
Redukcia srdcovej frekvencie ivabradínom – prínos pre manažment stabilnej angíny pectoris a chronického srdcového zlyhávania

¹JOZEF GONSORČÍK, ²DANIEL PELLA
Košice, Slovenská republika

GONSORČÍK J, PELLA D. Redukcia srdcovej frekvencie ivabradínom – prínos pre manažment stabilnej angíny pectoris a chronického srdcového zlyhávania. *Cardiol* 2008;17(3):122–129

Určujúcimi faktormi spotreby kyslíka v myokarde sú preload, afterload, kontraktilita myokardu a srdcová frekvencia. Pravdepodobne práve srdcová frekvencia je najdôležitejším z nich a predpokladá sa, že jej zníženie by mohlo byť prospešné v manažmente mnohých foriem ischemickej choroby srdca, vrátane chronickej stabilnej angíny pectoris, akútnych koronárnych syndrómov a srdcového zlyhávania. Okrem toho, pokles srdcovej frekvencie, pozorovaný u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo srdcovým zlyháváním pri použití betablokátorov alebo niektorých blokátorov kalciového kanála, sa v značnej časti prísudzoval ich účinku na zníženie srdcovej frekvencie. Spomalenie srdcovej frekvencie sa už viac desaťročí akceptuje ako primárny cieľ pri prevencii a liečbe stabilnej angíny pectoris. Ivabradín je členom novej skupiny liekov, ktoré selektívne znižujú srdcovú frekvenciu a účinkujú špecificky v sinoatriálnom uzle. Výsledky niekoľkých experimentálnych a humánnych randomizovaných, dvojito slepých kontrolovaných štúdií potvrdili účinnosť a bezpečnosť ivabradínu u pacientov s chronickou stabilnou angínou pectoris. V súčasnosti sa ivabradín testuje v klinických štúdiách so zreteľom na jeho vplyv na mortalitu u pacientov s ischemickou chorobou srdca a zhoršenou funkciou ľavej srdcovej komory.

Kľúčové slová: srdcová frekvencia – stabilná angína pectoris – chronické srdcové zlyhávanie – ivabradín

GONSORČIK J, PELLA D. Heart rate reduction by ivabradine – benefit for angina pectoris and chronic heart failure management. *Cardiol* 2008;17(3):122–129

The major determinants of myocardial oxygen consumption include preload, afterload, myocardial contractility, and heart rate. Arguably heart rate is the most important determinant and its reduction would be predicted to be beneficial in the management of many forms of ischemic heart disease, including chronic stable angina, acute coronary syndromes, and heart failure. Furthermore, the reduction in mortality in patients with coronary artery disease or heart failure observed with therapy using beta-adrenergic blockers, or some calcium channel blockers has been attributed, in large part, to the heart rate-lowering actions of these agents. Heart rate slowing has been accepted for decades as a primary approach to prevention and treatment of stable angina pectoris. Ivabradine is a member of a new class of selective heart rate-lowering agents that act specifically on the sinoatrial node. Results of several experimental and human randomized double-blind controlled studies confirmed the efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic stable angina pectoris. Ivabradine is currently being tested in clinical studies for its effect on survival in patients with coronary artery disease and impaired left ventricular function.

Key words: Heart rate – Stable angina pectoris – Chronic heart failure – Ivabradine

Určujúcimi faktormi spotreby kyslíka v myokarde sú preload, afterload, kontraktilita myokardu a srdcová frekvencia (SF). Pravdepodobne práve SF je najdôležitejším z nich a predpokladá sa, že jej zníženie by mohlo byť prospešné v manažmente mnohých foriem ischemickej choroby srdca, vrátane chronickej stabilnej angíny pectoris, akútnych koronárnych syndrómov a srdcového zlyhávania. V zdravom srdci sa zvýšenie spotreby kyslíka v myokarde spája so zvýšením koronárneho prietoku, pretože takmer všetok kyslík je extrahovaný srdcovým svalom aj za pokojových podmienok. Existuje lineárny vzťah medzi koronárnym prietokom a srdcovou frekvenciou. Čím je nižšia SF,

tým je dĺžka trvania diastoly vyššia a tým je aj lepšia koronárna perfúzia. Zmeny preloadu a afterloadu všeobecne nemajú taký zásadný vplyv na koronárny prietok ako SF, ktorá sa stáva potenciálne najdôležitejším faktorom určujúcim spotrebu kyslíka v myokarde. Väčšina ischemických epizód u pacientov s koronárnou chorobou srdca sa spúšťa zvýšením srdcovej frekvencie, ktoré indukuje nepomer medzi dodávkou a požiadavkou kyslíka, jednak zvyšovaním jeho spotreby, ale aj skrátením diastolického perfúzneho času (1).

Výhody spojené so znížením srdcovej frekvencie

Jestvuje niekoľko potenciálnych výhod, ktoré vyplývajú z izolovaného zníženia SF. Dôkazy zo živočíšnej ríše hovoria, že SF determinuje dĺžku života. Napríklad obrovské korytnačky, ktoré žijú na Galapágoch, majú SF asi šesť

Zo ¹IV. internej kliniky Lekárskej fakulty UPJŠ, FN L. Pasteura v Košiciach a ²Centra preventívnej a športovej medicíny Kliniky preventívnej medicíny a telovýchovného lekárstva Lekárskej fakulty UPJŠ, FN L. Pasteura v Košiciach, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 28. marca 2008; prijaté dňa 14. mája 2008

Adresa pre korešpondenciu: prof. MUDr. Daniel Pella, PhD., Centrum preventívnej a športovej medicíny, Klinika preventívnej medicíny a telovýchovného lekárstva FNLP a LF UPJŠ, Trieda SNP 1, 041 90 Košice, e-mail: pellad@lf.upjs.sk

úderov za minútu, ich priemerná dĺžka života je 177 rokov a tak možno vypočítať, že celkový počet úderov srdca počas života je $5,6 \times 10^8$, čo je číslo veľmi blízke napríklad celkovému počtu úderov srdca za život u potkana ($6,3 \times 10^8$). Pritom počet úderov srdca za minútu je u potkana asi 240 a očakávaná dĺžka života asi päť rokov (2). Prispôbením SF reaguje ľudské telo na výšku telesnej teploty a energetickej požiadavky organizmu. Srdce je schopné vysielat „odkazy“ väčšine buniek a orgánov pomocou cirkulačného systému a endotelu. „Jazykom“, pomocou ktorého sa to uskutočňuje, je práve srdcová frekvencia cestou ovplyvnenia tzv. shear stresu (3). Endotel reaguje na zvýšený shear stress zvýšením produkcie oxidu dusnatého a ďalších vazodilatačne pôsobiacich látok, čím reguluje stupeň vazodilatácie, množstvo krvi a kyslíka dostupného pre periférne svalové bunky. Metabolizmus ľudského tela veľmi závisí od stupňa fyzickej aktivity a tu je opäť určujúcim faktorom práve SF (4).

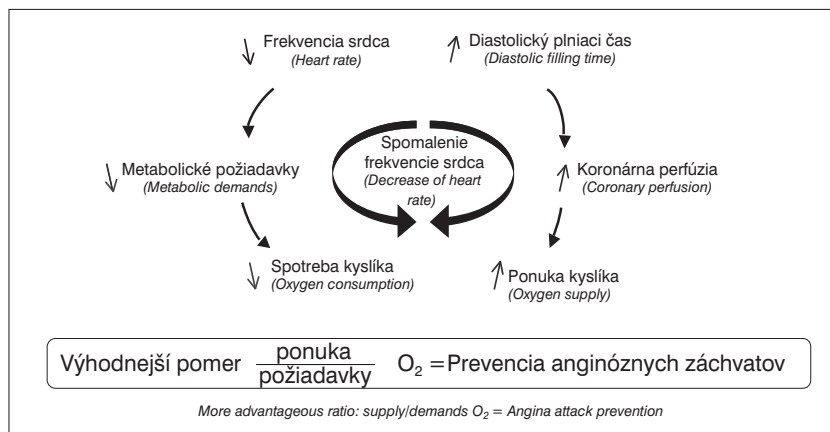
SF zásadným spôsobom ovplyvňuje spotrebu energie v myokarde. Primárnym zdrojom energie v ľudskom srdci je adenosíntrifosfát (ATP), ktoré ho využíva na elektrickú excitáciu, kontrakciu, relaxáciu a zotavenie membrán navodením pokojových elektrochemických gradientov. Srdce syntetizuje ATP v mitochondriách z množstva aeróbných substrátov. ATP sa za pokojových podmienok tiež tvorí cestou beta-oxidácie a katabolizmu uhľohydrátov. Srdce človeka udrie za deň v priemere 100 800-krát, to je spolu $36,8 \times 10^6$ za jeden rok a pri očakávanej dĺžke života 80 rokov je to spolu 29×10^8 úderov za život. Každý srdcový úder znamená spotrebu asi 300 mg ATP, v prepočte na jeden deň je to asi 30 kg ATP a na život až 880 000 kg. Spomalením SF o 10 úderov za minútu srdce ušetrí asi 5 kg ATP za deň, čo napokon môže viesť i k predĺženiu ľudského života, tak ako to jednoznačne dokumentuje živočíšna ríša (2). Zúžená koronárna artéria sa často za ischemických podmienok spája s kolaterálami, s intaktnými alebo menej stenotizovanými artériami, čo vedie k typickej redistribúcii koronárneho prietoku s možným steal fenoménom. Každé zvýšenie SF môže mať škodlivý vplyv zhoršením diastolickej perfúzie, zvyšovaním „kradnutia“ z ischemickej zóny a zhoršením prietoku v oblasti ischemickej obštrukcie, čo napokon vedie k zhoršeniu koronárneho prietoku. Pokles SF je z tohto pohľadu veľmi užitočný.

Ischemická choroba srdca, stabilná angína pectoris a zvýšená srdcová frekvencia

Najlepšie preskúmanou oblasťou vzťahu zvýšenej SF a mortality je koronárna choroba srdca so všetkými jej formami (5 – 7). Všeobecne vzťah zvýšenej SF k rozvoju ko-

ronárnej aterosklerózy je známy už z animálnych experimentov. Beere a spol. (8) posúdili veľkosti aterosklerotických lézií a maximálne stenózy na koronárnych artériách v dvoch skupinách opíc. Obidve skupiny opíc podstúpili operačný výkon – v jednej skupine sa však realizovala ablácia sinoatriálneho uzla, druhá skupina bola „len operovaná“, bez ablácie. Obidve skupiny boli zhodne kŕmené aterogénnou diétou. Závažnosť aterosklerotických lézií bola podstatne nižšia v skupine opíc s nižšou SF, čiže v skupine, kde sa realizovala ablácia sinoatriálneho uzla. Rovnako u ľudí sa našla pozitívna korelácia vzťahu zvýšenej SF a rozvoja aterosklerotických lézií. V skupine jedincov, ktorí prežili infarkt myokardu (IM), boli koronárne lézie signifikantne menšie u tých, ktorí mali nižšiu SF oproti tým, ktorí mali vysokú SF (9). Akceleráciu aterosklerózy vo vzťahu k zvýšenej SF možno vysvetliť tak mechanickými, ako aj metabolickými faktormi. Zvýšené napätie cievnej steny vedie k endoteliálnemu poškodeniu a endotelovej dysfunkcii so zvýšenou permeabilitou cievnej steny a ľahším prienikom lipidov do intimy. Zvýšená SF zrejme takisto poukazuje na zvýšenú aktivitu sympatikového nervového systému, ktorá vedie k zvýšeniu krvného tlaku a prehĺbeniu metabolických abnormalít (10).

Najčastejším symptómom ischemickej choroby srdca (ICHS) je stabilná angína pectoris (SAP), zväčša námahou indukovaný dyskomfort, ktorý značným spôsobom limituje kvalitu života a pracovnú schopnosť postihnutých jedincov. Vyskytuje sa častejšie u mužov ako u žien. Jej prevalencia narastá s vekom u oboch pohlaví a varíruje od 2 – 5 % u mužov vo veku 45 – 54 rokov, do 11 – 20 % u mužov vo veku 65 – 74 rokov. U žien rovnakých vekových skupín je výskyt 0,5 – 1 %, respektíve 10 – 14 %. Nad 75 rokov je u oboch pohlaví výskyt SAP rovnaký (11). Predpokladá sa, že v krajinách s vysokou incidenciou ICHS sa celkový počet postihnutých pohybuje medzi 30 000 – 40 000 na jeden milión obyvateľov (12). Mortalita týchto pacientov sa odhaduje na 2 – 3 % ročne (13). Zavedenie chirurgických a perkutánnych koronárnych revaskularizácií dramaticky zmenilo liečbu a vyhliadky týchto pacientov nielen čo sa týka ústupu symptómov (najmä u pacientov s trojcievnym postihnutím, respektíve s postihnutím kmeňa ľavej koronárnej artérie), ale aj ich prognózy. Efektívna úprava koronárneho prietoku prostredníctvom týchto intervencií však neznamená vylúčenie následnej farmakologickej liečby, ktorá je naďalej potrebná vzhľadom na prevenciu ďalších koronárnych príhod a často i liečbu reziduálnej alebo rekurentnej ischemie myokardu. Okrem toho nie všetci pacienti vyžadujú (respektíve nie sú indikovaní) revaskularizačnú liečbu, a tak farmakologická liečba zostáva pre nich naďalej líniou prvej voľby.



Obrázok 1 Mechanizmus vzniku angíny pectoris
Figure 1 Mechanism of angina pectoris onset

Angína pectoris (AP) je výsledkom ischémie myokardu, relatívneho nepomeru dodávky a potreby kyslíka v srdcovom svale. Čím je SF vyššia, tým kratší je diastolický plniaci čas, tým je horšia koronárna perfúzia, znižuje sa ponuka kyslíka myokardiálnemu tkanivu. Zároveň vysoká SF vedie k zvýšeným metabolickým požiadavkám myokardu, a to vedie k zvýšenej spotrebe kyslíka. Celá táto patofyziologická sústava dejov vedie k vzniku ischémie myokardu, ktorá sa prejaví AP (**obrázok 1**).

Keďže SF určuje spotrebu kyslíka v myokarde, jej ovplyvnenie je súčasťou terapeutických stratégií pri liečbe a prevencii SAP. Klinické a epidemiologické observačné štúdie ukázali, že väčšina pacientov so SAP napriek aplikovanej liečbe nie je kompletne zbavená ťažkosťou, takmer dve tretiny pacientov majú minimálne dve epizódy anginózných záchvatov za týždeň i pri užívaní viacerých liečiv súčasne (14). Preto zavedenie nových bradykardizujúcich liekov by mohlo byť účinnou stratégiou v terapii takýchto pacientov.

Rovnako výsledky štúdie CASS (Coronary Artery Surgery Study) podporujú tieto tvrdenia (15). Cieľom tejto štúdie bolo stanoviť prognostickú hodnotu SF u pacientov so stabilizovanou ISCH. Posudzoval sa vzťah medzi východiskovou SF v pokoji a kardiovaskulárnou mortalitou/morbiditou, a to po korekcii vzhľadom na prítomnosť rizikových faktorov. Počas priemerného takmer 15-ročného obdobia sledovania autori vyšetrili 24 913 pacientov so suspektnou alebo potvrdenou ICHS. So zvyšujúcou sa SF štatisticky vysoko významne stúpala mortalita zo všetkých príčin, ako aj počet rehospitalizácií z kardiovaskulárných príčin ($p < 0,0001$). Pacienti, ktorí patrili do najvyššieho kvintilu SF, mali signifikantne vyššie rizi-

ko mortality zo všetkých príčin (pomer rizík HR-hazard ratio: 1,32, interval spoľahlivosti CI 1,19 – 1,47), ale aj kardiovaskulárnej mortality (HR 1,31; CI: 1,15 – 1,48) ako pacienti zo spodného kvantilu SF. Vysoká SF predstavovala tiež nezávislý prediktor času do rehospitalizácie. Silná prediktívna hodnota SF sa zistila po korekcii na niekoľko iných rizikových faktorov, vrátane arteriálnej hypertenzie, diabetu, fajčenia, počtu postihnutých koronárnych artérií, ale aj funkcie ľavej komory, čo nepochybne výrazne zvyšuje klinický vplyv výsledkov tejto štúdie. Lepšia prognóza pacientov s nízkou SF nezávisela od použitia betablokátorov, pretože prediktívna hodnota SF sa zistila aj u pacientov, ktorí neužívali betablokátory. Ďalším dôležitým zistením tejto štúdie bolo, že prediktívna hodnota SF pre mortalitu bola približne ekvivalentná u oboch pohlaví. V niektorých štúdiách sa totiž zistilo, že rozdiel vo vzťahu medzi SF a mortalitou závisí od pohlavia. Ukázalo sa v nich, že vysoká SF bola slabým prediktorom smrti v dôsledku ICHS osobitne u žien. Štúdia CASS dokázala, že tachykardia môže byť škodlivá aj u žien a že aj ženy môžu mať prospech z farmakologického zníženia SF.

Etiopatogenéza chronického srdcového zlyhávania a srdcová frekvencia

V ostatných dvoch desaťročiach sa v etiopatogenéze chronického srdcového zlyhávania (CHSZ) významne a oprávnené zdôrazňovala úloha neuroendokrinných a imunologických mechanizmov. Kardiocirkulačné a kardiorenálne vzťahy (pôvodne modely) však stále platia (16). Kardiovaskulárna hemodynamika závisí od vývr-

hového objemu a vaskulárnej rezistencie a je modifikovaná SF. Sínusová tachykardia alebo tachyfibrilácia prediení je častým klinickým prejavom/komplikáciou u pacientov so srdcovým zlyhávaním (SZ). Zvýšená SF je dôsledkom chronickej aktivácie sympatika a permanentnej vágovej dysfunkcie. Pri ICHS subendokardiálna ischémia môže byť pri nižšej (pod 50/min) i vyššej SF (nad 80/min) Tachykardia navyše akceleruje aterosklerózu a môže zvyšovať riziko ruptúry koronárnych plakov. Zvýšená SF je nezávislým prediktorom hospitalizačnej a dlhodobej mortality po IM bez SZ alebo u chorých s miernou/stredne zníženou dysfunkciou ľavej komory (17 – 19).

Moderný manažment angíny pectoris

Cieľom liečby SAP je minimalizovať alebo úplne odstrániť nielen nepríjemnú symptomatológiu pacienta, ale aj jeho kardiovaskulárne riziko vzhľadom na zabránenie vzniku akútneho koronárneho syndrómu a mortality s nimi spojenej.

Spomedzi modifikovateľných rizikových faktorov aterosklerózy je potrebné v súvislosti s manažmentom SAP zdôrazniť predovšetkým fajčenie (nielen známa úloha v aterogenéze, ale i vazospastický potenciál), ďalej dyslipidémie, diabetes mellitus (úprava diéty), hypertenziu. Dôležitú úlohu zohráva primeraná fyzická aktivita, redukcia zvýšeného psychického napätia a stresu (napríklad meditácia, jóga).

Farmakoterapia SAP sa od uvedenia krátkodobo účinkujúcich nitrátov do klinickej praxe asi pred jedným storočím dramaticky zmenila. Súčasná liečivá umožňujú nielen dosiahnuť úplnú úľavu pre pacienta zbavením symptómov, ale častokrát vedú aj k dokonalej profylaxii záchvatov. Mnohé farmaká majú navyše schopnosť zasiahnuť do samotného aterosklerotického procesu a cestou zábrany progresie, respektíve dokonca jeho regresiou značne vylepšujú prognózu pacientov so SAP (20).

Konvenčná farmakoterapia ischémie myokardu je dnes založená na betablokátoroch, kalciových antagonistoch a nitrátoch. Moderný manažment SAP zahŕňa nielen farmakologickú liečbu, ale aj úpravu rizikových faktorov aterosklerózy, uplatnenie zásad zdravého životného štýlu a v neposlednom rade pri vyčerpaní uvedených možností i invazívne riešenie, či už koronárnou angioplastikou alebo metódami aortokoronárnej by-passovej chirurgie.

Napriek všetkému existuje niekoľko závažných dôvodov na hľadanie nových antianginóznych farmák. 1. Existuje stále mnoho pacientov s refraktérnou AP na

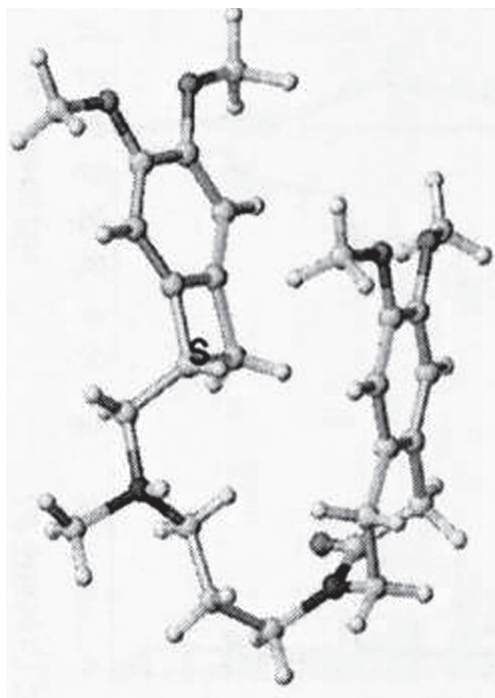
priek vyťaženej konvenčnej farmakoterapii. 2. Prítomnosť vedľajších účinkov terapie, ktorá limituje, ba niekedy i znemožňuje ich podávanie (prípadne limituje ich dávku). Tak napríklad u nitrátov spomedzi nepríjemných vaskulárnych účinkov dominuje cefalea, často úporná, u kalciových antagonistov sú to zasa edémy dolných končatín. Spomedzi nekardiálnych vedľajších účinkov je potrebné spomenúť bronchokonstrikciu po betablokátoroch, ktorá je často príčinou horšej compliance pacientov k liečbe. 3. Otázky bezpečnosti antianginóznej liečby. Tak napríklad u betablokátorov, ale aj u niektorých kalciových antagonistov je to negatívne inotropný efekt, ktorý je dôležitý najmä u starších a limituje ich podanie pri akútnej srdcovej nedostatočnosti, respektíve akútnom zhoršení CHSZ. 4. Je to napokon nedostatočná prevencia veľkých koronárnych príhod i samotnej mortality, kde máme dôkazy prakticky len pre betablokátery u pacientov s anamnézou prekonaného IM, či už bez alebo so SZ. Nedávno publikované údaje síce poukazujú na možný pokles mortality pri užívaní betablokátorov aj u pacientov bez anamnézy prekonaného IM, avšak nepotvrdili ich benefit pri prevencii nefatálnych IM.

Farmakoterapia stabilnej angíny pectoris – význam ivabradínu

Medzi lieky, ktoré neodmysliteľne patria do liečby SAP, patria protidoštičkové látky, betablokátery, kalciové antagonisy, inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (pri ich intolerancii inhibítory angiotenzínu II na AT₁ receptore), lipidy znižujúce farmaká, krátkodobo i dlhodobo účinkujúce nitráty, nikorandil a metabolicky pôsobiace farmaká, napríklad trimetazidín.

Začiatok ivabradínu, ako nového liečiva selektívne znižujúceho SF (a tým ovplyvňujúceho pozitívne i ischemizovaný myokard), patrí do prvej polovice 90. rokov minulého storočia, kedy Bois a spol. (21) dokumentovali jeho bradykardizujúci efekt na králičích sinoatriálnych bunkách (chemická štruktúra ivabradínu je na obrázku 2).

Ivabradín je prvým registrovaným farmakom v skupine liekov, ktoré účinkujú znížením SF selektívnou inhibíciou If prúdu v sinoatriálnom uzle. Tento prúd objavili v roku 1979 Brown a spol. (22). Títo autori ho pomenovali „funny“ (zábavný, veselý), pretože – veľmi zaujímavé – sa tento zmiešaný vnútorný sodíkovodrasklíkový prúd pomaly aktivuje pri hyperpolarizácii a tým determinuje krivku diastolickej depolarizácie, čím zohráva kľúčovú úlohu pri ovplyvňovaní aktivity prirodzeného pacemakera – sinoatriálneho uzla. Spontánna elek-



Obrázok 2 Štruktúra ivabradínu
Figure 2 Structure of ivabradine

trická pacemakerová aktivita je vlastná nielen sinoatriálnemu uzlu, ale napríklad aj atrioventrikulárnemu, Hissovmu zväzku, alebo Purkyňovým vláknam. Za normálnych fyziologických podmienok je však aktivita buniek sinoatriálneho uzla v porovnaní s ostatnými štruktúrami najrýchlejšia, a preto práve jeho ovplyvnením môžeme účinne znížiť SF.

Účinok ivabradínu na zlepšenie koronárnej perfúzie sa overil vo viacerých experimentálnych a neskôr i humánných randomizovaných klinických štúdiách. Jednou z prvých takýchto štúdií bolo jeho porovnanie s betablokátorom propranololom u psov počas pokoja i počas záťaže (23). Ivabradín znížil tak pokojovú SF, ako aj SF počas záťaže priamo úmerne od použitej dávky a koronárna vazodilatácia zostala neporušená i počas záťaže bez sprievodných negatívne inotropných účinkov. Naproti tomu propranolol síce redukoval porovnateľne SF, ale viedol k vazokonstrikcii v koronárnych artériách a jeho podávanie sa spájalo s očakávaným negatívne inotropným účinkom. Tá istá štúdia dokumentovala, že podávanie ivabradínu nezmenilo zvýšený srdcový výdaj počas záťaže, ktorý však signifikantne klesol pri použití propranololu. Napokon táto štúdia tiež dokumentovala, že pozitívne účinky ivabradínu súviseli len so znížením SF,

pretože boli zrušené atriálnou stimuláciou. *Antiischemické vlastnosti ivabradínu poskytujú tiež lepšie zotavenie myokardu po reperfúzii.*

Nedávna štúdia ukázala, že ivabradín pomáha zachovať zásoby ATP v izolovaných perfundovaných králičích srdciach počas ischemie i následnej reperfúzie (24). Aj táto kardioprotektívna vlastnosť ivabradínu závisí od jeho schopnosti znižovať SF, keďže bola negovaná atriálnou stimuláciou. Účinok takisto závisel aj od použitej dávky.

Ochranu ischemického myokardu znížením SF sledovali tí istí autori v tej istej štúdií, pričom porovnávali ivabradín s atenololom na modeli záťažou navodenej ischemie a tzv. omráčeného myokardu. Ivabradín a atenolol viedli k rovnakému poklesu SF. Počas záťaže však ivabradín zlepšil zhrubnutie ľavokomorovej steny a redukoval tak následné omráčenie myokardu oproti fyziologickému roztoku. Betablokátor takisto pozitívne ovplyvnil zhrubnutie steny ľavej komory, ale nemal na rozdiel od ivabradínu žiadny efekt počas zotavenia. Efekt ivabradínu bol opäť zrušený atriálnou stimuláciou, čo takisto dokumentuje skutočnosť, že závisí len od zníženia SF.

V humánnej medicíne máme dnes k dispozícii viacero medzinárodných, multicentrických, randomizovaných, dvojito-slepých, kontrolovaných klinických štúdií. Tieto štúdie poskytli dostatočné dôkazy o antianginózných a antiischemických účinkoch ivabradínu. V tých prvých sa ivabradín porovnával s placebom, neskôr s farmakami, ktoré tvoria základné piliere liečby SAP, teda s betablokátorom a kalciovým antagonistom.

V dvojito-slepej placebom kontrolovanej štúdií s 360 pacientmi sa použili rôzne dávkovania ivabradínu (2 x 2,5 mg denne, respektíve 2 x 5 mg, alebo 2 x 10 mg denne oproti placebo). Čas do vzniku 1 mm depresie ST segmentu sa signifikantne predĺžil, rovnako aj čas do vzniku limitujúcej AP sa signifikantne predĺžil, a to tým viac, čím vyššia dávka sa použila (25).

Klinická štúdia INITIATIVE porovnávala ivabradín s atenololom u pacientov s chronickou SAP s využitím záťažového treadmill testu (26). V tejto dvojito-slepej štúdií bolo zahrnutých spolu 939 pacientov so SAP, ktorí boli randomizovaní na ivabradín 2 x 5 mg denne počas štyroch týždňov, následne na 7,5 mg alebo 2 x 10 mg denne počas 12 týždňov, alebo na atenolol v dávke 50 mg denne počas štyroch týždňov, respektíve 100 mg denne počas 12 týždňov. Štúdia potvrdila non-inferioritu ivabradínu oproti atenololu, jednak čo sa týka celkového trvania záťaže, času do začiatku angíny pectoris, času do limitujúcej angíny pectoris, ale i času do nástupu 1 mm depresie ST segmentu ($p < 0,001$).

Ďalšia trojmesačná štúdia porovnávala antianginóznou účinnosť a bezpečnosť ivabradínu oproti amlodipínu tiež u pacientov so stabilnou námahovou AP (27). Pacienti s minimálne trojmesačnou anamnézou námahovej SAP boli randomizovaní na ivabradín 2 x 7,5 mg denne (n = 400), alebo 2 x 10 mg denne (n = 391) alebo na amlodipín 10 mg jedenkrát denne (n = 404). Počas obdobia troch mesiacov pacienti absolvovali opakované bicyklové záťažové testy, jednak na začiatku sledovania a následne v mesačných intervaloch. Celkové trvanie záťažového testu sa predĺžilo signifikantne tak v oboch ivabradínových skupinách, ako aj v amlodipínovej skupine. Rozdiely medzi skupinami neboli štatisticky významné, čím sa potvrdila noninferiorita ivabradínu. Podobné výsledky sa dosiahli aj pokiaľ išlo o čas do vzniku AP, čas do vzniku 1 mm depresie ST segmentu, spotrebu krátkodobu účinných nitrátov i frekvencie anginózných záchvatov počas celej štúdie. Hodnota tzv. dvojitého produktu bola signifikantne lepšia v oboch ivabradínových skupinách oproti pacientom liečených amlodipínom. Bezpečnosť oboch liečebných modalít bola porovnateľná.

Možno konštatovať, že doteraz realizované klinické štúdie poskytujú dostatočné dôkazy pre vynikajúcu efektivitu ivabradínu u pacientov so SAP, porovnateľnú so štandardnou terapiou betablokátormi alebo kalciovými antagonistami. Frekvencia vedľajších účinkov pri liečbe ivabradínom je pritom pri použití dávok, ktoré sú dostupné už aj u nás v bežnej klinickej praxi (prípravok Procoralan 5 mg, respektíve 7,5 mg), veľmi nízka. V reálnej praxi i v klinických štúdiách bola najčastejším vedľajším účinkom prítomnosť tzv. fosférov (svetelné záblesky), ktoré však nepoškodzujú zrak a súvisia len s prítomnosťou prídu If v sietnici.

Farmakoterapia chronického srdcového zlyhávania – efekt redukcie srdcovej frekvencie

Filozofia účinnosti liekov redukujúcich SF so zlepšením prognózy chorých je postavená na základe poznatkov o zlepšení perfúzie/metabolizmu kyslíka v myokarde, endotelovej dysfunkcie, indukcií angiogenézy, zvýšení koronárnej rezervy a zlepšení funkcie myokardu. Pri SZ bola významná redukcia SF dokumentovaná pri liečbe betablokátormi, non-dihydropyridínovými blokátormi kalciového kanála, talidomide, amiodaróne a ivabradíne. Betablokátory (metoprolol, bisoprolol, karvedilol, nebivolol) sa indikujú u chorých v rôznych štádiách SZ s významnou redukciou ich mortality. U časti pacientov sú však kontraindikované alebo netolerované pre vedľajšie účinky a zhoršenie morbidity i kvality života. Talidomid (len jed-

Tabuľka 1 Význam redukcie srdcovej frekvencie pri srdcovom zlyhávaní

Table 1 Importance of heart rate reduction in heart failure

- Pokojová srdcová frekvencia má nezávislý prognostický význam u chorých so srdcovým zlyhávaním (*Resting heart rate has an independent prognostic value in patients with heart failure*)
- Vzťah medzi redukciou srdcovej frekvencie a znížením mortality sa dokázal pri liečbe betablokátormi (*Relationship between reduced heart rate and decreased mortality was shown in betablockers therapy*)
- Farmakodynamický profil ivabradínu: „čistá“ redukcia srdcovej frekvencie bez vazodilatácie alebo negatívnych inotropných efektov (*Pharmacodynamic profile of ivabradine: pure heart rate reduction without vasodilatation or negative inotropic effects*)

na štúdia) a amiodarón redukuje SF o 5 – 15 úderov/min. – nedosiahli však klinický význam betablokátorov (17).

Ivabradín, testovaný v experimentálnych štúdiách SZ okrem dlhodobej redukcie SF zlepšil systolickú funkciu ľavej komory s redukciou depozície kolagénu a zvýšením počtu kapilár, navyše redukoval plazmatické koncentrácie norepinefrínu. V publikovaných štúdiách u chorých s kongestívnym SZ okrem redukcie SF o 14 – 19 úderov/min zlepšoval toleranciu záťaže (17, 19). Dôvody klinickej indikácie ivabradínu pri SZ sú uvedené v **tabuľke 1**.

V súčasnosti prebiehajúce morbi-mortalitné štúdie s ivabradínom pri optimálnej farmakoterapii SZ: BEAUTIFUL a SHIFT (**tabuľka 2**) dajú odpoveď na efektivitu „čistej“ redukcie SF bez vazodilatácie a negatívnych inotropných efektov. Navyše prospektívne zhodnotia poznatky o SF ako nezávislého rizikového faktora (28, 29).

Záver

V súčasnosti máme dostatok dôkazov, ktoré potvrdzujú súvislosť zvýšenej SF a zvýšenej mortality u pacientov so suspektnou alebo dokumentovanou koronárnou chorobou srdca, u pacientov po prekonanom AIM, pacientov s chronickým SZ, ale aj artériovou hypertenziou. Očakáva sa, že najbližšie roky prinesú ďalšie nové dôkazy o klinických benefitoch spojených s poklesom SF. Izolovaná redukcia SF špecifickou a selektívnou I_f inhibíciou znižuje požiadavky myokardu na zásobovanie kyslíkom a zachováva pritom jeho dostatočnú kontraktilitu a koronárnu vazodilatáciu počas záťaže. Ivabradín má navyše potenciál chrániť myokard nielen počas akútnej ischémie, ale i z dlhodobého hľadiska pozitívnym vplyvom na jeho remodeláciu. Dnes už máme dôkazy z randomizovaných multicentrických klinických štúdií, ktoré potvrdzujú antianginózne a antiischemické účinky ivabradínu u pacientov so SAP. Preto možno jednoznačne

	BEAUT/UL	SH/T
Počet pacientov (Number of patients)	11 000	5 500
Vek (roky) (Age in years)	≥ 55 (DM ≥ 18)	≥ 18
Klinická diagnóza (Diagnosis)	Stabilná ICHS (Stable CAD)	Symptomatické srdcové zlyhávanie (Symptomatic heart failure)
Srdcová frekvencia (Heart rate)	≥ 60/min	70/min
Ejekčná frakcia ľavej komory (Left ventricular ejection fraction)	< 40 %	≥ 35 %
Enddiastolický diameter ľavej komory (Left ventricular enddiastolic diameter)	> 56 mm	
Minimálne sledované obdobie; mesiace (Minimal follow-up; months)	≥ 18	≥ 12
Primárny endpoint (Primary endpoint)	Kardiovaskulárna mortalita a hospitalizácia pre AIM alebo novovzniknuté/zhoršené srdcové zlyhávanie (Cardiovascular mortality and hospitalization for AMI or new onset/worsening heart failure)	

Tabuľka 2 Charakteristiky morbi-mortalitných štúdií s ivabradínom u chorých so srdcovým zlyhávaním

Table 2 Characteristics of morbi-mortality trials with ivabradine in heart failure patients

DM – diabetes mellitus, ICHS – ischemická choroba srdca (CAD – Coronary artery disease), AIM – akútny infarkt myokardu (AMI – Acute myocardial infarction)

konštatovať, že čisté, izolované zníženie SF ivabradínom je klinicky prospešné pre pacientov s ischemickou chorobou srdca. Ivabradín na základe súčasnej medicíny dôkazov predstavuje minimálne alternatívu terapeutického prístupu k pacientom so SAP, ktorí netolerujú (respektíve u ktorých je kontraindikovaná) liečbu betablokátormi alebo kalciovými blokátormi non-dihydropiridínového typu. Očakávané závery štúdií pri SZ v najbližších rokoch môžu tiež významne ovplyvniť nepriaznivú prognózu chorých s týmto klinickým syndrómom, ktorého epidemiológia je vysoká a bude sa zvyšovať.

Literatúra

- Vilaine JP. The discovery of the selective If current inhibitor ivabradine [Procoralan (R)]: a new therapeutic approach to ischemic heart disease. *Pharmacological Research* 2006;53:424–434.
- Ferrari R, Cargnoni A, Ceconi C. Anti-ischaemic effect of ivabradine. *Pharmacological Research* 2006;53:435–439.
- Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986;250:H1145–H1149.
- Schmidt-Nielsen K. *Animal physiology: adaptation and environment*. New York: Cambridge University Press 1975:135.
- Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1104–1106.
- Kannel WB. Heart rate and cardiovascular mortality. The Framingham study. *Am Heart J* 1987;113:1489–1494.
- Gillum RF. Pulse rate, coronary heart disease, and death. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J* 1991;121:172–177.
- Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984;226:180–182.
- Perski A, Hamstein A, Lindvall K, et al. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients. *Am Heart J* 1988;116:1369–1373.
- Tendera M. If inhibition: from pure heart reduction to treatment of stable angina. *Eur Heart J* 2005; 7(Suppl H):H3–H6.
- Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME, et al. Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization. *Eur Heart J* 2005;26:1169–1179.
- Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1997;18:394–413.
- Dargie HJ, Ford I, Fox K on behalf of the TIBET investigators. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). *Eur Heart J* 1989;10:292:104–112.
- Pepine CJ, Ambrams J, Marks RG, et al. Characteristics of a contemporary population with angina pectoris. TIDES Investigators. *Am J Cardiol* 1994;74:226–231.
- 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;25:967–975.
- Mann DL. *Heart failure*. Philadelphia: Saunders 2004:812.
- Kjekshus J. The effect of heart rate reduction on survival in heart failure. *Medicographia* 2006;28:238–244.
- Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *JACC* 2007;49:823–830.
- Bénéts A. *Heart rate management*. Rueil-Malmaison Cedex: Wolters Kluwer Health 2007:88.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effects of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556–1565.
- Bois P, Bescond J, Renaudon B, et al. Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. *Br J Pharmacol* 1996;118:1051–1057.

-
-
22. Brown HF, Di Francesco D, Noble SJ. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature* 1979;280:235–236.
 23. Simon L, Ghaleb B, Puybasset L, et al. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:659–666.
 24. Monnet X, Colin P, Ghaleb B, et al. Heart rate reduction during exercise-induced myocardial ischaemia and stunning. *Eur Heart J* 2004;25:579–586.
 25. Borer SJ, Fox K, Jaillon P, et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina. A randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003;107:817–823.
 26. Tardif JC, Tendera M, Bourassa MG, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529–2536.
 27. Ruzylo W, Tendera M, Ford I, et al. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris. *Drugs* 2007;67:393–405.
 28. Steg PG. Overview of large morbidity/mortality trials with ivabradine: focus on the BEATIFUL study. *Eur Heart J* 2007;9:F15–F19.
 29. Murin J. Myslíme v dennej klinickej praxi na srdcovú frekvenciu? *Cardiol* 2007;16:207–211.