

# A BEAUTIFUL-vizsgálat eredményei: Az ivabradin csökkenti a koronária-eseményeket balkamra-diszfunkciós, stabil koronáriabetegeken

## Borbola József

Gottsegen György Országos  
Kardiológiai Intézet,  
Felnőtt Kardiológiai Osztály,  
Budapest

Levelezési cím:

Dr. Borbola József  
H-1450 Budapest, Pf. 88  
Tel.: (36-1) 215-1220  
Fax: (36-1) 215-7288  
E-mail: borbola@kardio.hu

A BEAUTIFUL Study egy multicentrikus, randomizált, prospektív, kettős vak, placebokontrollált, két csoportú tanulmány (2004–2008). A vizsgálat a szívfrekvenciát csökkentő, az  $I_f$ -csatornát gátló ivabradinnak a hatását tanulmányozta az optimális kezelésen felül, balkamra-diszfunkciós ( $EF \leq 39\%$ ) stabil koronáriabetegeken. 5479 beteg kapott ivabradint (átlagosan:  $2 \times 6,18$  mg/nap), 5438 beteg pedig placebót. Az utánkövetés 19 (16–24) hónapig tartott. Az ivabradin a 12. hónapban 6/min-nel csökkentette a szívfrekvenciát. Az ivabradin mellett a betegek 87%-a kapott béta-blokkolót, biztonságossági probléma nem merült fel. Az ivabradin kezelés nem befolyásolta a primer kompozit végpontot (kardiovaszkuláris halálozás, kórházi felvételt igénylő szívizominfarktus, kórházi felvétel újkeletű/romló keringési elégtelenség miatt) (HR: 1,00; 95% CI: 0,91–1,1;  $p=0,94$ ). Komoly mellékhatás 1233 (22,5%) ivabradint szedő betegnél fordult elő, míg 1239 (22,8%) betegnek volt hasonló tünete a placebo-csoportban ( $p=0,70$ ). A betegek egy előre specifikált, magasabb ( $\geq 70$ /min) szívfrekvenciás alcsoportjában az ivabradin kezelés nem befolyásolta ugyan a primer végpontot, de jelentősen csökkentette a másodlagos koronária-végpontokat: csökkent a szívizominfarktus miatti kórházi felvétel (HR: 0,64; 95% CI: 0,49–0,84;  $p=0,001$ ) és a revaszkularizációs igény (HR: 0,70; 95% CI: 0,52–0,93;  $p=0,016$ ). Az ivabradin adása esetén a magas szívfrekvencia ( $\geq 70$ /min) koronáriabetegeknek a koronária-események csökkentésére.

**BEAUTIFUL Study results: ivabradine reduces coronary events in stable coronary patients with left ventricular dysfunction.** The BEAUTIFUL Study is a multicenter, randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled 2-arm trial (2004–2008). The study is designed to evaluate the sinoatrial rate lowering drug, the  $I_f$  channel inhibitor ivabradine over placebo on top of standard therapy in reducing cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction ( $EF: \leq 39\%$ ). 5479 patients received ivabradine (mean: 6.18 mg twice daily) and 5438 patients received matched placebo. Median follow-up was 19 (16–24) months. Ivabradine reduced heart rate by 6 beats per minute at 12 months. Most (87%) patients were received beta-blockers in addition to study drugs, and no safety concern were identified. Ivabradine did not affect the primary composite endpoint (composite of cardiovascular death, admission to hospital for acute myocardial infarction, and admission to hospital for new onset or worsening heart failure) (HR: 1.00; 95% CI: 0.91–1.1;  $p=0,94$ ). 1233 (22.5%) patients in the ivabradine group had serious adverse events, compared with 1239 (22.8%) in controls ( $p=0,70$ ). In a prespecified subgroup of patients with heart rate of 70 bpm or higher, ivabradine did not affect the primary composite outcome. However, it did reduce secondary coronary endpoints: admission to hospital for myocardial infarction (HR: 0.64; 95% CI: 0.49–0.84;  $p=0,001$ ) and coronary revascularisation (HR: 0.70; 95% CI: 0.52–0.93;  $p=0,016$ ). Ivabradine could be used to reduce the incidence of coronary disease outcomes in patients with heart rate of 70 bpm or greater.

## Kulcsszavak:

$I_f$ -csatorna, ivabradin,  
szelektív szívfrekvencia-csökkentés,  
Beautiful Study,  
koronária-események

## Keywords:

$I_f$ -channel, ivabradine,  
selective decrease in sinoatrial rate,  
Beautiful Study, coronary events

Jóllehet az elmúlt évtizedben jelentős fejlődés történt a koronáriabetegség kezelésében, a kardiovaszkuláris megbetegedések még mindig a morbiditás/mortalitás vezető okai a világon (1). Nemrég közzétett adatok szerint az Európai Unió országaiban évente több mint kétmillió ember hal meg kardiovaszkuláris betegségek következtében, amelyek egyedül mintegy 192 billió euró kiadást jelentenek az európai gazdaságnak (2). Ráadásul, a REACH-vizsgálat (2007) felmérése szerint, még az optimálisan kezelt, stabil koronária-betegeken is mind a rekurrens szívizominfarktus, mind pedig a további revaszkularizáció reziduális rizikója magas a koronáriabetegség progresszív természeté miatt (3).

Számos epidemiológiai vizsgálat kimutatta, hogy koronáriabetegségben az emelkedett nyugalmi szívfrekvencia fokozott rizikót jelent a kardiovaszkuláris események bekövetkezésére (4, 5, 6, 7). Emellett az is ismert, hogy a magas szívfrekvencia összefügg a plakkruptúra gyakoriságával dokumentált koronáriabetegségben (4, 5, 6). Mindeddig azonban prospektív vizsgálat nem tanulmányozta azt a kérdést, hogy milyen nyugalmi szívfrekvencia emelkedési küszöb felett növekszik meg jelentősen a koronária-események gyakorisága. Mindezek alapján nagyon kíváncsok lehetünk lenné a kardiovaszkuláris farmakoterápiában – még a jelenlegi gyógyszeres kezelési lehetőségek mellett is – a szívfrekvencia szelektív csökkentése. Erre a célra jó lehetőséget kínál a mintegy 30 éve kifejlesztett, azóta széleskörűen vizsgált, a szívfrekvenciát szelektíve csökkentő, antianginás gyógyszerként már elfogadott ivabradin alkalmazása (8, 9).

Az ivabradin egy új, innovatív gyógyszer-csoport, az ún. sinuscsomó modulátorok első képviselője (8, 9). Ez a szer a sinuscsomó pacemaker-sejtjeiben az ún.  $I_f$  (funny)-ioncsatorna (HCN4 alaptípus) specifikus, dóziszfüggő gátlásával a spontán, diasztolés depolarizáció meredekségének csökkentése révén szelektíve mérsékli a szívfrekvenciát, anélkül, hogy más transzmembrán ionáramot vagy receptort befolyásolna. Az ivabradinnak nincs direkt hatása a szívizom kontraktilitására, a vérnyomásra, a kamrai repolarizációra (a  $QT_c$ -intervallumra), vagy az AV-, illetve a pitvari és a kamrai ingerületvezetésre. Nem rendelkezik ezért ún. proaritmiás aktivitással sem. Mivel csökkenti a szív oxigénfogyasztását, javítja a koronária-keringést, fokozza a koronária-vazodilatációt, ezért markáns antianginás és antiiszkémiás hatásokkal is rendelkezik, amelyeket számos klinikai vizsgálat bizonyított (8, 9). Az ivabradin Procoralan® néven került forgalomba (2007) Magyarországon.

### BEAUTIFUL-vizsgálat

A BEAUTIFUL Study egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált, prospektív, párhuzamos

kétszoportú tanulmány. A vizsgálat az ivabradinnak a placebohoz viszonyított, mortalitásra és a kardiovaszkuláris eseményekre, a vizsgálati végpontokra kifejtett hatását kísérte figyelemmel bal kamrai szisztolés diszfunkciós, stabil koronáriabetegeken. A vizsgálat 2005. januárban kezdődött és 2008. januárban zárult. A vizsgálati eredményeket az ESC 2008-as müncheni kongresszusán ismertették először, ugyanazon napokban jelent meg a Lancet-ben is (10, 11).

### Bevonási kritériumok

A bevonási kritériumok röviden a következők voltak: férfi vagy nő, 55 év feletti életkor (diabétesz esetén 18 év felett), dokumentált koronáriabetegség, csökkent bal kamrai szisztolés funkció ( $EF \leq 39\%$ , végdiasztolés bal kamrai átmérő  $>56$  mm),  $\geq 60$ /min sinusritmus nyugalomban, stabil klinikai tünetek az elmúlt 3 hónapban, valamint optimális, konvencionális stabil gyógyszeres kezelés az elmúlt egy hónapban.

### Vizsgálati végpontok

Primer végpont: kompozit jellegű, amely a kardiovaszkuláris halálozásból, valamint az akut szívizominfarktus vagy újkeletű/romló keringési elégtelenség miatti hospitalizációból áll.

Szekunder végpontok:

- × kompozit jellegű, amely az akut koronária szindróma, koronária-revaszkularizáció, újkeletű/romló keringési elégtelenség miatti hospitalizációból áll. Koronáriabetegség okozta mortalitás „All-cause”-mortalitás.
- × Fatális vagy nem-fatális szívizominfarktus.
- × A primer és szekunder kompozit végpontok egyedi komponensei.

### A vizsgálat célkitűzése, analízise

A BEAUTIFUL Study egy klinikai és egy patofiziológiai kérdést tanulmányozott:

- × az ivabradinnak a placebohoz viszonyított, kardiovaszkuláris eseményekre kifejtett hatását bal kamrai szisztolés diszfunkciós stabil koronáriabetegeken, az optimális, konvencionális gyógyszeres kezelésen felül, valamint
- × az alacsonyabb ( $<70$ /min) és a magasabb ( $>70$ /min) nyugalmi szívfrekvencia hatását a vizsgálat primer és szekunder végpontjaira.

Az összes vizsgálati végpontot statisztikailag elemezték az egész vizsgált populációt (nyugalmi szívfrekvencia:  $\geq 60$ /min) tekintve, valamint a  $\geq 70$ /min nyugalmi szívfrekvencia feletti betegcsoportra vonatkozóan is.

A BEAUTIFUL-vizsgálat tervezéséről, a beválasztási kritériumairól, kizárási feltételeiről, a primer és szekunder végpontokról, a vizsgálatba bevont betegek sajátosságairól, a vizsgálat menetéről előző közlemények rész-

## Borbola: A BEAUTIFUL-vizsgálat eredményei

letesen beszámoltak (12, 13, 14, 15). Jelen közlemény célja a BEAUTIFUL Study főbb eredményeinek ismertetése.

### A BEAUTIFUL-vizsgálat eredményei

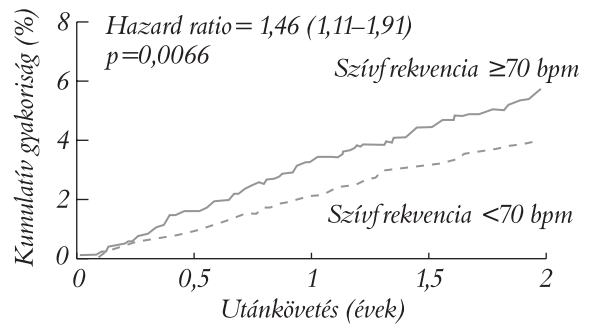
A BEAUTIFUL-vizsgálatban 33 ország 781 centrumából 10.917 beteg vett részt, akiknek stabil koronária-betegsége, csökkent bal kamrai szisztolés funkciója ( $EF \leq 39\%$ ) és sinusütem mellett 60/min feletti nyugalmi pulzusszáma volt. 5479 beteg ivabradint ( $2 \times 5$  mg vagy  $2 \times 7,5$  mg/nap), 5438 beteg pedig placebót kapott. A vizsgálat átlagos hossza 19 hónap (maximum: 35 hónap) volt. Az ivabradinos betegcsoport átlagosan  $2 \times 6,18$  mg/nap gyógyszert kapott, amely a pulzusszámot 5/min-nel csökkentette a második év végére. A betegek nagy része a kezelési iránymutatók által javasolt, optimális kardiovaszkuláris terápiát kapta. A randomizált betegek jellemzőit összefoglalóan az 1. táblázat mutatja be.

#### AZ IVABRADIN HATÁSA A PRIMER KOMPOZIT VÉGPONTRA

A BEAUTIFUL-vizsgálatban a primer kompozit végpontban nem volt különbség az ivabradinos betegcsoport (844 esemény, 15,4%) és a placebo csoport (832 esemény, 15,3%) között (HR 1,00; 95% CI: 0,91–1,10;  $p=0,94$ ). Az ivabradin hatása nem különbözött a placebo csoporttól az összes előzetesen specifikált alcsoportban: béta-blokkoló szedése, életkor (70 év alatt vagy felett), nem, diabétesz vagy metabolikus szindró-

#### 1. táblázat. A BEAUTIFUL-vizsgálatban résztvevő betegek általános jellemzői (az adatok átlagérték $\pm$ standard deviációk)

<i>Demográfiai adatok</i>	
Betegszám	10.917
Életkor (évek)	65 $\pm$ 8
Nyugalmi pulzusszám (bpm)	71,6 $\pm$ 9,9
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	128 $\pm$ 15,7
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	77,5 $\pm$ 9,3
<i>Társbetegségek</i>	
Hipertónia (%)	70
Előző MI (%)	88
A legutóbbi MI óta eltelt idő (évek)	6 $\pm$ 6
Előző revaszkularizáció (%)	52
Diabétesz (%)	37
<i>Gyógyszeres kezelés</i>	
RAS-blokkolók (%)	90
Antitrombotikus szerek (%)	94
Statinok (%)	74
Béta-blokkolók (%)	87



1. ábra. A szívfrekvencia előrejelzője a szívizominfarktus miatti kórházi felvételnek a placebo csoportban ( $\geq 70$ /min szívfrekvencia mellett 46%-kal nagyobb volt a fatális vagy nem-fatális szívizominfarktus miatti hospitalizáció)

ma jelenléte vagy hiánya, előzetes szívizominfarktus, revaszkularizáció, hipertónia, keringési elégtelenség NYHA-osztálya, bal kamrai ejekciós frakció 35% felett vagy alatt. Nem volt különbség a halálozásban sem: 572 beteg (10%) halt meg az ivabradinnal kezelt betegcsoportban, 547 beteg (10%) pedig a placebo betegcsoportban (HR 1,04; 95% CI: 0,92–1,16;  $p=0,55$ ).

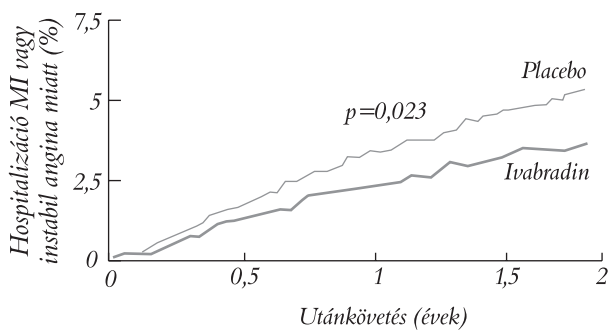
#### A 70/MIN FELETTI SZÍVFREKVENCIA HATÁSA A KORONÁRIAESEMÉNYEKRE

70/min feletti szívfrekvencia mellett fokozódik a koronária-események rizikója stabil koronáriabetegeken. A BEAUTIFUL-vizsgálat első fontos eredménye az volt, hogy azoknál a stabil koronáriabetegeknél, akiknek a nyugalmi szívfrekvenciája  $\geq 70$ /min, jelentősen nagyobb a kardiovaszkuláris halálozás (34%), keringési elégtelenség miatti kórházi felvétel (53%), fatális vagy nem-fatális szívizominfarktus miatti kórházi felvétel (46%) (1. ábra), valamint a koronária-revaszkularizáció (ACBG + PCI) (38%) gyakorisága a 70/min alatti betegcsoporthoz viszonyítva. A 70/min feletti betegcsoportban a kontroll 79/min-ről az ivabradin 66/min-re csökkentette a nyugalmi szívfrekvenciát, amely a placebo csoporthoz képest 6,9/min-nel volt kevesebb az utánkövetés végén, vagyis a nyugalmi szívfrekvencia-csökkenés ivabradin hatására stabil maradt a vizsgálat végéig.

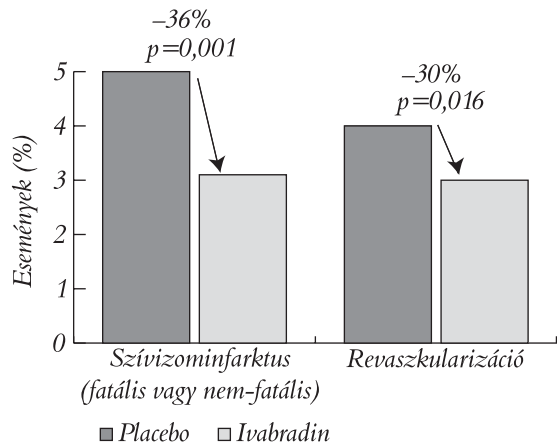
#### AZ IVABRADIN HATÁSA OPTIMÁLIS PREVENTÍV TERÁPIA ESETÉN

Az ivabradin csökkenti a koronária-eseményeket a már optimális preventív terápiát kapó betegeken. A betegeknek egy előzetesen specifikált alcsoportjában, akiknek a nyugalmi szívfrekvenciája 70/min felett volt, az ivabradin kezelés jelentősen, 22%-kal csökkentette a kompozit koronária-végpontot (kórházi felvétel fatális vagy nem-fatális szívizominfarktus vagy instabil angina pectoris miatt) (HR [95% CI]: 0,78 (0,62–0,97);  $p=0,023$ ) (2. ábra). Az ivabradin jótékony hatása a jelen-

## Borbola: A BEAUTIFUL-vizsgálat eredményei



2. ábra. Az ivabradin kezelés hatása a koronária-események gyakoriságára  $\geq 70$ /min szívfrekvencia esetén (Az ivabradin kezelés 22%-kal csökkentette a miokardiális infarktus – MI – vagy instabil angina miatti kórházi felvételt)



3. ábra. Az ivabradin hatása a kórházi felvételt igénylő szívizominfarktus és a revaszkularizációs igény gyakoriságára  $\geq 70$ /min szívfrekvenciás stabil koronáriabetegeken (Az ivabradin kezelés 36%-kal csökkentette a szívizominfarktus gyakoriságát, 30%-kal pedig a revaszkularizációs igényt)

leg javasolt optimális gyógyszeres kezelésen felül jelentkezett már néhány hónapos kezelés után és végig megfigyelhető volt az átlagosan közel 2 éves utánkövetés során.

### AZ IVABRADIN CSÖKKENTI A SZÍVIZOMINFARKTUST ÉS A KORONÁRIA-REVASZKULARIZÁCIÓT

A magas nyugalmi szívfrekvenciájú ( $\geq 70$ /min) ivabradinos betegcsoportban a gyógyszer jelentősen, 36%-kal csökkentette a fatális vagy nem-fatális szívizominfarktus miatti kórházi felvételt (HR [95% CI]: 0,64 [0,49–0,84];  $p=0,001$ ) (3. ábra), valamint szignifikánsan, 30%-kal csökkentette a koronária-revaszkularizáció szükségességét, beleértve a koronária-műtétet (CABG) és a perkután koronária-inter-

2. táblázat. Stabil koronáriabetegeken (csökkentett kamrai szisztolés funkció +  $\geq 70$  bpm nyugalmi szívfrekvencia) az ivabradin kezelés hatására észlelt főbb eredmények

	Relatív rizikócsökkenés	p-érték
Koronária-események	-22%	$p=0,023$
Szívizominfarktus	-36%	$p=0,001$
Revaszkularizáció	-30%	$p=0,016$

venciót (PCI) is (HR [95% CI]: 0,70 [0,52–0,93];  $p=0,016$ ) (3. ábra).

A stabil koronáriabetegeken az ivabradin hatására, az optimális preventív gyógyszeres kezelésen felül észlelt relatív rizikócsökkenést a 2. táblázatban tüntettük fel.

### AZ IVABRADIN BIZTONSÁGOSSÁGA ÉS MELLÉKHATÁSAI

A vizsgálat időtartama alatt a betegek az ivabradint igen jól tolerálták. A súlyos, nem kívánt mellékhatások gyakorisága nem különbözött az ivabradint szedő betegek (1233 beteg, 23%) és a placebo csoport (1239 beteg, 23%) között. A gyógyszeres kezelést 1528 beteg (28%) szakította meg az ivabradinos csoportban, 856 beteg (16%) pedig a kontrollcsoportban. A magasabb gyógyszeres kezelés abbahagyása az ivabradint szedőknél a bradycardia (705 beteg, 13%) miatt következett be, szemben a placebo csoporttal (79 beteg, 2%). Az összes bradycardia azonban csak 21%-ban volt szimptomatikus. Vizuális tünetek, foszfének, látászavar miatt 28 betegnél (0,5%) kellett elhagyni az ivabradint, hasonló panaszok 9 betegnél (0,2%) fordultak elő a placebo csoportban. Mind a bradycardia, mind pedig a vizuális zavarok reverzibilisek voltak.

Az ivabradin kitűnő biztonságosságát és jó tolerálhatóságát már több, mint húszezer betegen végzett klinikai vizsgálatok bizonyították. Az ivabradin/placebo csoportok 2%-ot meghaladó, részletes mellékhatás-profiljáról nemrég beszámoltak.

### Megbeszélés

A BEAUTIFUL-vizsgálatban az ivabradin kezelés a placebóval korrigálva az első 12 hónap után 6/min-nel, a 24. hónap végén pedig 5/min-nel csökkentette a nyugalmi szívfrekvenciát. Az ivabradin kezelés nem befolyásolta a vizsgálat primer kompozit végpontját (kardiovaszkuláris halálozás+kórházi felvételt igénylő akut szívizominfarktus+kórházi felvételt igénylő újkeletű/romló keringési elégtelenség) sem összességében, sem pedig egyik vizsgált alcsoport-analízis tekintetében. A BEAUTIFUL-betegek az irányelvek által javasolt, opti-

## Borbola: A BEAUTIFUL-vizsgálat eredményei

mális gyógyszeres kezelést nagyobb arányban kapták, mint pl. az EuroHeart Survey (15, 16) vizsgálatban a keringési elégtelenségben szenvedő betegek, valamint hasonló arányban, mint a stabil koronáriabetegek a COURAGE (15, 17) tanulmányban. Ennek ellenére a BEAUTIFUL-tanulmányban a kardiovaszkuláris események magasak voltak: évente mintegy 10% primer végpont-esemény fordult elő, amelyeknek fele fatális volt. Az ivabradin kezelést a betegek jól tolerálták, kevés mellékhatás fordult elő a bradycardia kivételével, amely túlnyomóan aszimptomatikus és reverzibilis volt. Biztonságossági problémák sem merültek fel dacára annak, hogy a betegek 87%-a szedett béta-blokkolót.

Az ivabradin kezelés neutrális hatása a primer kompozit végpontra annak következménye lehetett, hogy nehéz már egy, az irányelvek által javasolt maximális gyógyszeres kezelésben részesített (a RAAS-gátlókat, béta-blokkolókat, statinokat, antithrombocytá szereket közel száz százalékban kapták) placebo csoport mellett további, jelentős javulást elérni. További ok lehetett az is, hogy a primer kompozit végpontban a keringési elégtelenség miatti hospitalizáció is súlyozottan szerepelt, ezt viszont az ivabradin nem befolyásolta sem a 70/min szívfrekvencia alatti, sem pedig a feletti betegcsoportban. Felmerült az is, hogy kevés volt a vizsgálat során az 5-6/min szívfrekvencia-csökkentés, vagy pedig alacsony volt a  $\geq 60$ /min nyugalmi pulzusszám beválasztási kritérium. Ez utóbbira utal a vizsgálat  $\geq 70$ /min szívfrekvenciás alcsoportban kapott eredményeknek az analízise.

Ebben a betegcsoportban az ivabradinnak nem volt hatása a primer kompozit végpontra vagy a kardiovaszkuláris halálzásra, illetve a kórházi felvételt igénylő keringési elégtelenség előfordulására. Ezzel szemben az ivabradin jelentősen csökkentette a koronáriabetegséggel kapcsolatos végpontokat: szignifikánsan kevesebb volt a kórházi felvétel a fatális vagy nem-fatális szívizominfarktus miatt (36%-os relatív rizikócsökkenés;  $p=0,001$ ). Ezek a megfigyelések megerősítik azokat a korábbi adatokat, miszerint a 75/min feletti nyugalmi szívfrekvencia káros, fokozza a halálzást koronáriabetegeken (4, 5, 6).

A magas nyugalmi szívfrekvenciás ( $\geq 70$ /min) betegcsoportban az ivabradin 30%-kal ( $p=0,016$ ) csökkentette a koronária-revaszkularizáció (CABG-műtét vagy PCI) gyakoriságát is. Ez a megfigyelés jó összhangban van az ivabradin antianginás, antiiszkémiás tulajdonságával (9). Ráadásul ez a jelentős klinikai hatás a béta-blokkoló kezelésen felül jelentkezett.

Az ivabradin a várakozással ellentétben nem befolyásolta a keringési elégtelenséggel kapcsolatos végpontokat, a béta-blokkolók ismert hatásától eltérően. Ennek pontos oka nem ismert (10, 18). Az ivabradinnal jelenleg folyó SHIFT-vizsgálat további adatokat fog ezzel kapcsola-

latban szolgáltatni. A BEAUTIFUL Study számos al-vizsgálata (echo, Holter) is még közlés előtt áll.

A BEAUTIFUL-vizsgálat (10, 11) azt igazolta, hogy az ivabradin biztonságosan adható csökkent bal kamrai szisztolés funkció, stabil koronáriabetegeknek. A gyógyszernek a béta-blokkolóval való kombinációja nemcsak biztonságos volt, hanem tovább javította a 70/min feletti szívfrekvenciás koronáriabetegek életkilátásait.

### **A BEAUTIFUL Study hatása a mindennapos klinikai gyakorlatra**

Kiemelendő, hogy a BEAUTIFUL-vizsgálat volt az első mega-tanulmány, amely egy egyszerű klinikai paraméter, a nyugalmi pulzusszám hatását vizsgálta a kardiovaszkuláris végpontokra balkamra-diszfunkciós, stabil koronáriabetegeken. Emellett a BEAUTIFUL-vizsgálat (10, 11) volt az első prospektív vizsgálat, amely bizonyította, hogy a magasabb nyugalmi szívfrekvenciás ( $\geq 70$ /min) koronáriabetegeknek jelentősen nagyobb a rizikója szívizominfarktus kialakulására, revaszkularizációs beavatkozásra, dacára az optimális preventív kezelésnek.

A vizsgált koronáriabetegek több, mint a felének 70/min-nél nagyobb volt a nyugalmi pulzusszáma a béta-blokkoló kezelés ellenére is (10, 11).

A BEAUTIFUL-vizsgálatban a  $\geq 70$ /min nyugalmi szívfrekvenciás betegcsoportban az ivabradin – dacára az optimális, konvencionális gyógyszeres kezelésnek – jelentősen tovább csökkentette a koronária-eseményeket: a szívizominfarktus gyakorisága 36%-kal, a revaszkularizációs igény pedig 30%-kal mérséklődött (10, 11). Az előzőek alapján a BEAUTIFUL-vizsgálat klinikai relevanciái a következők:

- × koronáriabetegeken a nyugalmi pulzusszám, szívfrekvencia-mérése továbbra is igen fontos orvosi alapparaméter, amely a betegek optimális kezelésének a vezetésére és ellenőrzésére szolgál.

- × Ha a nyugalmi szívfrekvencia  $\geq 70$ /min, ivabradin adása javasolt a koronáriabetegek életkilátásainak javítására, függetlenül a kapott alapkezeléstől.

Az ivabradin és a béta-blokkolók együttes alkalmazása biztonságosnak bizonyult balkamra-diszfunkciós, stabil koronária-betegekben. Az ivabradin biztonságos gyógyszer, számottevő mellékhatása – a bradycardiától eltekintve – nem volt.

Számítások szerint ezeknek az elveknek és az ivabradinnak az alkalmazásával évente egymillió koronária-beteg esetén 10.000 szívizominfarktus és 6000 koronária-revaszkularizáció megelőzhető lenne (19). Ezek a jótékony, preventív hatások további előrelépést jelentenek a koronáriabetegek széleskörben alkalmazható modern farmakoterápiájában.

### Irodalom

---

1. Ezzatti M, Hoorn SV, Rodgers A, et al. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple risk factors. *Lancet* 2003; 362: 271-280.
2. Fricker J, Saul H. European heart health charter. *ESC Congress News* 2008; (München) Sept. 1. p. 2.
3. Steg P, Bhatt DL, Wilson PWS, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297: 1197-1206.
4. Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 823-830.
5. Borbola J. Szívfrekvencia és a kardiovaszkuláris prognózis. *Cardiol Hung* 2006; 36: 275-282.
6. Borbola J. Az emelkedett nyugalmi szívfrekvencia és a kardiovaszkuláris halálozás kockázata. *LAM* 2006; 16 (Suppl 2): S14-S20.
7. Diaz A, Bourassa MG, Gvertin MC, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967-974.
8. Schattock M, Camm AJ. Pure heart rate reduction: the If channels from discovery to therapeutic target. *Brit J Cardiol* 2006; 13: 27-35.
9. Heart rate slowing by If current inhibition. *Camm AJ, Tendera M, editors. Basel: Karger; 2006.*
10. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61170-8.
11. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61171-X.
12. Fox K, Ferrari R, Tendera M, et al. Rationale and design of a randomized, double blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morBidity-mortality EvAIUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction (BEAUTIFUL) Study. *Am Heart J* 2006; 152: 860-866.
13. The BEAUTIFUL Study Group. The BEAUTIFUL Study: Randomized trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction – Baseline characteristics of the study population. *Cardiology* 2008; 110: 271-282.
14. Steg PG. Overview of large morbidity/mortality trials with ivabradine: focus on the BEAUTIFUL study. *Eur Heart J* 2007; 9 (Suppl F): F15-F19.
15. Borbola J. BEAUTIFUL Ante Portas. Kardiovaszkuláris mortalitáscsökkentés pusztán sinus-csomó modulációval? *Cardiol Hung* 2008; 38: 163-166.
16. 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.
17. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-1516.
18. Svedberg K. Pure heart rate reduction: further perspectives in heart failure. *Eur Heart J* 2007; 9 (Suppl F): F20-F24.
19. Fox K, Ferrari R. Beautiful results: Procoralan reduces coronary events in stable coronary patients. *Int Coronary Advances* 2008; 1: 1-4.