

Co přinesla klinická studie SIGNIFY?

Jaromír Hradec

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Zvýšená klidová srdeční frekvence (SF) je nezávislým markerem zvýšeného kardiovaskulárního rizika jak ve všeobecné populaci, tak i u nemocných s různými kardiovaskulárními onemocněními. Farmakologické zpomalení SF (např. betablokátory) kardiovaskulární riziko snižuje. Specifický blokátor kanálů If v sinoatriálním uzlu ivabradin snižuje SF, aniž má jiné účinky, např. hemodynamické. Ve studii SHIFT se prokázalo, že zpomalení SF ivabradinem snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod u nemocných se systolickým srdečním selháním. Post hoc podskupinová analýza v jinak neutrální studii BEAUTIFUL naznačila, že ivabradin může významně zlepšit prognózu také u nemocných s chronickou ischemickou chorobou srdeční (ICHS), kteří mají SF >70 tepů/min., zejména mají-li současně i anginu pectoris. K potvrzení této hypotézy byla navržena a provedena studie SIGNIFY. Bylo do ní zařazeno 19 102 nemocných s chronickou ICHS a normální systolickou funkcí levé komory, kteří měli sinusový rytmus s klidovou SF ≥ 70 tepů/min. Výsledky této studie však byly překvapivé. Ivabradin sice snížil v průměru o 10 tepů/min. klidovou SF, ale toto snížení nevedlo ke snížení incidence sledovaného primárního klinického ukazatele – součtu kardiovaskulárních úmrtí a nefatálních infarktů myokardu (6,8 % vs. 6,4 %; HR = 1,08; CI = 0,96–1,20; p = 0,20). U velké podskupiny více než 12 000 nemocných s anginou pectoris dokonce ivabradin zvýšil výskyt primárního sledovaného ukazatele významně zvýšil (7,6 % vs. 6,5 %; HR = 1,18; CI = 1,03–1,35; p = 0,02). Léčba ivabradinem byla také provázena významně vyšším výskytem závažných bradykardií a fibrilace síní. Nečekané výsledky studie SIGNIFY se nepodařilo uspokojivě vysvětlit. Roli mohla hrát vyšší denní dávka ivabradinu než dosud používaná, částečně i lékové interakce s verapamilem a diltiazemem. Současná doporučení pro léčebné použití ivabradinu při systolickém srdečním selhání zůstávají plně v platnosti. Při použití ivabradinu v indikaci stabilní anginy pectoris je třeba respektovat doporučení Evropské lékové agentury, která jsou u nás plně v souladu s platným indikačním omezením.

Klíčová slova: stabilní angina pectoris, ivabradin, chronická ischemická choroba srdeční, chronické srdeční selhání, studie SIGNIFY.

What has the SIGNIFY trial shown?

Increased resting heart rate (HR) is an independent marker of increased cardiovascular risk, both in the general population and in patients with various cardiovascular diseases. Pharmacological reduction of HR (e.g., with beta-blockers) reduces the cardiovascular risk. Ivabradine, a selective sinus node If channel inhibitor, reduces HR without having other effects, such as haemodynamic ones. In the SHIFT trial, HR reduction with ivabradine has been shown to reduce the rate of cardiovascular events in patients with systolic heart failure. A post hoc subgroup analysis in the otherwise neutral BEAUTIFUL trial has suggested that ivabradine also can significantly improve the prognosis in patients with chronic ischaemic heart disease (IHD) whose HR is > 70 bpm, particularly if they have concurrent angina pectoris. In order to confirm this hypothesis, the SIGNIFY trial was designed and conducted. It included 19,102 patients with chronic IHD and normal left ventricular systolic function who had a sinus rhythm and a resting HR ≥ 70 bpm. However, the results of this trial were surprising. Ivabradine did reduce the resting HR by 10 bpm on average, but this reduction failed to result in a reduced incidence of the primary clinical endpoint – the sum of cardiovascular deaths and non-fatal myocardial infarction (6.8% vs. 6.4%; HR = 1.08; CI = 0.96–1.20; p = 0.20). In a large subgroup of more than 12,000 patients with angina pectoris, ivabradine even significantly increased the incidence of the primary endpoint (7.6% vs. 6.5%; HR = 1.18; CI = 1.03–1.35; p = 0.02). Treatment with ivabradine was also associated with a significantly higher rate of severe bradycardias and atrial fibrillation. The unexpected results of the SIGNIFY trial have not been explained in a satisfactory manner. A higher daily dose of ivabradine than previously used, or in part drug-drug interactions with verapamil and diltiazem could have played a role. Current recommendations for treatment with ivabradine in systolic heart failure remain fully valid. When using ivabradine in stable angina pectoris, it is necessary to respect the European Medicines Agency recommendations that, in this country, are in full compliance with the valid indication restriction.

Key words: stable angina pectoris, ivabradine, chronic ischaemic heart disease, chronic heart failure, SIGNIFY trial.

Interv Akut Kardiolog 2015; 14(4): 174–177

Zvýšená klidová srdeční frekvence (SF) je uznávaným markerem kardiovaskulárního rizika jak ve všeobecné populaci, tak i u nemocných s kardiovaskulárními onemocněními. Je to dobře dokumentováno celou řadou epidemiologických studií (1). Zvýšenou SF můžeme snížit farmakologicky, např. betablokátory, bradykardizujícími blokátory kalciových kanálů a nejnověji také ivabradinem. Ivabradin blokuje kanály If v sinoatriálním uzlu a zpomaluje tak SF, aniž by ovlivňoval krevní tlak nebo funkci levé komory,

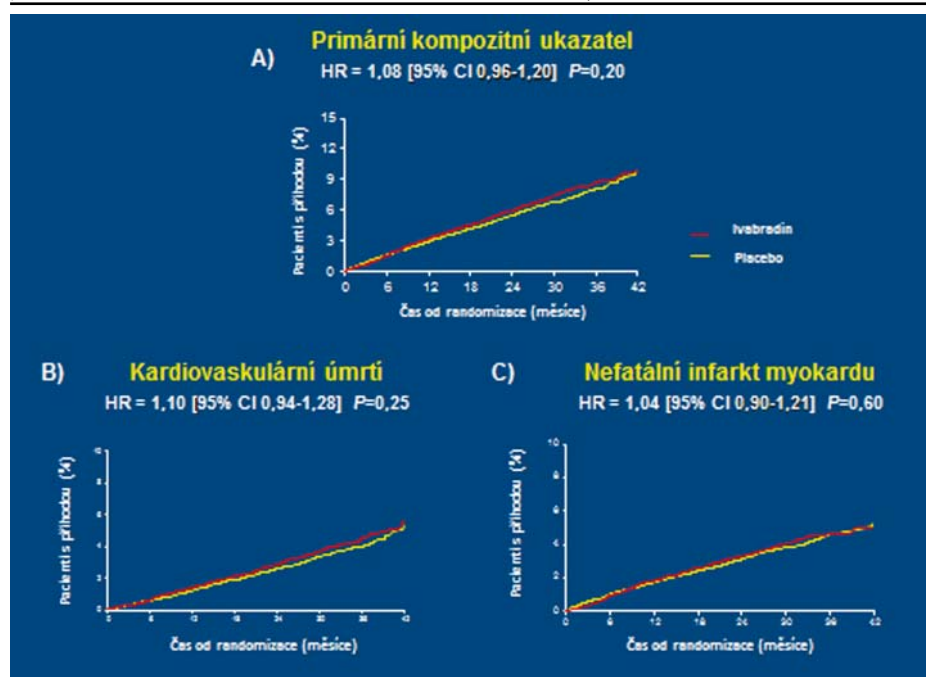
jako to dělají betablokátory a bradykardizující blokátory kalciových kanálů. V klinických studiích bylo prokázáno, že léčba ivabradinem zmenšuje u nemocných se stabilní anginou pectoris symptomy, omezuje ischemii myokardu a zvyšuje toleranci zátěže (2, 3). V podobě výsledků studie SHIFT také existuje doklad o tom, že ivabradin zlepšuje prognózu u nemocných s chronickým systolickým srdečním selháním (4). Další velká studie s ivabradinem – BEAUTIFUL – u nemocných s chronickou ischemickou chorobou sr-

deční (ICHS) a systolickou dysfunkcí levé komory neprokázala žádný klinický prospěch z léčby ivabradinem (5), ale post hoc analýza naznačila, že ivabradin může zlepšit prognózu nemocných, kteří mají klidovou SF ≥ 70 /min., zejména pokud mají také anginu pectoris (6). K potvrzení těchto příznivých nálezů z post hoc podskupinové analýzy byla navržena a posléze provedena velká, randomizovaná, dvojité zaslepená a placebem kontrolovaná klinická studie SIGNIFY (Study assessing the morbidity-mortality benefits of the

Tabulka 1. Incidence vybraných nežádoucích účinků ivabradinu ve studii SIGNIFY (8)

Nežádoucí účinek	Ivabradin	Placebo % (n)	p
Symptomatická bradykardie	7,9 (757)	1,2 (110)	< 0,001
Asymptomatická bradykardie	11,0 (1047)	1,3 (126)	< 0,001
Fibrilace síní	5,3 (508)	3,8 (362)	< 0,001
Fosfény	5,4 (512)	0,5 (52)	< 0,001
Komorová tachykardie	0,6 (54)	0,4 (41)	NS
Fibrilace komor	0,3 (27)	0,3 (26)	NS
Torsades de pointes	0 (1)	0 (3)	NS

NS – statisticky nevýznamné

Obrázek 1. Studie SIGNIFY: výskyt A) primárního kompozitního ukazatele a jeho jednotlivých komponent, B) kardiovaskulárních úmrtí a C) nefatálních infarktů myokardu (8)

HR – poměr rizik (hazard ratio); CI – meze spolehlivosti (confidence interval); P – hladina statistické významnosti

If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease) (7). Do studie SIGNIFY bylo zařazeno v 1 139 centrech v 51 zemích celkem 19 102 nemocných se stabilní ICHS bez srdečního selhání nebo dysfunkce levé komory (průměrná hodnota EF = 0,56) a s klidovou SF > 70 tepů/min. (průměrná SF při zařazení byla 77 tepů/min.). Takřka dvě třetiny zařazených nemocných (n = 12 049) měly při randomizaci anginu pectoris, která je limitovala ve fyzické aktivitě (třída ≥II podle klasifikace CCS). Nemocní byli randomizováni v poměru 1 : 1 k užívání placebo nebo ivabradinu, jehož dávka byla titrována až do dvakrát 10 mg denně s cílem dosáhnout klidové SF mezi 55–60 tepů/minutu. Primárním sledovaným klinickým ukazatelem byl součet kardiovaskulárních úmrtí a nefatálních infarktů myokardu. Česká republika se na této studii významně podílela – ve 40 centrech u nás bylo zařazeno 541 nemocných.

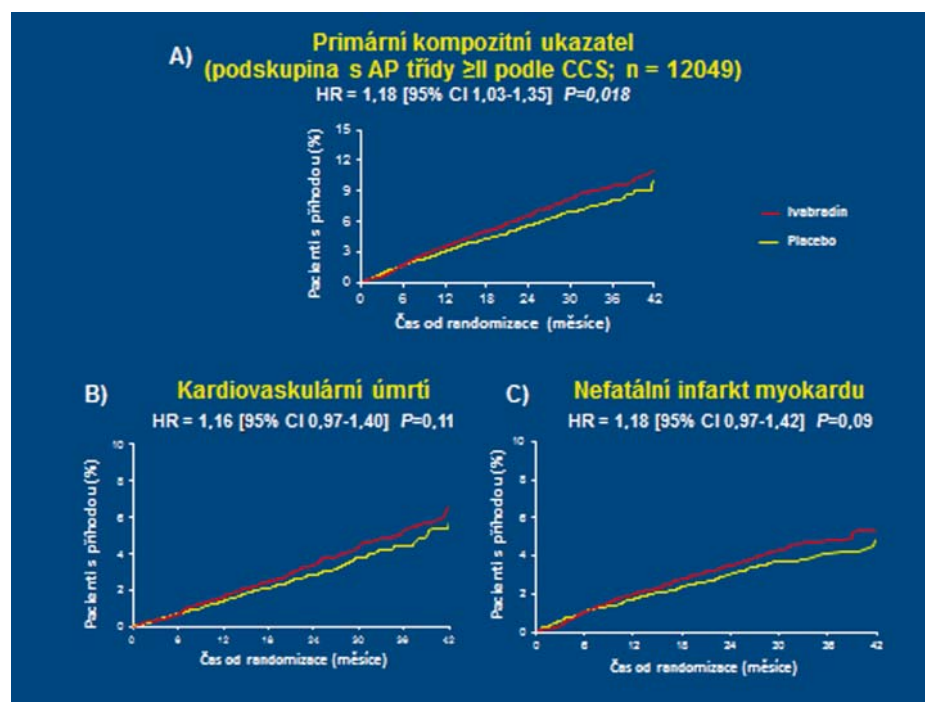
Výsledky studie SIGNIFY byly poprvé prezentovány na výročním kongresu Evropské kardiologické společnosti (ESC) 2014 v Barceloně a současně publikovány v jednom z nejprestižnějších medicínských časopisů New England Journal of Medicine (8) spolu s editorialem (9). Léčba ivabradinem zpomalila po 3 měsících průměrnou SF na $60,7 \pm 9,9$ tepů/min., zatímco v placebové skupině zůstala klidová SF na stabilní hodnotě $70,6 \pm 10,1$ tepů/min., ivabradin tedy snížil SF v průměru o 10 tepů/minutu. Velmi neočekávané, a proto překvapivé bylo zjištění, že studie neprokázala u nemocných léčených ivabradinem žádné zlepšení sledovaných klinických parametrů. Po průměrné době sledování 27,8 měsíců nebyl nalezen žádný významný rozdíl v incidenci primárního sledovaného klinického ukazatele mezi ivabradinovou skupinou a skupinou, která užívala placebo (6,8 % vs. 6,4 %; HR = 1,08; CI = 0,96–1,20; p = 0,20) (obrázek 1).

Nebyl významný rozdíl ani v incidenci jednotlivých složek primárního kompozitního ukazatele, tj. kardiovaskulárních úmrtí a nefatálních infarktů myokardu. Při podskupinové analýze se ukázalo, že u nemocných s anginou pectoris vedlo užívání ivabradinu ke statisticky významnému zvýšení incidence primárního ukazatele (7,6 % vs. 6,5 %; HR = 1,18; CI = 1,03–1,35; p = 0,02) (obrázek 2). Léčba ivabradinem byla ve srovnání s kontrolní skupinou navíc spojena s významně zvýšeným výskytem symptomatických i asymptomatických bradykardií (18,0 % vs. 2,3 %; p < 0,001) a fibrilace síní (5,3 % vs. 3,8 %; p < 0,001) (tabulka 1).

Neočekávané a poněkud překvapivé výsledky studie SIGNIFY vyvolaly četné diskuze. Najít jednoznačné a jasné vysvětlení, proč zpomalení SF ivabradinem u nemocných s chronickou ICHS a normální systolickou funkcí levé komory nepřineslo žádný prospěch, se nepodařilo. Objevila se ale řada hypotéz. Je možné, že ivabradin, který byl ve studii SIGNIFY titrován až do denní dávky 2×10 mg, tedy vyšší než schválené ($2 \times 7,5$ mg), snížil klidovou SF příliš a že může existovat vztah mezi SF a výskytem kardiovaskulárních příhod, který má tvar křivky J. Bradykardie, ať již asymptomatické nebo symptomatické, se v této studii skutečně vyskytovaly častěji než v předchozích klinických studiích s ivabradinem. Na vině mohla u části nemocných být také léková interakce ivabradinu s bradykardizujícími blokátory kalciových kanálů verapamilem a diltiazemem. Přestože to protokol studie nedoporučoval, užívalo verapamil nebo diltiazem ve studii přibližně 4,5 % nemocných. Ivabradin mohl mít i některé nechtěné skryté důsledky (např. přizpůsobování dávky jiných bradykardizujících léků, především betablokátorů), které mohly ovlivnit potenciální prospěch ze zpomalení SF ivabradinem. Nicméně dávkování betablokátorů a důvody k manipulacím s jejich denní dávkou, byly ve studii SIGNIFY podle protokolu poměrně přísně sledovány a také použití a dávkování betablokátorů po randomizaci se mezi podskupinami nemocných užívajících ivabradin a placebo, lišily jen velmi málo (8).

Nejpřekvapivějším nálezem v této studii byl bezesporu významný vzestup incidence primárního kompozitního klinického ukazatele u nemocných s anginou pectoris třídy ≥II podle CCS, kteří užívali ivabradin (p = 0,02 pro interakci). Vzestup rizika byl prakticky stejný pro obě komponenty kompozitního klinického primárního ukazatele, tj. pro kardiovaskulární úmrtí i nefatální infarkty myokardu. Ivabradin přitom v této kohortě nemocných významně zmenšil symptomy anginy pecto-

Obrázek 2. Podskupinová analýza studie SIGNIFY – podskupina nemocných s anginou pectoris třídy $\geq$ II podle klasifikace CCS (n = 12049): výskyt A) primárního kompozitního ukazatele a jeho jednotlivých komponent, B) kardiovaskulárních úmrtí a C) nefatálních infarktů myokardu (8)



AP – angina pectoris; CCS – Kanadská kardiologická společnost (Canadian Cardiovascular Society); HR – poměr rizik (hazard ratio); CI – meze spolehlivosti (confidence interval); P – hladina statistické významnosti

ris, což je nález konzistentní s předcházejícími menšími mechanistickými studiemi (2, 3). Jedná se samozřejmě o podskupinovou analýzu u celkově neutrální studie, nicméně inkriminovaná podskupina nemocných s anginou pectoris představuje více než 12 000 nemocných, takže je nutné výsledky této podskupinové analýzy brát vážně (9).

Tyto výsledky jsou v rozporu s příznivými účinky ivabradinu podávaného nemocným se systolickým srdečním selháním ve studii SHIFT (4). Odlišné výsledky těchto dvou studií lze vysvětlit různými patofyziologickými mechanismy ICHS a srdečního selhání. U srdečního selhání je SF primárně regulována zvýšenou neurohumorální aktivací, která spolu s přímým poškozením levé komory v souvislosti se SF (negativní vztah síly a frekvence, zvýšená spotřeba kyslíku a zkrácení diastoly se snížením průtoku krve koronárními řečišti) nežádoucím způsobem ovlivňuje remodelaci levé komory. Za těchto okolností bylo u nemocných léčených ivabradinem ve studii SHIFT zaznamenáno snížení výskytu sledovaného souhrnného klinického ukazatele kardiovaskulárních úmrtí a hospitalizací pro srdeční selhání při SF > 70 tepů/minutu. Selhávající srdce a sledované ukazatele jsou na snížení SF zřejmě obzvláště citlivé (10). Proto je třeba u nemocných se srdečním selháním i na

dále ivabradin používat v souladu s doporučenými postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC) i České kardiologické společnosti (ČKS) pro léčbu nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí (11, 12).

Podávání ivabradinu nemocným s ICHS se po zveřejnění výsledků studie SIGNIFY stalo problematictější. Je však nutno si uvědomit, že do studie SIGNIFY byli zařazeni nemocní s prokázanou ICHS, avšak s normální systolickou funkcí levé komory. Výsledky studie SIGNIFY se liší od výsledků subanalýzy studie BEAUTIFUL, kde podávání ivabradinu vedlo ke zlepšení klinické prognózy nemocných s ICHS a systolickou dysfunkcí levé komory (z nichž mnozí měli manifestní srdeční selhání), kteří měli anginu pectoris a průměrnou vstupní SF 79 tepů/min. (6). Za různou účinnost léčby ivabradinem může být zodpovědná právě tato specifická konstelace různých patofyziologií v obou souborech nemocných. Za pozornost také stojí skutečnost, že studie SIGNIFY odhalila nežádoucí účinky ivabradinu, jako je bradykardie (očekávané) a fibrilace síní (neočekávané). Oba typy arytmií mohly přispět ke komorbiditám a nežádoucím účinkům ve studii. Proto je třeba nemocným s ICHS bez systolické dysfunkce levé komory či srdečního selhání podávat ivabradin s jistou obezřetností (10).

Po publikování výsledků studie SIGNIFY Evropská léková agentura (European Medicines Agency, EMA) znovu zkontrolovala všechny výsledky studií s ivabradinem a vydala praktická doporučení pro snížení rizika kardiovaskulárních příhod u nemocných, kteří užívají ivabradin v léčbě ICHS (13). Léčbu anginy pectoris ivabradinem lze zahájit pouze v případech, že hodnota klidové SF je minimálně 70 tepů/min. Počáteční dávka ivabradinu nesmí být vyšší než 5 mg dvakrát denně a maximální dávka ne vyšší než 7,5 mg dvakrát denně. Pokud se symptomy anginy pectoris do 3 měsíců od zahájení léčby vůbec nezmírní nebo zmírní jen v omezené míře, je nutno léčbu vysadit. Dále se nedoporučuje podávat ivabradin společně s bradykardizujícími blokátory kalciového kanálu verapamilem a diltiazemem. A konečně se doporučuje nemocné, kterým byl nasazen ivabradin, sledovat na rozvoj fibrilace síní. Pokud se během léčby fibrilace síní objeví, je nutno opět důkladně zvážit pokračování léčby ivabradinem.

V České republice je ivabradin registrován pro dvě diagnózy – léčbu stabilní anginy pectoris a léčbu chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (systolického srdečního selhání), v obou případech pouze u nemocných, kteří mají sinusový rytmus. Indikační omezení pro úhradu z veřejného zdravotního pojištění znějí následovně:

- Ivabradin je předepisován k symptomatické léčbě chronické stabilní anginy pectoris u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, užívajících adekvátní farmakoterapii, po revaskularizaci nebo pokud nebyla revaskularizace proveditelná, se sinusovým rytmem a srdeční frekvencí větší nebo rovnou 70 tepům/min:
 - u kterých jsou kontraindikovány nebo nejsou tolerovány betablokátory, nebo
 - v kombinaci s betablokátozem u pacientů, kteří nejsou dostatečně kontrolováni maximální tolerovanou dávkou betablokátoru.
- Ivabradin je indikován u nemocných se systolickým srdečním selháním ve funkční třídě NYHA II až IV, kteří mají sinusový rytmus a klidovou srdeční frekvenci větší nebo rovnou 75 tepům/min. a kteří jsou na standardní léčbě srdečního selhání včetně betablokátorů, nebo pokud je léčba betablokátozem kontraindikována nebo netolerována. V případě, že po 3 měsících léčby není dosaženo klinicky významného poklesu srdeční frekvence, léčba není dále indikována.

Předpis ivabradinu je omezen na kardiology a internisty (14).

Současné doporučené postupy ESC pro léčbu ICHS z roku 2013 (15), které převzala i ČKS (16) jen okrajově uváděly možnost použití ivabradinu pro zmírnění symptomů anginy pectoris ještě před publikací výsledků studie SIGNIFY. Ivabradin je v nich doporučován jako antianginózní lék 2. linie, až po selhání standardní antianginózní medikace. Postavení ivabradinu v současných doporučených postupech ESC/ČKS pro léčbu ICHS i chronického srdečního selhání tak zůstává v platnosti a je nyní podloženo fakty (10).

Literatura

1. Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 823–830.
2. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529–2536.
3. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 540–548.
4. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised, placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875–885.
5. 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.
6. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2337–2345.
7. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Study assessInG the morbidity-mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine inpatients with coronary artery disease (SIGNIFY trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease without clinical heart failure. *Am Heart J* 2013; 166: 654–661.
8. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 1091–1099.
9. Ohman M, Alexander KP. The challenges with chronic angina. (Editorial). *N Engl J Med* 2014; 371: 1152–1153.
10. Reil JC, Böhm M. Can ivabradine still be used in clinical practice after the 'SIGNIFY' trial? *Eur Heart J* 2015; 36: 1353–1354.
11. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker S, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–1847.
12. Hradec J, Vitovec J, Špinar J. Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání – 2012. Připraven Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2013; 55: 33–48 (česky), event. *Cor et Vasa* 2013; 55: e25–e40 (anglicky).
13. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Corlentor_and_Procoralan/human_referral_prac_000044.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f, accessed on August 26, 2015.
14. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0025969&tab=prices>, accessed on August 26, 2015.
15. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949–3003.
16. Želízko M, Toušek F, Skalická H. Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu stabilní ischemické choroby srdeční – 2013. Připraven Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2014; 56: 313–328 (česky), event. *Cor Vasa* 2014; 56: e259–e273 (anglicky).

prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC

3. interní klinika 1. LF UK a VFN
U nemocnice 1, 128 08 Praha 2
jhradec@vfn.cz
