

Optimalizace farmakoterapie pacienta s chronickým srdečním selháním – efekt ivabradinu

doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA

Ambulance srdečního selhání, Nemocnice Na Homolce, Praha

Cílem léčby nemocných s chronickým systolickým srdečním selháním je snížit riziko úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání a zajistit dostatečnou kvalitu života. Hlavním pilířem farmakoterapie jsou betablokátory. Zvýšená tepová frekvence přetrvává u řady pacientů i po dosažení maximální tolerované dávky betablokátoru. Kazuistika ukazuje, že optimalizace farmakoterapie přidáním ivabradinu k betablokátoru může kromě poklesu tepové frekvence dále zvýšit toleranci zátěže a mít i další antiremodelační účinek hodnocený poklesem koncentrace NT-proBNP.

Klíčová slova: chronické srdeční selhání, farmakoterapie, optimalizace, ivabradin.

Optimizing of heart failure pharmacotherapy – role of ivabradin

The aim of the chronic heart failure therapy is to reduce risk of death and risk of heart failure hospitalization without affecting quality of life. Beta-blockers are considered to be cornerstones of medical therapy. In many patients, increased heart rate persists despite the maximal tolerated beta-blocker dose. A case study shows, that optimizing of heart failure pharmacotherapy with ivabradin added to beta-blocker might decrease heart rate and increase tolerability to load, together with antiremodelling effect as assessed by the drop of NT-proBNP level.

Key words: chronic heart failure, pharmacotherapy, optimization, ivabradin.

Interní Med. 2015; 17(3): 147–149

Úvod

Epidemiologické a observační studie prokázaly, že zvýšená klidová tepová frekvence je rizikovým faktorem úmrtí a kardiovaskulárních příhod. Zvýšená tepová frekvence u pacientů s chronickým srdečním selháním (CHSS) zvyšuje riziko úmrtí a hospitalizace. Snížení tepové frekvence je spojeno se zlepšením prognózy. U řady pacientů s CHSS přetrvává zvýšení tepové frekvence navzdory optimalizované terapii betablokátory (1–3).

Ivabradin je selektivní inhibitor I_f kanálu v sinuovém uzlu, tím zpomaluje srdeční frekvenci. Ivabradin je indikován u nemocných s kompenzovaným srdečním selháním a sinusovým rytmem, kteří při optimalizované farmakoterapii zahrnující inhibitory ACE, resp. antagonisty AT1 receptoru angiotenzinu, antagonisty receptorů aldosteronu a maximální tolerovanou dávkou beta-blokátoru mají klidovou srdeční frekvenci $\geq 75/\text{min.}$ (4).

Poznatky o příznivém efektu ivabradinu u pacientů s CHSS jsou založeny na výsledcích studie SHIFT. Studie SHIFT byla randomizovaná placebo kontrolovaná studie, která prokázala pozitivní vliv ivabradinu na přežívání a morbiditu pacientů s CHSS a systolickou dysfunkcí levé komory a tepovou frekvencí $\geq 70/\text{min}$ při sinuovém rytmu. Léčba ivabradinem byla ve studii SHIFT a dalších klinických studiích dobře tolerována. Důkazy pro zlepšení kvality života při léčbě

Obrázek 1. Tepová frekvence 83/min., při denní dávce carvedilolu 25 mg



ivabradinem a antiremodelačního efektu ivabradinu vycházejí ze studií studie SHIFT (5–7).

Kazuistika

Pacient A. K., narozen v roce 1954, byl v roce 2011 hospitalizován pro nově vzniklé srdeční selhání s těžkou systolickou dysfunkcí levé komory s ejekční frakcí 25 %. Vzniku onemocnění předcházelo virové onemocnění. V Nemocnici Na Bulovce byla u nemocného provedena selektivní koronarografie a ventrikulografie s normálním nálezem na věnčitých tepnách a s průkazem těžké dysfunkce levé komory. Tento náález byl potvrzen transtorakální

echokardiografií. Byla zahájena farmakoterapie srdečního selhání zahrnující betablokátor carvedilol, inhibitor ACE ramipril, furosemid a spironolakton. Byla stanovena diagnóza dilatační kardiomyopatie zřejmě po myokarditidě a pacient byl v roce 2014 referován na naše pracoviště do Ambulance srdečního selhání k dispenzarizaci s rozvahou indikace přístrojové léčby a případně konzultace nemocného do transplantačního centra.

Při vstupním vyšetření byla stanovena ejekční frakce levé komory (EF LK) na 19 %. Po optimalizaci farmakoterapie došlo u nemocného k významnému klinickému zlepše-

Obrázek 2. Kontrolní seznam při propuštění a následných kontrolách**Kontrolní seznam při propuštění a následných kontrolách**

Jméno pacienta: <u>A.K. 769 94 94</u>		Pohlaví: ☒ Muž ☐ Žena	Věk: <u>60</u>
KONTROLA PŘED PROPUŠTĚNÍM Nemocniční lékař: Datum při propuštění: <u>3 0 1 0 7 1 2 0 1 4</u>		KONTROLA Č. 1 ČASNĚ PO PROPUŠTĚNÍ Lékař/zdrav. sestra: Datum kontroly: <u>1 7 1 0 8 1 2 0 1 4</u>	KONTROLA Č. 2 ČASNĚ PO PROPUŠTĚNÍ Lékař/zdrav. sestra: Datum kontroly: <u>2 7 1 0 7 1 2 0 1 5</u>
KLINICKÉ VYŠETŘENÍ			
Hmotnost	<u>89 kg</u>	<u>87 kg</u>	<u>84 kg</u>
Klíčová srdeční frekvence	<u>72</u> tepy/min Rytmus: ☒ sinusový ☐ atrální fibrilace ☐ nevedeno	<u>83</u> tepy/min Rytmus: ☒ sinusový ☐ atrální fibrilace ☐ nevedeno	<u>61</u> tepy/min Rytmus: ☒ sinusový ☐ atrální fibrilace ☐ nevedeno
Krevní tlak	Systolický/diastolický: <u>133/86</u> mm Hg	Systolický/diastolický: <u>134/96</u> mm Hg	Systolický/diastolický: <u>118/81</u> mm Hg
Symptomy objemového přetížení	☒ Příznaky kongesce: plicní chrůpky, zvýšená náplň krčních žil, hepatomegalie, periferní otoky ☒ Dyspnoe ☐ Ortopnoe	☒ Příznaky kongesce: plicní chrůpky, zvýšená náplň krčních žil, hepatomegalie, periferní otoky ☒ Dyspnoe ☐ Ortopnoe	☒ Příznaky kongesce: plicní chrůpky, zvýšená náplň krčních žil, hepatomegalie, periferní otoky ☒ Dyspnoe ☐ Ortopnoe
Třída NYHA	Třída I ☐ Třída II ☐ ☒ Třída III ☐ Třída IV ☐	Třída I ☐ Třída II ☒ ☐ Třída III ☐ Třída IV ☐	Třída I ☐ Třída II ☒ ☐ Třída III ☐ Třída IV ☐
Jiná vyšetření	EF <u>17 %</u> Sérový kreatinin <u>89</u> mmol/l Draslík <u>4,1</u> mmol/l	EF <u>26 %</u> Sérový kreatinin <u>44</u> mmol/l Draslík <u>3,8</u> mmol/l	EF <u>30 %</u> Sérový kreatinin <u>89</u> mmol/l Draslík <u>3,9</u> mmol/l
EDUKACE PACIENTA			
Nefarmakologická intervence	☒ Dieta ☒ Fyzická aktivita ☒ Kontrola hmotnosti ☒ Detekce symptomů	☒ Dieta ☒ Fyzická aktivita ☒ Kontrola hmotnosti ☒ Detekce symptomů	☒ Dieta ☒ Fyzická aktivita ☒ Kontrola hmotnosti ☒ Detekce symptomů
OPTIMALIZACE LÉČBY			
Inhibitory ACE nebo sartany	☒ Předepsány ☐ Nepředepsány (KI nebo intolerance) ☐ Nepředepsány (odmítnutí pacientem)	☒ Předepsány ☐ Nepředepsány (KI nebo intolerance) ☐ Nepředepsány (odmítnutí pacientem)	☒ Předepsány ☐ Nepředepsány (KI nebo intolerance) ☐ Nepředepsány (odmítnutí pacientem)
Beta-blokátory	☒ Předepsány ☐ Nepředepsány (KI nebo intolerance) ☐ Nepředepsány (odmítnutí pacientem)	☒ Předepsány ☐ Nepředepsány (KI nebo intolerance) ☐ Nepředepsány (odmítnutí pacientem)	☒ Předepsány ☐ Nepředepsány (KI nebo intolerance) ☐ Nepředepsány (odmítnutí pacientem)
Blockátory mineralokortikoidních receptorů	☒ Předepsány ☐ Nepředepsány (KI nebo intolerance) ☐ Nepředepsány (není uvedeno) ☐ Nepředepsány (odmítnutí pacientem)	☒ Předepsány ☐ Nepředepsány (KI nebo intolerance) ☐ Nepředepsány (není uvedeno) ☐ Nepředepsány (odmítnutí pacientem)	☒ Předepsány ☐ Nepředepsány (KI nebo intolerance) ☐ Nepředepsány (není uvedeno) ☐ Nepředepsány (odmítnutí pacientem)
Ivabradin	☒ Předepsány ☐ Nepředepsány (KI nebo intolerance) ☐ Nepředepsány (není uvedeno) ☐ Nepředepsány (odmítnutí pacientem)	☒ Předepsány ☐ Nepředepsány (KI nebo intolerance) ☐ Nepředepsány (není uvedeno) ☐ Nepředepsány (odmítnutí pacientem)	☒ Předepsány ☐ Nepředepsány (KI nebo intolerance) ☐ Nepředepsány (není uvedeno) ☐ Nepředepsány (odmítnutí pacientem)
DATUM NÁSLEDUJÍCÍ KONTROLY			
Datum následující kontroly: <u>7 8 1 0 8 1 2 0 1 4</u>		Datum následující kontroly: <u>1 7 1 0 7 1 2 0 1 4</u>	
		Datum následující kontroly: <u>2 7 1 0 7 1 2 0 1 5</u>	

Obrázek 3. Tepová frekvence po titraci ivabradinu do dávky 7,5 mg dvakrát denně

ní, pacient začal tolerovat zátěž běžné denní činnosti, funkčně bylo zhodnoceno zlepšení z funkční třídy NYHA III na funkční třídu NYHA II. U pacienta jsme doplnili magnetickou rezonanci srdce s potvrzením přetrvávajícího (3 roky) nálezu těžké dysfunkce a dilatace levé komory srdeční s EF LK 26 %, patrně na podkladě dilatační kardiomyopatie, bez průkazu pozdního enhancementu ve stěně srdečních komor, který by svědčil pro prodělanou myokarditidu.

Při titraci dávky betablokátoru karvedilolu byl pokus o zvýšení dávky z dvakrát 12,5 mg spojen se symptomatickou hypotenzí (při nezměněné dávce ramiprilu 5 mg denně).

Provedli jsme zátěžové testy včetně spiroergometrie s prognosticky příznivým výsledkem.

U pacienta jsme indikovali implantaci automatického defibrilátoru v primární prevenci náhlé srdeční smrti. Tepová frekvence v klidu byla u pacienta 83/min. (obrázek 1).

S využitím kontrolního seznamu (Set pro optimalizaci léčby srdečního selhání) (obrázek 2) jsme po propuštění pacienta zahájili terapii a titraci dávky ivabradinu z úvodní dávky dvakrát 5 mg do cílové dávky dvakrát 7,5 mg. Při kontrole po šesti měsících léčby byla klidová tepová frekvence 61/min. (obrázek 3), EF LK se zvýšila na 30 %, při kontrolních zátěžových testech bylo zjištěno zlepšení tolerance zátěže (šestiminutový test chůze + 10,5 %) a při laboratorním vyšetření pokles koncentrace NT-proBNP o 50 % (tabulka 1).

Diskuze

Přidání ivabradinu k léčbě CHSS má význam i u méně symptomatického pacienta (NYHA II), zpomalení tepové frekvence díky ivabradinu při maximální tolerované dávce betablokátoru vedlo v našem případě k poklesu koncentrace NT-proBNP a ke zvýšení maximální spotřeby kyslíku při spiroergometrii a prodloužení vzdálenosti při šestiminutovém testu chůze. Tato kazuistika potvrzuje výsledky prací, které testovaly efekt ivabradinu na tolerance zátěže u pacientů s CHSS. Některé práce ukázaly, že terapie jak ivabradinem u pacientů, kteří léčbu BB netolerovali, tak kombinační léčba ivabradinu s betablokátozem, je u pacientů s CHSS a optimalizovanou dávkou ACEI dobře tolerována a je spojena se zlepšením tolerance zátěže a kvality života (8).

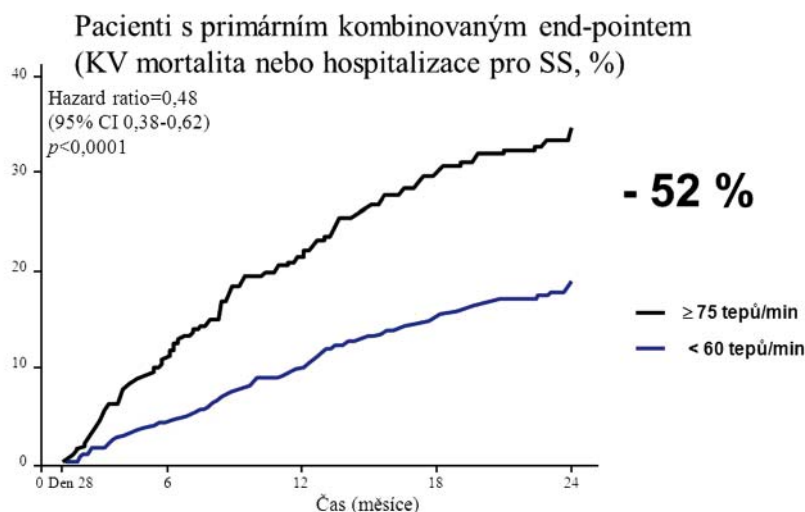
Mají tyto příznivé změny: zvýšení tolerance zátěže a pokles NT-proBNP dopad na zlepšení prognózy našich nemocných?

Odpověď hledíme v subanalýze studie SHIFT. Ve studii SHIFT byl prokázán největší do-

Tabulka 1. Optimalizace farmakoterapie CHSS – efekt ivabradinu

	Před podáním ivabradinu	Po terapii ivabradinem (6 měsíců)
Tepová frekvence (EKG)	83 bpm	61 bpm
NT-proBNP pmol/l (ng/l)	53 (448)	25 (211)
*6MWT (m)	380	420
**VO ₂ max. ml/kg/min	17,9	21,3

*6MWT – šestiminutový test chůze – vzdálenost v metrech

VO₂ max. – maximální spotřeba kyslíku při spiroergometriiObrázek 4.** Účinnost ivabradinu v závislosti na dosažené tepové frekvenci za 28 dníAdaptováno podle Böhm M. et al. *Clin Res Cardiol.* 2012; 102:1-12

pad ivabradinu na snížení mortality a morbidit u nemocných se vstupní tepovou frekvencí $\geq 75/\text{min}$. a těsný vztah mezi dosaženou tepovou frekvencí a prognózou (9) (obrázek 4).

Na základě těchto poznatků je schválena terapie ivabradinem pro pacienty s tepovou frekvencí $\geq 75/\text{min}$. v klidu (4).

Příznivý dopad snížení koncentrace NT-proBNP, respektive BNP, při optimální farmakoterapii na prognózu nemocných s CHSS, byl již prokázán (10).

Závěr

Naše sdělení ukazuje, že optimalizací farmakoterapie srdečního selhání s přidáním ivabradinu lze v indikovaných případech dosáhnout objektivního zlepšení klinických parametrů i u pacientů s dlouhodobým trváním chronického srdečního selhání.

Literatura

1. Diaz A, Bourassa MG, 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: 967–974.

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

3. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers *Am J Cardiol* 2008; 101: 865–869.

4. Špinar J, Vítovec J, Hradec J, Málek I, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání České kardiologické společnosti 2011. *Vnitř Lék* 2012; 58(Suppl1): 1S4–1S40.

5. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 875–885.

6. Ekman I, Chassany O, Komajda M et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J* 2011; DOI: 10.1093/eurheartj/ehr343.

7. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: Results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J* 2011; DOI: 10.1093/eurheartj/ehr311.

8. Volterrani M, Cice G, Caminiti G, et al. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial) *Int J Cardiol* 2011; 151(2): 218–224.

9. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 886–894.

10. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. High Levels of Plasma Brain Natriuretic Peptide and Interleukin-6 After Optimized Treatment for Heart Failure Are Independent Risk Factors for Morbidity and Mortality in Patients With Congestive Heart Failure *JACC* 2000; 36(5): 1587–1593.

Článek přijat redakcí: 10. 4. 2015
Článek přijat k publikaci: 20. 4. 2015

doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA

Kardiologické centrum Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
filip.malek@homolka.cz