

Badanie SHIFT — iwabradyna w leczeniu niewydolności serca

Commentary to the article:

Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010; DOI:10.1016/S01406736(10)61198-1

Łukasz Kołtowski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Badanie SHIFT jest międzynarodowym, randomizowanym, kontrolnym badaniem klinicznym, przeprowadzonym metodą podwójnie zaślepiętej próby [1]. Zostało przeprowadzone w 677 ośrodkach z 37 krajów. Należy podkreślić rolę polskich badaczy w realizacji tego badania — w Komitecie naukowym znalazło się dwóch Polaków (prof. Grzegorz Opolski, prof. Piotr Ponikowski), a polskie ośrodki włączyły w sumie 480 pacjentów. Do badania kwalifikowano osoby z przewlekłą objawową niewydolnością serca (HF) i skurczową dysfunkcją lewej komory, > 18. roku życia, z rytmem zatokowym o częstości > 70 uderzeń/min, frakcją wyrzutową < 35% i przebyłą w ciągu ostatnich 12 miesięcy hospitalizację z powodu zaostrzenia objawów HF. Kryteriami wyłączenia były HF w przebiegu wrodzonej wady serca lub pierwotnej dużej wady zastawkowej, niedawno przeżyty zawał serca (< 2 miesiące), stymulacja komorowa lub przedsionkowo-komorowa przez ponad 40% dnia, migotanie lub trzepotanie przedsionków oraz objawowa hipotonia. Wykluczono również osoby otrzymujące leki antyarytmiczne klasy I (wg klasyfikacji Vaughana Williamsa), przyjmujące niedihydropirydynowych antagonistów kanału wapniowego lub substancje o działaniu hamującym na cytochrom P450 3A4. Protokół badania zakładał randomizację pacjentów do grupy leczonej iwabradyną, w docelowej dawce 7,5 mg 2 × d. i do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Iwabradynę dodano do standardowej farmakoterapii zgodnej z wytycznymi leczenia HF [2]. Osoby w grupie badanej otrzymały iwabradynę w dawce 5 mg dwa razy dziennie, która po 14 dniach była zwiększona do 7,5 mg dwa razy dziennie. W przypadku wystąpienia częstości serca w przedziale 50–60 uderzeń/min nie zwiększano dawki wyjściowej i utrzymano ją na poziomie

2 × 5 mg. Spadek częstości < 50 uderzeń/min wiązał się z redukcją dawki badanego leku do 2 × 2,5 mg. Wystąpienie bradykardii < 50 uderzeń/min lub objawów hipotonii upoważniało lekarza prowadzącego do redukcji dawki leku do najniższej dostępnej (2 × 2,5 mg) lub do odstawienia preparatu. Na złożony pierwszorzędowy punkt końcowy składały się: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub ponowna hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF. Głównym drugorzędowym punktem końcowym było wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub ponownej hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF u pacjentów otrzymujących przynajmniej 50% zalecanej dziennej dawki beta-adrenolityków [3, 4]. Dla pozostałych drugorzędowych punktów końcowych analizowano czas do ich wystąpienia, a zaliczono do nich: zgon z dowolnej przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z powodu HF, hospitalizację z dowolnych przyczyn, ponowną hospitalizację z przyczyn sercowo-naczyniowych i złożony punkt w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF i hospitalizacji z powodu niepowikłanego zgonem zawału serca.

WYNIKI

Do badania włączono 6558 pacjentów, a końcowej analizie poddano 6550 chorych losowo przydzielonych do grupy otrzymującej iwabradynę (n = 3241) i do grupy kontrolnej przyjmującej placebo (n = 3264). Średni czas trwania obserwacji wyniósł 22,9 miesiąca (rozstęp ćwiartkowy 18–28). W tabeli 1 przedstawiono wyjściową charakterystykę obu grup. Średni wiek chorych wyniósł 60,4 ± 11,4 roku, większość stanowili mężczyźni (76%), średnia czynność pracy serca wyniosła 79,9 ± 9,6 uderzeń/min, średnia wartość frakcji

Adres do korespondencji:

lek. Łukasz Kołtowski, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa, e-mail: lukasz.koltowski@infaredgroup.pl

Tabela 1. Charakterystyka grupy

	Iwabradyna (n = 3241)	Placebo (n = 3264)
Wiek (lata)	60,7 ± 11,2	60,1 ± 11,5
Płeć (mężczyzna)	2462 (76%)	2508 (77%)
Grupa etniczna:		
Kaukaska	2879 (89%)	2892 (89%)
Azjatycka	268 (8%)	264 (8%)
Inna	94 (3%)	108 (3%)
Nikotynizm	541 (17%)	577 (18%)
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	28,0 ± 5,1	28,0 ± 5,0
Parametry serca:		
Częstość pracy serca [uderzenia/min]	79,7 ± 9,5	80,1 ± 9,8
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	122,0 ± 16,1	121,4 ± 15,9
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	75,7 ± 9,6	75,6 ± 9,4
Frakcja wyrzutowa lewej komory (%)	29,0 ± 5,1	29,0 ± 5,2
Współczynnik przesączania kłębuszkowego [ml/min/1,73 m ²]	74,6 ± 22,9	74,8 ± 23,1
Klasa II NYHA	1585 (49%)	1584 (49%)
Klasa III NYHA	1605 (50%)	1618 (50%)
Klasa IV NYHA	50 (2%)	61 (2%)
Wywiad:		
Czas trwania HF (lata)	3,5 ± 4,2	3,5 ± 4,2
Przyczyna HF:		
Niedokrwienna	2215 (68%)	2203 (67%)
Nie-niedokrwienna	1026 (32%)	1061 (33%)
Zawał serca	1829 (56%)	1837 (56%)
Nadciśnienie tętnicze	2162 (67%)	2152 (66%)
Cukrzyca	973 (30%)	1006 (31%)
Przebyty udar mózgu	228 (7%)	295 (9%)
Migotanie lub trzepotanie przedsionków	263 (8%)	259 (8%)
Farmakoterapia (aktualna):		
Beta-adrenolityk	2897 (89%)	2923 (90%)
Inhibitor konwertazy angiotensyny	2565 (79%)	2551 (78%)
Sartan	455 (14%)	472 (14%)
Diuretyk (z wył. antagonistów aldosteronu)	2719 (84%)	2695 (83%)
Antagonista aldosteronu	1981 (61%)	1941 (59%)
Glikozydy nasercowe	706 (22%)	710 (22%)
Urządzenia	110 (3%)	134 (4%)
Terapia resynchronizująca	28 (1%)	44 (1%)
Kardiowerter defibrylator	92 (3%)	115 (4%)

wyrzutowej $29 \pm 5,1\%$, prawie wszyscy pacjenci byli w II (49%) i III (50%) klasie wg NYHA. Antagonistów układu renina–angiotensyna–aldosteron przyjmowało 5923 (91%) pacjentów, a beta-adrenolityki — 5820 (89%) chorych. Szczegółowy stosowanej farmakoterapii beta-adrenolitykami przedstawiono w tabeli 2. Autorzy przyznają, że zaledwie 56% pacjentów w badaniu przyjmowało beta-adrenolityki w dawce stanowiącej przynajmniej 50% dawki docelowej, a 26% pełną

dawkę. Główną przyczyną niskiej adhezji do tej terapii były hipotonia i zmęczenie. Iwabradynę przyjmowało 70% pacjentów. Jej średnia dawka w pierwszym roku badania wyniosła $2 \times 6,5 \pm 1,6$ mg i przełożyła się na istotną redukcję częstości pracy serca, która na koniec badania, w grupie poddanej interwencji, była o 8,1 uderzeń/min [95% przedział ufności (CI) 8,5–9,7] niższa niż w grupie kontrolnej. Pierwszorzęduowy złożony punkt końcowy wystąpił istotnie rzadziej w gru-

Tabela 2. Farmakoterapia

	Iwabradyna (n = 3241)	Placebo (n = 3264)
Pacjenci otrzymujący beta-adrenolityk	2897 (89%)	2923 (90%)
Karwedilol	1323 (46%)	1281 (44%)
Bisoprolol	721 (25%)	765 (26%)
Metoprolol (bursztynian)	399 (14%)	416 (14%)
Metoprolol (winian)	303 (10%)	315 (11%)
Nebiwolol	100 (3%)	52 (2%)
Inny	55 (2%)	52 (2%)

Tabela 3. Pierwszorzędowy i główne drugorzędowe punkty końcowe

	Iwabradyna (n = 3241)	Placebo (n = 3264)	Iloraz szans (95% CI)	P
Pierwszorzędowy punkt końcowy				
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub ponowna hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF	793 (24%)	937 (29%)	0,82 (0,75–0,90)	< 0,0001
Punkty końcowe związane ze zgonem				
Zgon z dowolnej przyczyny	503 (16%)	552 (17%)	0,90 (0,80–1,02)	0,092
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	449 (14%)	491 (15%)	0,91 (0,80–1,03)	0,128
Zgon z powodu HF	113 (3%)	151 (5%)	0,74 (0,58–0,94)	0,014
Pozostałe punkty końcowe				
Hospitalizacja z dowolnej przyczyny	1231 (38%)	1356 (42%)	0,89 (0,82–0,96)	0,003
Hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF	514 (16%)	672 (21%)	0,74 (0,66–0,83)	< 0,0001
Hospitalizacja z przyczyny sercowo-naczyniowej	977 (30%)	1122 (34%)	0,85 (0,78–0,92)	0,0002
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF albo hospitalizacja z powodu zawału serca niepowikłanego zgonem	825 (25%)	979 (30%)	0,82 (0,74–0,89)	< 0,0001

pie badanej niż w grupie placebo [24% v. 29%, iloraz szans (HR) 0,82, 95% CI 0,75–0,90; $p < 0,0001$]. Osiągnięcie tego wyniku badacze zawdzięczają przede wszystkim uzyskanej redukcji ponownych hospitalizacji z powodu HF w grupie przyjmującej iwabradynę v. placebo (16% v. 21%; $p = 0,003$). Nie wykazano istotnego zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych ($p = 0,128$) ani śmiertelności ogółem ($p = 0,092$) — szczegóły przedstawiono w tabeli 3. Pierwszorzędowy punkt końcowy został osiągnięty bez względu na wiek, płeć, przyjmowane beta-adrenolityki, przyczynę HF, klasę NYHA, obecność cukrzycy czy nadciśnienia tętniczego. Natomiast nie został on osiągnięty w uwzględnionej w protokole badania podgrupie pacjentów z czynnością serca < 77 uderzeń/min (poniżej mediany; $p = 0,029$) ani przyjmujących co najmniej połowę zalecanej dawki beta-adrenolityków (HR 0,90; 95% CI 0,77–1,04; $p = 0,155$). Poważne działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowywano równie często w obu grupach, obserwowano:

zaostrzenie niewydolności serca, objawową i bezobjawową bradykardię, migotanie przedsionków i zaburzenia widzenia. Jedyne bradykardia występowała istotnie częściej u pacjentów przyjmujących lek. Parametry badań laboratoryjnych nie różniły się między grupami.

DYSKUSJA

W omówieniu badania autorzy podsumowują, że dołączenie iwabradyny do podstawowego leczenia HF wiąże się z istotną redukcją powikłań przewlekłej HF. W prezentowanym badaniu SHIFT pierwszorzędowy punkt końcowy występował o 18% rzadziej w grupie leczonej w porównaniu z grupą kontrolną. Badacze zauważyli, że uzyskany efekt wynika głównie z wpływu na redukcję częstości hospitalizacji z powodu HF. Wynik został osiągnięty we wszystkich predefiniowanych podgrupach, choć w podgrupie pacjentów z czynnością serca poniżej mediany (77 uderzeń/min) był słabiej wyrażony. Odnosząc się do stosowanej farmakoterapii,

podkreślają, że pacjentów leczono zgodnie z aktualnymi standardami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [2], większość otrzymywała inhibitory układu renina–angiotensyna–aldosteron i beta-adrenolityki. Dawki tych ostatnich były niższe niż w innych badaniach klinicznych, ale wyższe w porównaniu z badaniami rejestrowymi, co skłoniło autorów do stwierdzenia, że badana populacja, pod względem profilu farmakoterapii, była bliższa codziennej praktyce klinicznej [5, 6]. Roczna śmiertelność w grupie kontrolnej była dość wysoka (18%). Niski udział stosowania w badanej populacji terapii resynchronizującej — 1% i kardiowerterów-defibrylatorów — 4% autorzy tłumaczą przyjętymi kryteriami włączenia do badania (poziom stymulacji < 60 uderzeń/min, rytm własny zatokowy > 40% doby). Badanie SHIFT jest pierwszym badaniem koncentrującym się na ocenie wpływu redukcji częstości pracy serca na rokowanie u pacjentów ze skurczową HF. Stosowanie iwabradyny przełożyło się na istotne obniżenie tego parametru (średnio o 15 uderzeń/min), największe korzyści odnieśli pacjenci z wyjściowo wysoką częstością. Ta obserwacja znajduje swoje odzwierciedlenie w wynikach dużych badań z zastosowaniem beta-adrenolityków, które również wykazały związek między przyspieszoną czynnością pracy serca i gorszym rokowaniem u pacjentów z HF [7]. Dlatego też, zdaniem autorów, kluczowym parametrem decydującym o efekcie odległym i uzyskanych w badaniu SHIFT wynikach jest stopień nasilenia tachykardii u pacjentów z HF. Przypominają, że w poprzednim badaniu z iwabradyną (BEAUTIFUL) podobny efekt uzyskano wyłącznie w podgrupie pacjentów z częstością pracy serca > 70 uderzeń/min [8]. Tym, co odróżniało populacje tych dwóch badań klinicznych, były spoczynkowa częstość pracy serca i podstawowa choroba serca. W dyskusji omówiono również wyniki dla podgrupy przyjmującej powyżej połowy zalecanej dawki beta-adrenolityku. Zwrócono uwagę, że istotną poprawę uzyskano wyłącznie w zakresie redukcji liczby hospitalizacji. Nie udało się wykazać istotnych różnic w zakresie pozostałych punktów końcowych, mimo że redukcja częstości pracy serca była proporcjonalnie taka sama jak w populacji ogólnej. Autorzy sugerują, że ich wykazanie wymagałoby zwiększenia liczebności w tej podgrupie. Badacze twierdzą, że terapia iwabradyną jest bezpieczna, dobrze tolerowana (zaledwie 1% pacjentów przerwało leczenie) i cechuje się

wysoką adhezją do zaleceń (70% leczonych iwabradyną przyjmowało docelową dawkę $2 \times 7,5$ mg). Wśród ograniczeń prezentowanego badania autorzy wymieniają słabą reprezentatywność badanej populacji (tab. 1) i brak możliwości formułowania wniosków w przypadku monoterapii iwabradyną. Podsumowując, autorzy zaznaczają, że uzyskane wyniki mają szczególne znaczenie przy dołączeniu iwabradyny do już stosowanej standardowej terapii HF u pacjentów z wysoką częstością pracy serca (> 70 uderzeń/min), którzy nie tolerują dużych dawek beta-adrenolityków.

Piśmiennictwo

1. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010; DOI:10.1016/S01406736(10)61198-1.
2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*, 2008; 29: 2388–2442.
3. Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2005; 26: 1115–1140.
4. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Lancet*, 1993; 342: 1441–1446.
5. Komajda M, Follath F, Swedberg K et al. The EuroHeart Failure Survey programme — a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J*, 2003; 24: 464–474.
6. de Groote P, Isnard R, Assayag P et al. Is the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment being filled? Insights from the IMPACT RECO survey. *Eur J Heart Fail*, 2007; 9: 1205–1211.
7. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med*, 2009; 150: 784–794.
8. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 817–821.