proLékaře.cz | 30.7.2025

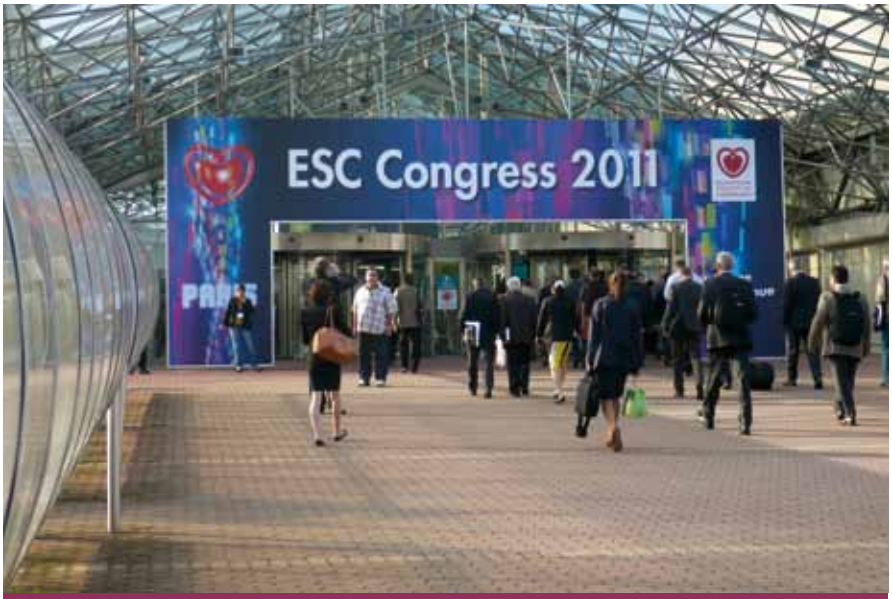
ESC KONGRES PAŘÍŽ 2011: NOVÉ PODSTUDIE STUDIE SHIFT: SHIFT-PRO HQOL A SHIFT-ECHO

M. Fejfuša

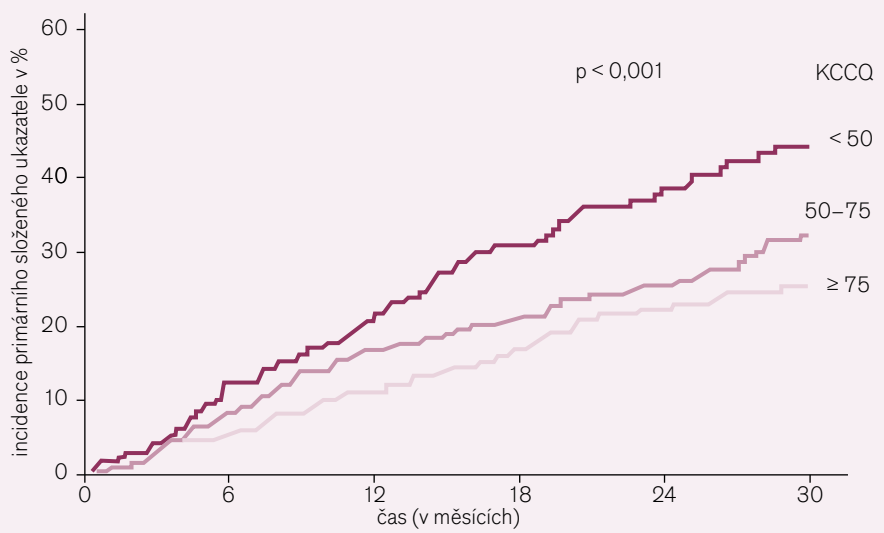
Na Evropském kardiologickém kongresu v Paříži v srpnu 2011 (obr. 1) byly v prestižní sekci Clinical Trial Update poprvé prezentovány výsledky podstudií SHIFT-PRO HQoL (Patient Related Outcomes Health-related Quality of Life) o vlivu redukce srdeční frekvence na kvalitu života a SHIFT-ECHO o zlepšení srdeční funkce a remodelace levé komory srdeční po přidání ivabradinu (obchodní název v České republice Procoralan) navíc k základní léčbě pacientů se srdečním selháním. Hlavní autorkou podstudie SHIFT-PRO HQoL byla Inger Ekmanová (Göteborg), podstudie SHIFT–ECHO Jean-Claude Tarif (Montreal).

Hlavní výsledky klinického hodnocení studie SHIFT byly představeny v roce 2010 na kongresu ESC ve Stockholmu. Ukázaly, že u pacientů se středně těžkým až těžkým srdečním selháním (NYHA II–IV) došlo po přidání ivabradinu pacientům se sinusovým rytmem a srdeční frekvencí více než 70 tepů/min (při užívání betablokátorů) ke snížení rizika úmrtí na srdeční selhání o 26 % a hospitalizací pro zhoršené srdeční selhání rovněž o 26 %.

Nové analýzy klinického hodnocení kvality života v podstudii SHIFT-PRO HQoL zahrnovaly 1 944 pacientů s chronickým srdečním selháním z 24 zemí, kteří byli randomizováni k užívání buď ivabradinu (968 osob) nebo placeba (976 osob) navíc ke standardní léčbě srdečního selhání. Průměrná doba sledování byla 22,9 měsíce. Počáteční dávku ivabradinu dvakrát 5 mg denně bylo možno upravit na dvakrát 7,5 mg denně nebo dvakrát 2,5 mg denně dle klidové tepové frekvence a snášenlivosti. Průměrný věk sledovaných byl 61 let, 76 % byli muži, srdeční selhání před randomizací trvalo čtyři roky, dvě tře-

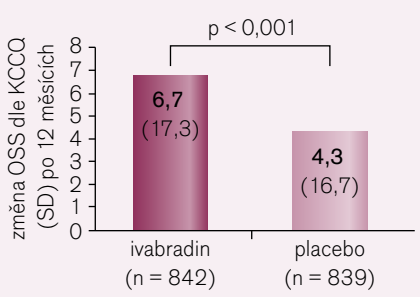


Obr. 1. ESC kongres Paříž 2011.



Obr. 2. Primární složený cíl studie SHIFT (KV mortalita/úmrtí pro srdeční selhání) dle hodnot všeobecného souhrnného skóre kvality života OSS dle klasifikace KCCQ.

proLékaře.cz | 30.7.2025



Obr. 3. Všeobecné souhrnné skóre kvality života OSS hodnocené dle dotazníku KCCQ. Změna mezi vstupní hodnotou a stavem po 12 měsících.

Tab. 1. Typ a dávky betablokátorů při vstupu do podstudie SHIFT-ECHO.

	ivabradin N = 304	placebo N = 307	celkem N = 611
betablokátory průměrná denní dávka v mg	92 % pacientů	91,5 % pacientů	92 % pacientů
carvedilol	23,5	23,5	23,5
bisoprolol	6,2	5,7	5,9
metoprolol sukcinát	131,3	131,9	131,6
metoprolol tartrát	72,2	115,8	96,1
nebivolol	6,4	4,3	5,4
pacienti s cílovou dávkou betablokátorů	27 %	31 %	29 %
pacienti s více než 50% cílovou dávkou betablokátorů	57 %	55 %	56 %

tiny pacientů trpělo ischemickou kardiopatií, 58 % bylo ve třídě NYHA II, 42 % ve třídě III a IV. Průměrná ejekční frakce levé komory byla 28 % a srdeční frekvence 80 tepů/min. 90 % pacientů užívalo betablokátory, inhibitory ACE nebo sartany 95 %, antagonisty aldosteronu více než dvě třetiny, 19 % digoxin a více než 80 % diuretika.

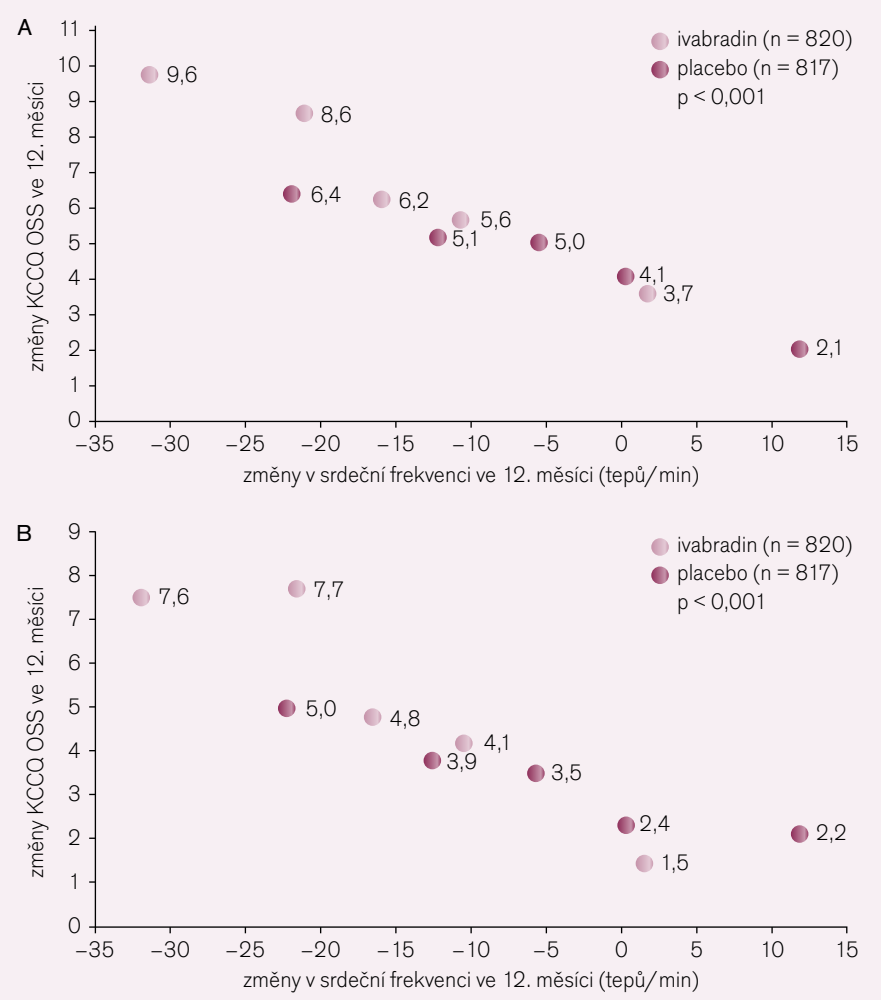
Kvalita života související se zdravotním stavem (Health-related Quality of Life – HQoL) byla hodnocena užitím dotazníku KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire). Byly zjišťovány dva soubory skóre (každý od 0 do 100): první, klinické souhrnné skóre (Clinical Summary Score – CSS) hodnotilo fyzické omezení a příznaky (dušnost, únavu, omezení v denní aktivitě). Druhé, celkové souhrnné skóre (Overall Summary Score – OSS) hodnotilo navíc sociální omezení pacientů s chronickým srdečním selháním. Čím vyšší bylo skóre, tím lepší byla kvalita života.

Výsledky: Pacienti s KCCQ ≤ 50 měli signifikantně vyšší riziko pro primární složený ukazatel, kterým byla kardiovaskulární smrt nebo hospitalizace pro zhoršené srdeční selhání (CSS p = 0,002, OSS p = 0,007) ve srovnání s pacienty, kteří měli skóre ≥ 75 (obr. 2). Léčení ivabradinem redukovalo průměrnou srdeční frekvenci po jednom roce o 14,8 tepů/min proti 4,9 tepů/min v placebové skupině. Zlepšení skóre dle KCCQ proti vstupnímu vyšetření bylo o 5 bodů u ivabradinové skupiny a o 3,3 body v placebové skupině pro CSS (rozdíl mezi skupinami 1,8 p = 0,018), resp. 6,7 bodů a 4,3 body pro OSS (rozdíl mezi skupinami 2,4 p = 0,001) (obr. 3). Zlepšení v obou sledovaných skóre HQoL bylo ve vztahu k redukci srdeční frekvence, pro CSS (p ≤ 0,001) i pro OSS (p ≤ 0,001) (obr. 4). Ačkoli tento vztah byl pozorován v obou skupinách, více vyjádřen byl v ivabradinové skupině.

Autoři při rozboru studie upozorňují, že léčení betablokátory, které je spojené s podobnou redukcí srdeční frekvence a také mortalitou pro srdeční selhání, nebylo provázeno zlepšením kvality života, jak ukázala metaanalýza [1].

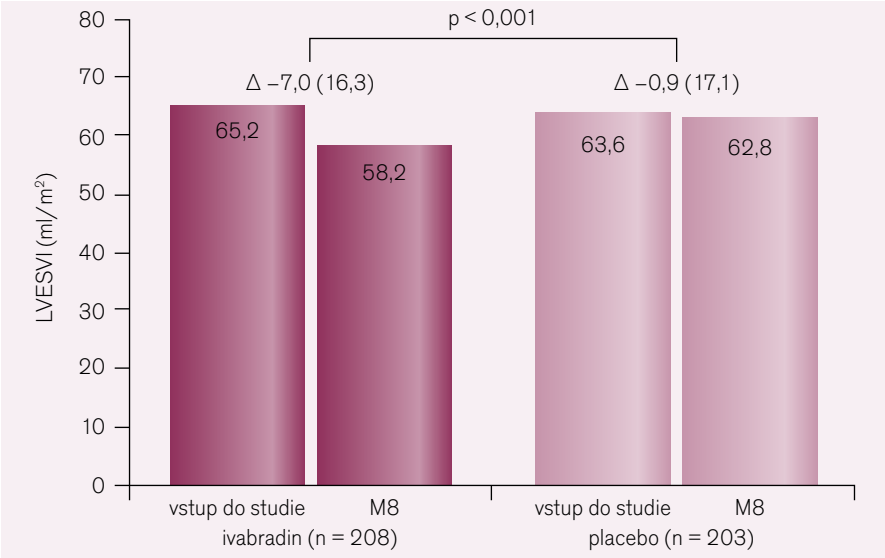
Oponent E. Erdmann (Kolín nad Rýnem) považuje klasifikaci NYHA a hodnocení kvality života za příliš měkká, i když důležitá kritéria. Objektivní a specifický dotazník KCCQ se proto jeví i do budoucna jako vhodný pro užívání v klinickém hodnocení ve studiích i jako pomocný terapeutický prostředek.

Závěr podstudie SHIFT-PRO HQoL: Studie ukázala, že u pacientů s chronickým

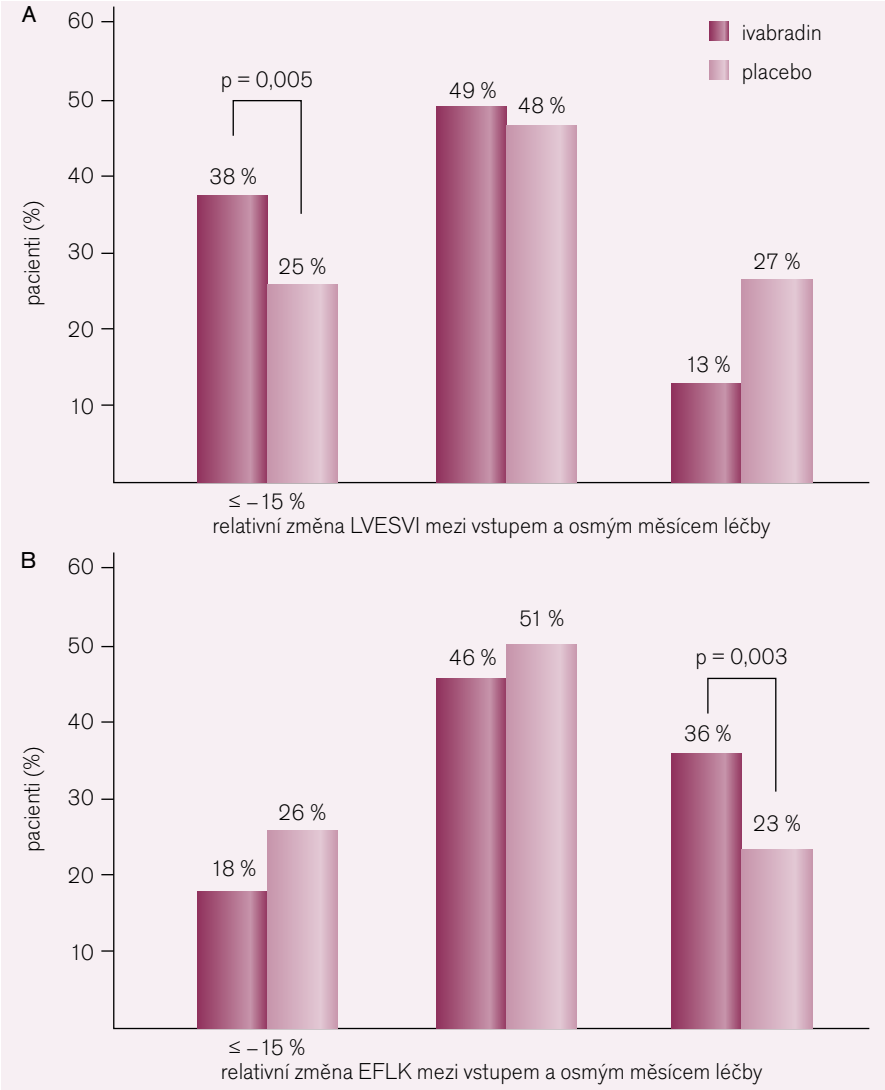


Obr. 4. Změny v KCCQ ve 12. měsíci ve srovnání se změnami v srdeční frekvenci pro OSS (a) a CSS (b).

proLékaře.cz | 30.7.2025



Obr. 5. Primární ukazatel podstudie SHIFT-ECHO index objemu levé komory na konci systoly. Změny po osmi měsících léčby oproti vstupnímu vyšetření.



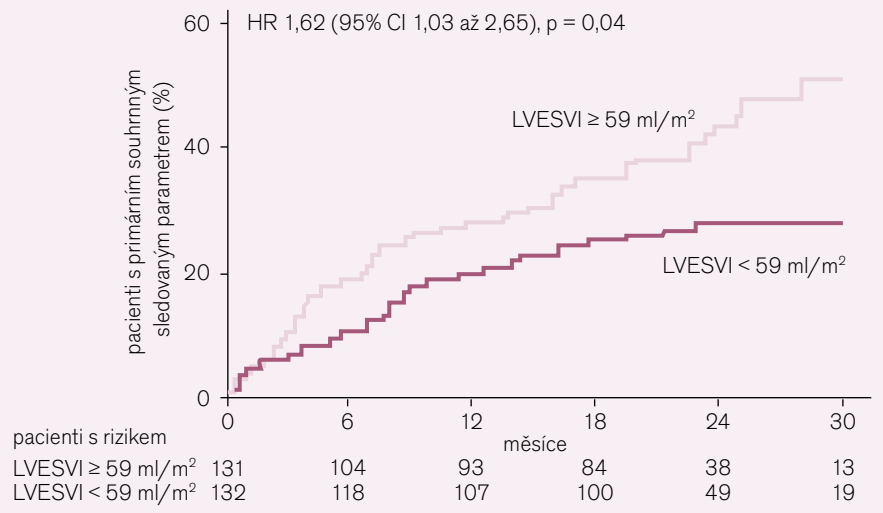
Obr. 6a, b. a) relativní změna indexu levé komory na konci systoly (left ventricular end-systolic volume index – LVESVI) a b) absolutní změna ejekční frakce levé komory (EFLK) od vstupu do doby po osmi měsících. Plné a prázdné sloupce představují procenta pacientů, kteří splnili echokardiografická kritéria pro skupiny s ivabradinem a placebem.

srdečním selháním se systolickou dysfunkcí a u těch, kteří mají sinusový rytmus s klidovou srdeční frekvencí ≥ 70 tepů/min, byla redukce srdeční frekvence ivabradinem spojena se zlepšením kvality života. Zhoršená kvalita života související se zdravotním stavem je spojena se vzestupem rizika kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizací pro zhoršené srdeční selhání.

Podstudie SHIFT-ECHO byla provedena v 89 centrech ve 21 zemích. Po dvoutýdenním vstupním období bylo 411 pacientů náhodně zařazeno do skupin užívajících buď ivabradin, nebo placebo ve stejných dávkách, jak uvedeno v podstudii SHIFT-PRO HQoL, které byly přidány navíc ke standardní léčbě srdečního selhání včetně betablokátorů.

Primárním sledovaným parametrem podstudie SHIFT-ECHO byla změna indexu objemu LK na konci systoly (LVESVI) během osmi měsíců od zařazení. Sekundárními parametry byly změny indexu objemu LK na konci diastoly (LVEDVI), neindexované objemy LK na konci systoly a diastoly (LVESV a LVEDV) a ejekční frakce LK (EFLK) za stejné období. Terciárními parametry byly index objemu levé síně na konci systoly, stupeň diastolické dysfunkce (měřené dopplerovskou echokardiografií), stupeň mitrální regurgitace, index výkonnosti myokardu pravé komory a maximální rychlost kmitu v pravé komoře (hodnoceno též dopplerovskou echokardiograií). Délka podstudie osm měsíců byla považována za dostačující pro zjištění případného příznivého účinku na remodelaci LK. Echokardiografické vyšetření bylo prováděno při vstupu do studie a po osmi měsících léčby. Oba záznamy prováděl stejný echokardiografista stejnou technikou a stejným zařízením. V centrech s potřebným vybavením bylo prováděno tkáňové dopplerovské vyšetření. Všechny záznamy byly ukládány v digitalizované podobě na CD-ROM. Echokardiogramy byly hodnoceny centrálně v kanadském Montreal Heart Institute pod dohledem dvou kardiologů, žádný z echokardiografistů neznal způsob léčby daného pacienta ani pořadí vyšetření (vstupní nebo kontrolní). Oba záznamy daného pacienta byly hodnoceny při dvou samostatných příležitostech, kdy obrazy analyzoval stejný echokardiografista a jejich hodnocení potvrdil stejný kardiolog bez znalostí výsledků druhého vyšetření. Pacienti s fibrilaci síní nebyli přijati do podstudie. Diastolická funkce byla klasifikována pomocí standardních kri-

proLékaře.cz | 30.7.2025



Obr. 7. Kaplan-Meierovy kumulativní křivky příhod primárního souhrnného sledovaného parametru (kardiovaskulární mortalita nebo hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání) studie SHIFT ve skupině s placebem podle průměrné hodnoty indexu objemu levé komory na konci systoly (left ventricular end-systolic volume index – LVESVI) ≥ 59 ml/m² vs < 59ml/m².

térií jako normální, porucha relaxace LK jako pseudonormální nebo restriktivní funkce LK.

Základní charakteristiky populace v podstudii SHIFT-ECHO: průměrný věk byl 59,7 let, 81 % muži, 91 % běloši. Klidová průměrná srdeční frekvence při vstupu byla 78,6 tepů/min, 66 % pacientů mělo srdeční selhání ischemické etiologie. Srdeční selhání II. nebo III. st. dle klasifikace NYHA bylo přibližně u stejného počtu pacientů. Betablokátory užívalo 92 % pacientů (tab. 1), inhibitory ACE nebo sartany 94 %. Charakteristiky populace v podstudii byly podobné jako v hlavní studii.

Výsledky: Srdeční frekvence ve skupině s ivabradinem se zpomalila o 14,7 tepů/min na 63,5 po osmi měsících proti 5,8 na 72,2 tepů/min ve skupině s placebem. Průměrná hodnota LVESVI byla při základním vyšetření v obou skupinách podobná (65,2 ml/m² vs 63,6 ml/m²). Po osmi měsících léčby bylo zjištěno statisticky významné snížení LVESVI v ivabradinové skupině ve srovnání s placebem –7,0 ml/m² vs –0,9 ml/m² (obr. 5). Ke snížení LVESVI o 15 % a více došlo u většího počtu pacientů s ivabradinem než ve skupině s placebem (38 %, resp. 25 % (obr. 6a). Průměrné hodnoty sekundárních kritérií účinnosti při vstupním vyšetření byly ve skupinách s ivabradinem a placebem podobné. Statisticky významné účinky léčby ivabradinem ve srovnání s placebem po osmi měsících byly zjištěny u LVEDVI (p = 0,0002), LVESV (p ≤ 0,001), LVEDV (p = 0,001) a EFLK (p ≤ 0,001). Ve skupině s ivabradinem došlo ke zvýšení EFLK o 2,4 ± 7,7 %, ve skupině s placebem nebyla u tohoto ukazatele zjištěna žádná změna (–0,1 ± 8 %), zvýšení EF v ivabradinové skupině bylo vysoce statisticky signifikantní (p < 0,001). U více než jedné třetiny (36 %) pacientů ve skupině s ivabradinem bylo navíc zaznamenáno více než 5% zvýšení EFLK vs méně než u jedné čtvrtiny (23 %) ve skupině s placebem (p = 0,003) (obr. 6b). Terciární sledované ukazatele byly hodnoceny v omezeném počtu nemocných. V žádné z obou skupin nebyla pozorována významná změna indexu objemu levé síně na konci systoly či indexu výkonu myokardu pravé komory. Po osmi měsících došlo ve skupině s ivabradinem ke zvýšení maximální rychlosti kmitu v pravé komoře (PK) a ke snížení ve skupině s placebem. U 351 pacientů byla při základním vyšetření a po osmi měsících zjištěna mitrální insuficience. Z tohoto počtu došlo ke zmírnění regurgitace alespoň o jeden stupeň u 18 pacientů (10 %) ve skupině s ivabradinem proti 14 pacientům (8 %) ve skupině s placebem (p = 0,47). Více pacientů se zlepšilo nejméně o jeden stupeň v diastolické dysfunkci LK v ivabradinové skupině (22 %) proti 10 % v placebové skupině (p = 0,02).

Aby bylo možno hodnotit dopad vstupních hodnot ECHO parametrů, které odrážejí systolickou funkci LK, rozdělili autoři skupinu s placebem podle průměrné vstupní hodnoty LVESVI 59 ml/m² a zjistili, že incidence primárního souhrnného ukazatele (hospitalizace pro zhoršené srdeční selhání nebo kardiovaskulární smrt) byly statisticky významně vyšší u pacientů s vyššími hodnotami (p = 0,004) (obr. 7).

Jako určitou limitaci uvádějí autoři skutečnost, že substudie byla provedena s pacienty se srdeční frekvencí vyšší než 70 tepů/min, se sinusovým rytmem a převážně mužskou populací, což omezuje vztažení výsledků na širší populaci pacientů se srdečním selháním. Určitým omezením bylo též vyřazení asi jedné třetiny pacientů z analýzy, většinou pro horší kvalitu nebo shromažďování echo záznamů.

Oponent M. Metra (Brescia) upozornil na malý počet pacientů s cílovou dávkou betablokátorů (tab. 1) a vyslovil otázku, jaké by byly závěry studie v případě vyšších dávek betablokátorů při vstupu do studie (s tím koresponduje též relativně vyšší průměrná tepová frekvence pacientů při vstupu do studie – 78,6 tepů/min – pozn. aut. ref.). Rovněž upozornil na limitovaný soubor pacientů, u nichž bylo dosaženo reverzní remodelace jen ve 38 %. Oponent gratuloval autorům studie a celému týmu a vyslovil potřebu více studií se selektovanými podskupinami pacientů a potenciálně novými indikacemi.

V jiné sekci během kongresu „Kontroverzní témata u srdečního selhání – vyšší srdeční frekvence“ se zamýšleli odborníci H. Krum (Melbourne) a K. Swedberg (Göteborg), zda je lepší maximalizovat dávku betablokátorů či spíše přidat ivabradin. Prof. Swedberg upozornil na možnost ovlivnění ejekční frakce vysokými dávkami betablokátorů a považoval za bezpečnější přidání ivabradinu.

Závěr podstudie SHIFT-ECHO: Ve studii došlo ke zřetelné redukci objemů levé komory srdeční a k signifikantnímu zlepšení ejekční frakce levé komory po přidání ivabradinu. Tyto výsledky ukazují, že ivabradin ovlivňuje progresi nemoci u pacientů při základní léčbě srdečního selhání.

Literatura

1. Dobre D, van Jaarsveld CH, de Jongste MJ et al. The effect of beta-blocker therapy on quality of life in heart failure patiens: a systematic review and meta-analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007; 16: 152–159.

MUDr. Michal Fejfuša, CSc.
Interní oddělení a kardiologická klinika
MN Ústí nad Labem
michal.fejfusa@seznam.cz