

Štúdia BEAUTIFUL

morBidity-mortality štúdia (EvAIUaTion) s ivabradínom (I_f inhibítor) u pacientov s koronárnou chorobou srdca a ľavokomorovou (left ventricULar) dysfunkciou

BEAUTIFUL štúdia: Účinnosť ivabradínu pri redukcii kardiovaskulárnych príhod u pacientov so stabilnou koronárnou chorobou srdca a ľavokomorovou dysfunkciou

kardiovaskulárna mortalita, hospitalizácia pre akútny infarkt myokardu (AIM) a pre nové/zhoršené srdcové zlyhávanie
– sekundárne
celková mortalita

Východisko štúdie

Vysoká pokojová srdcová frekvencia je vo vzťahu so zvýšeným výskytom kardiovaskulárnych príhod u pacientov so stabilnou koronárnou chorobou srdca (ICHS). Ivabradín je liek so schopnosťou selektívne znížiť srdcovú frekvenciu (SF), a to inhibíciou tzv. I_f prúdu v bunkách sínusatriálneho uzla. Keďže pacienti s ICHS a systolickou dysfunkciou ľavej komory majú vysoké riziko výskytu mortality/morbidity, predpokladalo sa, že tieto osoby by mohli profitovať z poklesu SF pomocou ivabradínu.

Cieľ štúdie

Vyhodnotenie liečby ivabradínom oproti placebo (pri štandardnej inej liečbe ICHS) z pohľadu redukcie kardiovaskulárnych príhod u osôb s ICHS a súčasne s dysfunkciou (systolickou) ľavej komory.

Vstupné kritériá štúdie

Obidve pohlavia, nediabetici (≥ 55 rokov), diabetici (≥ 18 rokov), dokladovaná ICHS, sínusový rytmus s pokojovou srdcovou frekvenciou ≥ 60/minút, dokladovaná systolická dysfunkcia ľavej komory (EF < 40 %), klinická stabilita pacientov z pozície symptómov (angína pectoris, srdcové zlyhávanie), liečebná stabilita pacientov mesiac (nemennosť liečby).

Organizácia štúdie

Medzinárodná, randomizovaná, dvojito-slepá, placebo kontrolovaná štúdia, paralelné dve ramená. Zaradili 10 917 pacientov (január 2005 prvý pacient), 781 centier v 33 krajinách, štyri kontinenty.

Dizajn štúdie

Dizajn štúdie uvádza **obrázok 1**.

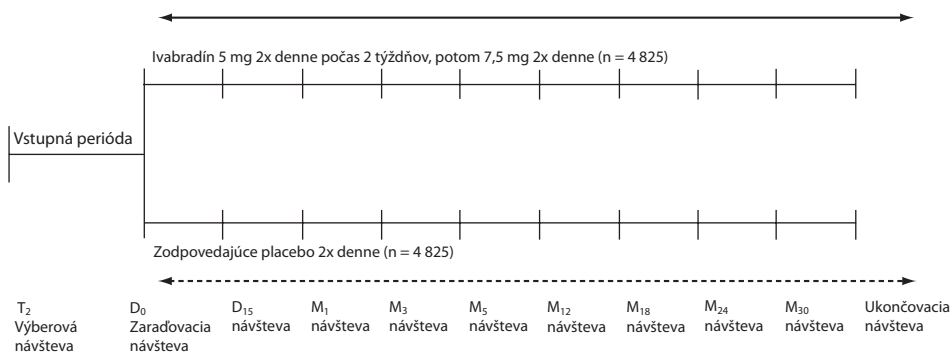
Ciele (endpoints)

– primárny

Vstupné charakteristiky zaradených

	Ivabradín (5 479 osôb)	Placebo (5 438 osôb)
* Demografické údaje		
vek (roky)	65,3	65
pohlavie (m)	83 %	83 %
fajčiari	15 %	15 %
BMI	28,4	28,5
* Anamnéza		
hypertenzia	71 %	71 %
diabetes	37 %	37 %
dyslipidémia	78 %	79 %
prekonaný IM	88 %	89 %
stav po PKI/CABG	51 %	52 %
stav po NCPM	19 %	18 %
periférne artériové ochorenie	13 %	14 %
* Kardiálne parametre		
SF (za minútu)	71,5	71,6
TK (mmHg)	128,1/77,4	127,9/77,5
EF	32,4 %	32,3 %
NYHA I	15 %	15 %
II	61 %	62 %
III	24 %	23 %
* Liečba pri randomizácii		
antiagregancia	94 %	94 %
statín	74 %	74 %
ACEI/sartan	90 %	90 %
betablokátor	87 %	87 %
nitráty	44 %	43 %
diuretiká	59 %	59 %
antialdosterónové antagonisty	27 %	27 %

BMI – body mass index, IM – infarkt myokardu, PKI – perkutánna koronárna intervencia, CABG – coronary artery bypass graft, NCPM – náhla cievná mozgová príhoda, SF – srdcová frekvencia, TK – tlak krvi, EF – ejekčná frakcia, ACEI – ACE inhibítory, *podskupina pacientov (placebom liečená) so srdcovou frekvenciou ≥ 70/min (priemerne 79,2/min) sa nesignifikantne odlišovala od predchádzajúcej celej skupiny: viac diabetikov (37 %, 43 %), vyšší TK (127,9/77,5, 128,5/78,3), nižšia EF (32,3 %, 31,9 %), viac zastúpených v NYHA III (23 %, 26 %), niečo horšia liečba: antitrombotická (94 %, 93 %), statíny (74 %, 72 %), betablokátory (87 %, 84 %) – niektorá liečba svedčí nepriamo pre ťažšie stavy osôb s vyššou srdcovou frekvenciou – nitráty (43 %, 45 %), diuretiká (59 %, 63 %), antialdosterónové látky (27 %, 30 %).

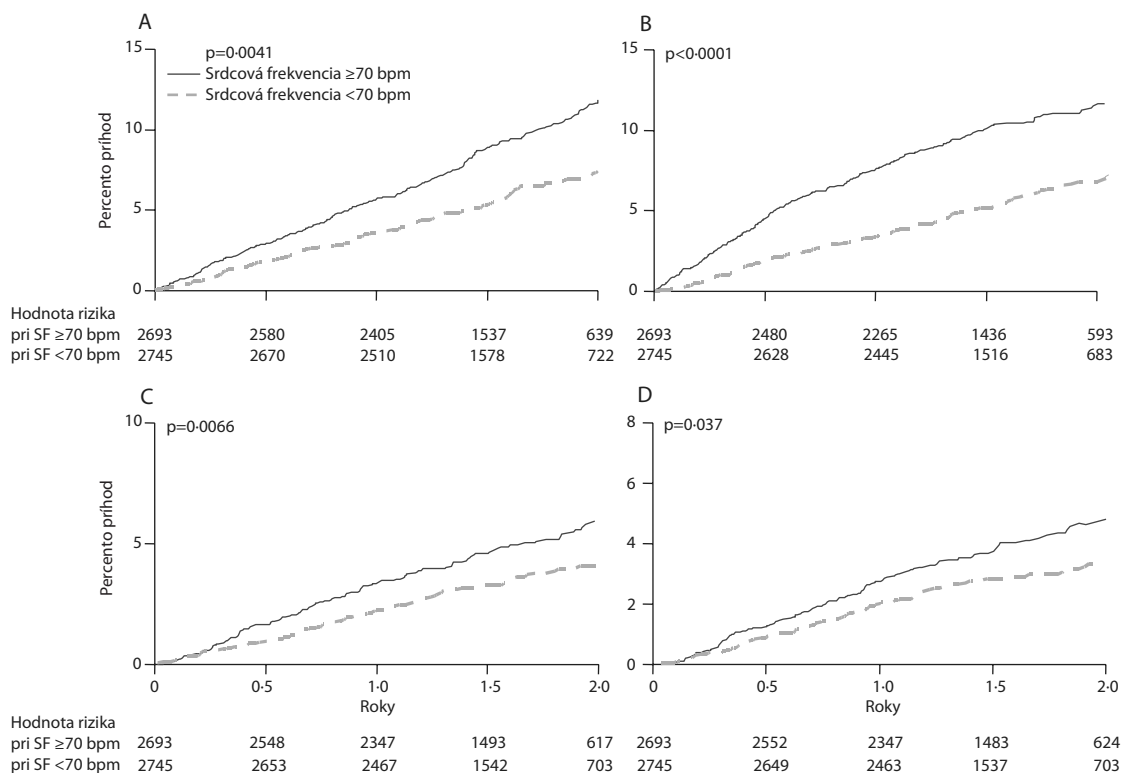


Obrázok 1 Dizajn štúdie
T – Týždeň, D – Deň, M – Mesiac

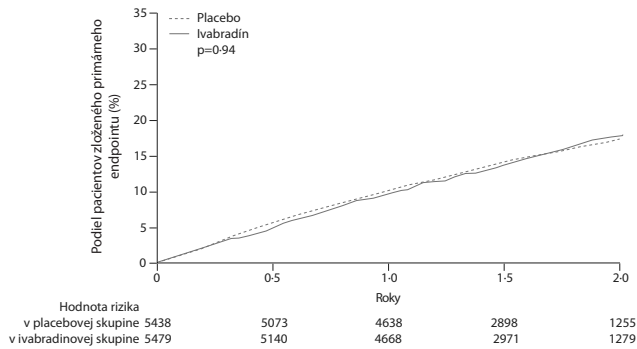
kardiálna mortalita (pri AIM alebo srdcovom zlyhávaní alebo pri kardiovaskulárnej diagnostickej či liečebnej procedúre)
kardiovaskulárna mortalita [predošlý cieľ, ďalej arytmická smrť, úmrtie pri náhlej cievnej mozgovej príhode (NCMP), náhla smrť s vylúčením jasných príčin]
hospitalizácia pre AIM či nestabilnú angínu pectoris
koronárna revaskularizácia
individuálne komponenty predošlých dvoch cieľov (primárneho, sekundárneho)

Výsledky

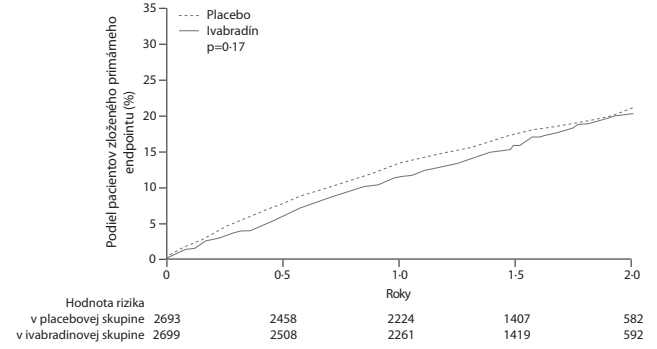
1. Kaplanove-Meierove krivky výskytu kardiovaskulárnej mortality (A), rehospitalizácie pre srdcové zlyhávanie (B), výskytu infarktov myokardu (C) a potreby koronárnej revaskularizácie (D) – podľa srdcovej frekvencie nad versus pod 70/min. Príslušné hodnoty „relatívneho rizika“ z pohľadu podskupiny osôb (placebové ramená) s vyššou srdcovou frekvenciou: KV mortalita (1,34, významné), rehospitalizácia pre srdcové zlyhanie (1,53, významné) hospitalizácia pre AIM



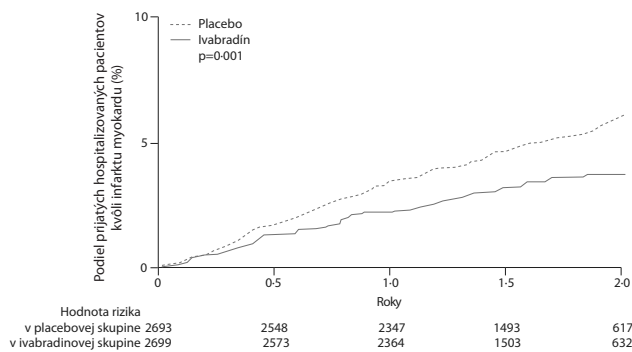
Obrázok 2 Kaplanove-Meierove krivky – srdcová frekvencia



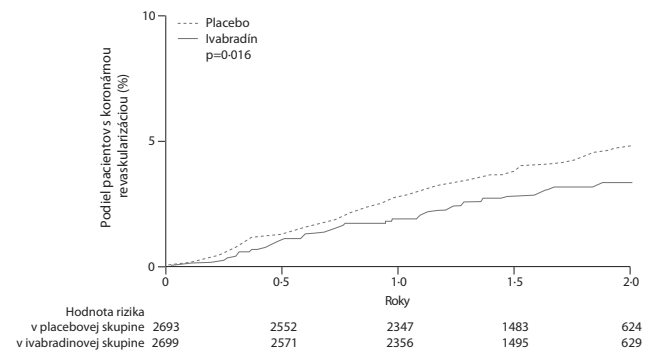
Obrázok 3 Kaplanove-Meierove krivky – primárny cieľ



Obrázok 4 Kaplanove-Meierove krivky – primárny cieľ srdcovej frekvencie ≥ 70 /minútu



Obrázok 5 Kaplanove-Meierove krivky – hospitalizácia pre akútny infarkt myokardu pri srdcovej frekvencii ≥ 70 /minútu



Obrázok 6 Kaplanove-Meierove krivky – výskyt koronárnej revaskularizácie pri srdcovej frekvencii ≥ 70 /minútu

(1,46, signifikantné) a potreba koronárnej revaskularizácie (1,38, signifikantné) (**obrázok 2**).

2. Primárny endpoint štúdie (kardiovaskulárna mortalita, rehospitalizácie pre AIM a pre nové/zhoršené srdcové zlyhávanie). Relatívne riziko je tu 1,0 (štatisticky nevýznamné) (**obrázok 3**).
3. Analýza štúdie pre skupinu pacientov so srdcovou frekvenciou ≥ 70 /minút:
 - a) primárny endpoint (**obrázok 4**) mal relatívne riziko 0,91, rozdiel nevýznamný
 - b) hospitalizácia pre akútny infarkt myokardu (**obrázok 5**) s RR 0,64, rozdiel významný

- c) výskyt koronárnej revaskularizácie (**obrázok 6**) s RR 0,70, rozdiel významný

Záver

Redukcia srdcovej frekvencie pomocou ivabradínu nezlepší kardiovaskulárnu prognózu u všetkých pacientov so stabilnou angínou pectoris a ľavokomorovou dysfunkciou, redukuje však výskyt koronárnych príhod u pacientov, ktorých bazálna srdcová frekvencia je vyššie 70/minútu. Liečba neovplyvňuje príhody súvisiace so srdcovou dysfunkciou/zlyhávaním. Liečba je bezpečná, a to aj v kombinácii s betablokátormi.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.
I. interná klinika LF UK, Bratislava