivabradinem

Účast ve studii byla předčasně ukončena u 2 384 jedinců, z toho u 1 526 účastníků v ivabradinové a u 856 osob v placebové větvi. Nejčastější příčinou předčasného ukončení účasti ve studii byla bradykardie u 12,8 %, i když asymptomatická u 10,2 % a jen u 2,7 % symptomatická. Zrakové potíže byly naproti tomu příčinou ukončení studie jen u 0,5 % ve skupině s ivabradinem a u 0,2 % ve skupině s placebem (tab. 2).

### Komentář

Výsledky studie BEAUTIFUL byly prezentovány na kongrese Evropské kardiologické společnosti v Mnichově v letošním roce a byly očekávány s velkým napětím. Co tedy studie BEAUTIFUL říká. Především je první prospektivní studií, která u osob s ICHS se zhoršenou systolickou funkcí levé komory potvrdila význam SF v predikci kardiovaskulárních příhod souhrnně, kardiovaskulárních úmrtí, potřeby hospitalizace pro srdeční insuficienci, pro akutní srdeční infarkt i potřeby koronární revaskularizace. V tom navazuje na starší retrospektivní studie [5] a přináší cenné poučení, že zjištění a hodnocení SF u našich nemocných je třeba věnovat velkou pozornost. Ve výskytu primárního sledovaného ukazatele, tedy kardiovaskulární mortality, hospitalizace pro akutní infarkt myokardu a hospitalizace pro novou nebo zhoršenou srdeční insuficienci nebyl nalezen rozdíl mezi nemocnými na ivabradinu a na placebo. Nabízejí se dvě myšlenky: 1. Čím si lze tuto skutečnost vysvětlit? 2. Znamená to selhání účinnosti ivabradinu? Objasnění příčin shodného výskytu prvotního sledovaného v placebové a v ivabradinové větvi studie parametru bude jistě věnována separátní publikace. Zde jen zdůraznění některých skutečností, jež mohou mít na tuto skutečnost vliv:

1. Podle protokolu studie byla účast ve studii předčasně ukončována vždy, když pacientům klesla SF na hodnotu  $\leq 50$  tepů/min. Takto byli ze studie eliminováni všichni pacienti, kteří na podávání ivabradinu a dalších léků reagovali nejvýrazněji a u nichž by ovlivnění prvotního sledovaného parametru teoreticky mohlo být nejvýraznější.
2. Dávka ivabradinu nebyla studií striktně předepsána, byla ponechána na rozhod-



Obr. 10. Vliv podávání ivabradinu na nutnost koronární revaskularizace v subpopulaci pacientů se vstupní SF > 70/min.

nutí ošetřujícího lékaře. To způsobilo, že ve studii byly nejčastěji používány nižší než optimální dávky ivabradinu. V průměru celé studie bylo dosaženo dávky ivabradinu 6,18 mg dvakrát denně, plánované plné dávky ivabradinu 7,5 mg dvakrát denně dosáhlo jen 40 % všech účastníků studie.

3. Jak již bylo uvedeno, 87 % účastníků studie, jimž bylo podáváno placebo či ivabradin, užívalo některý z betablokátorů, a to v plné obvyklé dávce. Je tedy otázkou, jak dalece se schopnost ivabradinu ovlivnit prvotní sledovaný parametr mohla na tomto pozadí účinku betablokátorů projevit. Zejména analýza této otázky jistě poskytne zajímavé informace.

## Závěr

Výsledky studie BEAUTIFUL však v žádném případě neznamenají selhání účinnosti ivabradinu. Jak je zřejmé z obr. 9 a 10, jeho účinek přinesl v podskupině pacientů se vstupní SF  $\geq 70$  tepů/min statisticky vysoce významné 36% snížení potřeby hospitalizace pro fatální a nefatální srdeční infarkt a 30% snížení potřeby koronární revaskularizace. Obě tyto skutečnosti jen potvrzují, že i za podmínek kombinace s betablokátorů přináší léčba ivabradinem nemocným významné zlepšení prognózy i zlepšení kvality života. Za neméně důležitou skutečnost považují konečně i to, že studie BEAUTIFUL prokázala, že i u nemocných s ICHS se zhoršenou funkcí levé komory lze kombinovat

léčbu ivabradinem s léčbou betablokátorů a že je tato kombinace pro nemocného bezpečná.

## Literatura

- Hradec J. Jak léčit hypertoniky s vyšší srdeční frekvencí? In: Arteriální hypertenze. Praha: Galén 2007: 115–123.
- Benetos A, Rudnichi A, Thomas F et al. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. Hypertension 1999; 33: 44–52.
- Seccareccia F, Pannozzo F, Dima F et al. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS project. Am J Public Health 2001; 91: 1258–1263.
- Benetos A, Thomas F, Bean K et al. Resting heart rate in older people: a predictor of survival to age 85. J Am Geriatr Soc 2003; 51: 284–285.
- Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J 2005; 26: 967–974.
- 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: 1327–1334.
- Jespersen CM, Fischer HJ. The Danish Verapamil Infarction Trial II. Am J Cardiol 1990; 66: 779–785.
- Freemantle N, Cleland J, Young P et al. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999; 318: 1730–1737.
- Task Force Members, López-Sendó J, Swedberg K, McMurray J et al. Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. Eur Heart J 2004; 25: 1341–1362.

10. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: summary article. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1116–1143.

11. Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). Eur Heart J 2005; 26: 1115–1140.

12. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. 2006 update. Circulation 2006; 113: 2363–2372.

13. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. Am J Cardiol 1986; 57: 43F–49F.

14. Rosen MR, Camm AJ, Steg PG et al. If inhibition: a new strategy to improve the management of coronary patients. Eur Heart J Suppl 2006; 8: D3–D15.

15. Fox K, Ferrari R, Tendera M et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morbidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL) Study. Am Heart J 2006; 152: 860–866.

16. BEAUTIFUL Study Group. The BEAUTIFUL Study: Randomized Trial of Ivabradine in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Left Ventricular Systolic Dysfunction – Baseline Characteristics of the Study Population. Cardiology 2008; 110: 271–282.

17. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 807–816.

18. Hradec J, Sachová M. Jak se v ČR mění klinický obraz a léčba stabilní anginy pectoris. CorVasa 2007; 49: 293–302.

19. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. Lancet 2008; 372: 817–821.

Doručeno do redakce 23. 10. 2008  
Přijato k tisknutí po recenzi 12. 11. 2008

prof. MUDr. František Kölbl, DrSc.  
Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha  
frantisek.koelbel@lfmotol.cuni.cz