

Iwabradyna w terapii przewlekłej niewydolności serca

Ivabradine for treating chronic heart failure

lek. Joanna Bidiuk

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong

PRZEWLEKŁA NIWYDOLNOŚĆ SERCA – EPIDEMIA XXI WIEKU

Niewydolność serca z definicji to stan, w którym w wyniku zaburzenia czynności serca dochodzi do zmniejszenia jego pojemności minutowej w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju lub gdy właściwa pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki podwyższeniu ciśnienia napełniania. Klinicznie wykazuje typowe objawy podmiotowe (duszność, obrzęki kostek, zmęczenie) oraz przedmiotowe (podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, trzeszczenia nad polami płucnymi, przesunięcie uderzenia koniuszkowego) [1].

Biorąc pod uwagę fakt, że do niewydolności serca prowadzą takie patologie, jak: choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy otyłość, a także zwiększającą się populację osób starszych, z całą pewnością można stwierdzić, iż pacjentów z niewydolnością serca będzie istotnie przybywać. Szacuje się, że do 2050 r. odsetek osób powyżej 65. r.ż. przekroczy 25% [2, 3]. Ryzyko wystąpienia niewydolności serca w populacji europejskiej dla osoby w wieku 55 lat wynosi 33% dla mężczyzn i 29% dla kobiet, po 85. r.ż. zrównuje się ono dla obu płci i wynosi 23% [3, 4].

Spśród problemów związanych z tą jednostką chorobową wymienia się istotne obniżenie jakości życia pacjentów, częste hospitalizacje z powodu zaostrzeń, wysoką śmiertelność oraz wysokie koszty leczenia [3].

OPTYMALNA CZĘSTOŚĆ RYTMU SERCA – CEL TERAPII KLINICZNEJ

Częstość rytmu serca to jeden z najważniejszych parametrów funkcji życiowych organizmu. Determinuje ona tempo dowozu i zużycia tlenu oraz substancji odżywczych, wpływa na inotropizm, oddziałuje na śródbłonek tętnic za pośrednictwem naprężeń ścinających, stymulujących produkcję tlenu azotu, a także odzwierciedla podstawowy metabolizm i zapotrzebowanie organizmu na energię [5].

Do zainteresowania się zagadnieniem częstości rytmu serca i uczynienia z niej celu terapii przyczyniła się hipoteza Levine'a, która wiąże długość życia z liczbą skurczów, jaką ma do wykonania serce. Hipoteza ta jest poparta obserwacjami porównującymi przeżycie i częstość rytmu serca u różnych gatunków ssaków. Ta tak zwana koncepcja biologiczna pozwala w jeszcze inny sposób spojrzeć na optymalną częstość rytmu serca (HR, *heart rate*) u ludzi. Levine uważa, że serce człowieka „zaprojektowane” jest na ok. 3 mld uderzeń w ciągu życia. Tak więc zmniejszenie średniej wartości HR z 70/min do 60/min spowoduje wydłużenie oczekiwanego czasu życia z 80 do 93 lat [6].

Na podstawie licznych badań epidemiologicznych wykazano związek pomiędzy przyspieszoną spoczynkową częstością rytmu serca a rozwojem miażdżycy i wzrostem incydentów sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności

ogólnej. Obecnie uważa się, że ryzyko zdrowotne wzrasta, gdy czynność serca przekracza 85/min [7, 8].

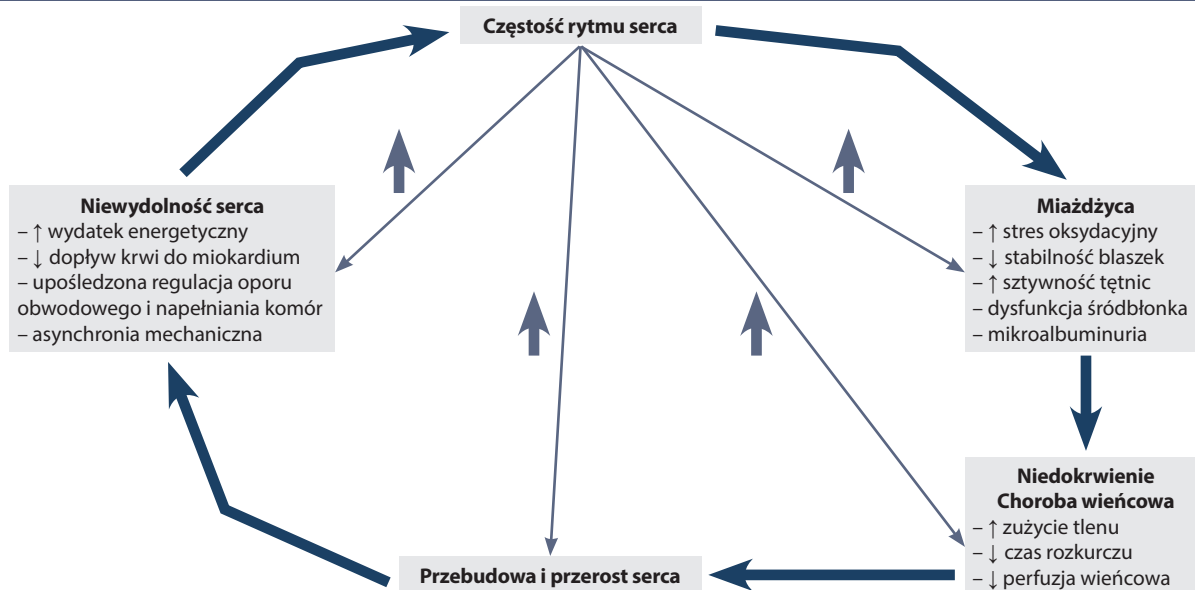
Na rycinie 1 przedstawiono konsekwencje przyspieszonej czynności serca. Uważa się, że tachykardia zwiększa

IWABRADYNA

Działanie leku

Iwabradyna należy do nowej klasy leków wybiórczo zwalniających częstość rytmu serca. Mechanizm jej

Rycina 1. Optymalna częstość rytmu serca – aktualny cel terapii kardiologicznej. Stanowisko grupy ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Zmodyfikowano na podstawie [5].



obciążenie mechaniczne ściany naczynia. Powoduje to zmianę prędkości i przepływu krwi, a poprzez mechaniczne uszkodzenie śródbłonna naczyniowego sprzyja procesom miażdżycowym i niestabilności blaszki miażdżycowej. Następnie proces ten prowadzi do niedokrwienia, przebudowy serca i w efekcie do rozwoju jego niewydolności [9].

Tachykardia stanowi wczesny, łatwo wykrywalny objaw niewydolności serca. Koreluje ona z zaawansowaniem choroby, będąc jednocześnie objawem o wartości prognostycznej. Samo przyspieszenie czynności serca, jeśli jest znaczne i trwa długo, może pogarszać kurczliwość i stać się wyłączną przyczyną jego niewydolności. Mówimy wówczas o kardiomiopatii tachyarytmicznej. Tachykardia prowadzi ponadto do zaburzenia napełniania komór serca i nasila objawy dysfunkcji rozkurczowej lub niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Niedokrwienie wywołane przez niedostatecznie kontrolowaną HR może prowadzić do hibernacji miokardium i odwracalnie pogorszenia funkcji skurczowej komór [5].

działania polega na selektywnym i specyficznym hamowaniu prądu jonowego I_f w komórkach węzła zatokowego [10]. Wchodzą one w skład grupy komórek rozrusznikowych, mających zdolność do spontanicznego wytwarzania potencjałów czynnościowych, a ponieważ częstość spontanicznych pobudzeń węzła zatokowego jest największa, stanowi on fizjologiczny rozrusznik serca. W mechanizmie automatyzmu komórek rozrusznikowych biorą udział cztery typy kanałów błonowych i płynące przez nie prądy jonowe, w tym prąd rozrusznikowy I_f płynący przez kanał f. Kanał f należy do rodziny kanałów jonowych HCN (*hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel*), których obecność stwierdzono jedynie w sercu, w niektórych okolicach mózgu i w siatkówce oka, a fakt, że wystąpienie prądu I_f jest inicjowane przez hiperpolaryzację, czyni go na tyle nietypowym, iż w momencie jego wykrycia, w 1979 r., nazwano go *funny* (zabawny, dziwny). Do tego momentu uważano, że kanały jonowe w komórkach sercowych są aktywowane jedynie w wyniku depolaryzacji błony komórkowej [11].

Kanały f podlegają także bezpośredniej aktywacji przez cząsteczki cyklicznego adenozylo-3'-5'-monofosforanu (cAMP), które znajdują się wewnątrz komórek. Stymulacja receptorów β -adrenergicznych prowadzi do aktywacji cyklazy adenylanowej [12], która powoduje zwiększenie stężenia cAMP, co prowadzi do aktywacji prądu I_p , skrócenia czasu rozkurczowej depolaryzacji, skrócenia fazy rozkurczu oraz przyspieszenia czynności serca [3, 13].

Tak więc w wyniku blokowania kanału f następuje zwolnienie spoczynkowej depolaryzacji węzła zatokowego w okresie rozkurczu, a w efekcie zwolnienie czynności serca.

Iwabradyna działa wyłącznie na węzeł zatokowy i nie wpływa na czas przewodnictwa w przedsionkach, w węzle przedsionkowo-komorowym lub w komorach serca ani na kurczliwość mięśnia sercowego (poza działaniem wynikającym ze zwolnienia czynności serca) lub repolaryzację komory. Powszechnie uważa się, że nie oddziałuje również na ciśnienie krwi [14]. Nie obserwowano też istotnego wpływu iwabradyny na czas trwania odstępu skorygowanego QT ani PR [15].

Selektywne działanie iwabradyny na węzeł zatokowy jest unikatową cechą wśród leków stosowanych w celu zwolnienia czynności serca. Pozostałe substancje, w tym β -adrenolityki, niedihydropirydynowe pochodne antagonistów wapnia (werapamil i diltiazem), amiodaron czy digoksyna, wywołują jednocześnie efekt hipotensyjny, zmniejszają kurczliwość mięśnia sercowego i działają proarytmicznie, co w przypadku pacjentów z niewydolnością serca stanowi istotne ograniczenie ich stosowania [5].

W zalecanych dawkach iwabradyna zwalnia czynność serca w spoczynku, a także w trakcie wysiłku o ok. 10/min. Jej siła blokowania I_f zwiększa się wraz z częstością rytmu serca, tak więc im większa częstość rytmu serca przed włączeniem leczenia, tym większy efekt terapeutyczny [10].

Lek ten zwiększa objętość wyrzutową serca, co przy jednoczesnym zwolnieniu jego czynności powoduje, że pojemność minutowa serca pozostaje niezmienną. Jest to cecha odróżniająca iwabradynę od β -adrenolityków, które poprzez zmniejszenie kurczliwości serca prowadzą do zmniejszenia jego pojemności wyrzutowej oraz minutowej [16, 17].

Chociaż kanały f obecne są także w niższych piętrach mięśnia sercowego, w warunkach fizjologicznych pozostają nieaktywne, dlatego iwabradyna zmniejsza częstość rytmu serca tylko u pacjentów z rytmem zatokowym [16].

Warto podkreślić, że iwabradyna wykazuje zdolność wiązania z kanałem f tylko wtedy, kiedy jest on otwarty. Dlatego też skuteczniej łączy się ze swoim miejscem wiązania wówczas, gdy szybko zachodzą po sobie cykle zamykania i otwierania kanału f, czyli – jak wspomniano wyżej – wtedy gdy częstość rytmu serca jest większa. Z drugiej strony dzięki tej właściwości lek działa tym słabiej, im jest ona wolniejsza, w efekcie czego zmniejsza się ryzyko ciężkiej bradykardii [18].

Farmakokinetyka i farmakodynamika

Po podaniu doustnym iwabradyna szybko i prawie całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego. T_{max} po podaniu na czczo wynosi 1 h. Dostępność biologiczna, ze względu na efekt pierwszego przejścia w jelitach i wątrobie, wynosi ok. 40%. Pokarm opóźnia wchłanianie leku o blisko 1 h i zwiększa ekspozycję na niego w osoczu o 20–30%. Iwabradyna w ok. 70% wiąże się z białkami osocza. Jest ona w znacznym odsetku metabolizowana w wątrobie i w jelitach w procesie oksydacji wyłącznie przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P-450. Głównym czynnym metabolitem jest pochodna N-demetylowa. Ekspozycja na tę substancję odpowiada ok. 40% ekspozycji na substancję macierzystą. Metabolizm tego czynnego metabolitu również zachodzi z udziałem izoenzymu CYP3A4. Iwabradyna charakteryzuje się małym powinowactwem do CYP3A4, nie wykazuje klinicznie istotnego działania pobudzającego lub hamującego na ten izoenzym, dlatego też uważa się za mało prawdopodobne, że wpływa na metabolizm innych jego substratów lub stężenia tych substancji w osoczu. Natomiast substancje o silnym działaniu hamującym lub pobudzającym CYP3A4 mogą mieć znaczny wpływ na stężenia iwabradyny w osoczu. $T_{1/2}$ w fazie eliminacji wynosi 2 h, a efektywny $t_{1/2}$ – 11 h. Metabolity są wydalane w podobnym odsetku z kałem i moczem; ok. 4% dawki wydalają się z moczem w postaci niezmiennionej. Podeszły wiek oraz zaburzenia funkcji nerek nie wpływają na farmakokinetykę leku. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stężenia iwabradyny i jej głównego metabolitu są o ok. 20% większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Lek jest przeciwwskazany w ciąży i w okresie karmienia piersią [19].

Możliwe jest też dożylnie podanie iwabradyny, jednak obecnie nie istnieje parenteralna postać tego leku [20].

Wskazania

Od 2005 r. iwabradyna znajduje zastosowanie w leczeniu objawowej przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u osób z chorobą niedokrwinną serca i z prawidłowym rytmem zatokowym. Zaleca się ją u pacjentów z nietolerancją lub z przeciwwskazaniem do stosowania β -adrenolityków.

Od 2009 r., po badaniu ASSOCIATE, dopuszczono ją do stosowania w skojarzeniu z β -adrenolitykami u osób, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli za pomocą optymalnej dawki β -adrenolityku i u których częstość rytmu serca jest większa niż 60/min.

W lutym 2012 r., po ogłoszeniu wyników badania SHIFT, pojawiło się kolejne wskazanie, jakim jest przewlekła niewydolność serca w II–IV klasie według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość rytmu serca wynosi ≥ 75 /min, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z β -adrenolitykiem, lub gdy leczenie β -adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane [19].

Działania niepożądane

Iwabradyna jest uważana za lek bezpieczny, rzadko wywołuje działania niepożądane, a jeżeli takie się pojawiają, to zwykle są niegroźne. Najczęściej mamy do czynienia z zaburzeniami widzenia, opisywanymi jako przemijające wrażenia widzenia silnego światła w części pola widzenia (zazwyczaj wywołane przez nagłe zmiany natężenia światła; na ogół występują w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia). Nieco rzadziej występują: niewyraźne widzenie, bradykardia (szczególnie w ciągu pierwszych 2–3 miesięcy, w tym u 0,5% pacjentów ciężka bradykardia < 40 /min), blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, dodatkowe skurcze komorowe, bóle głowy (głównie w 1. miesiącu leczenia), zawroty głowy (prawdopodobnie związane z bradykardią) i dodatkowe skurcze nadkomorowe.

Dzięki zdolności wiązania się iwabradyny z kanałem f tylko wtedy, kiedy jest on otwarty – czyli w efekcie słabszemu działaniu przy wolniejszej częstości rytmu serca, o czym pisano wyżej – czynność serca nie może ulec

zwolnieniu bardziej niż o 18–20% wartości wyjściowej [18, 21]. Dodatkową ochroną jest fakt, iż podczas stosowania iwabradyny w dawce 20 mg dwa razy na dobę siła jej działania początkowo rośnie, a następnie osiąga *plateau* [19].

Interakcje

Iwabradyna jest metabolizowana wyłącznie przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P-450 i jest bardzo słabym inhibitorem tego izoenzymu, nie wpływa więc na metabolizm innych substratów CYP3A4 i ich stężenia w osoczu. Należy jednak pamiętać, że inhibitory CYP3A4 zwiększają stężenia iwabradyny w osoczu, natomiast substancje o działaniu pobudzającym ten izoenzym zmniejszają te stężenia. Zwiększone stężenia iwabradyny w osoczu mogą powodować ryzyko nasilonej bradykardii. Dlatego przeciwwskazane jest równoległe stosowanie iwabradyny z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak: azolowe pochodne przeciwgrzybicze (ketokonazol, itrakonazol), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna podawana p.o., josamycyna, telitromycyna), inhibitory proteazy HIV (nelfinawir, rytonawir) i nefazodon. Silne inhibitory CYP3A4, ketokonazol (200 mg/24 h) oraz josamycyna (1 g 2 \times /24 h), zwiększają 7–8-krotnie średnie narażenie na iwabradynę w osoczu.

Nie zaleca się równoległego stosowania iwabradyny z lekami wydłużającymi odstęp QT, np. chinidyną, dizopiramidem, beprydyłem, sotalolem, ibutyliDEM, amiodaronem, pimozydem, zyprazydonem, sertyndolem, meflochiną, halofantryną, pentamidyną, cisaprydem, erytromycyną i.v. Jeśli takie skojarzenie jest konieczne, należy ściśle monitorować czynność serca.

Podawanie iwabradyny w skojarzeniu z diltiazemem lub werapamilem powodowało zwiększenie jej stężenia w osoczu oraz dodatkowe zmniejszenie częstości rytmu serca o 5/min, dlatego nie zaleca się równoległego stosowania tych leków.

Spożywanie soku grejpfrutowego w trakcie leczenia zwiększa 2-krotnie siłę działania iwabradyny, dlatego należy ograniczyć jego spożycie podczas leczenia.

Leki pobudzające CYP3A4, w tym ryfampicyna, barbiturany, fenytoina oraz preparaty dziurawca zwyczajnego, mogą zmniejszać stężenie iwabradyny w osoczu i tym samym osłabiać jej działanie [19].

Dawkowanie iwabradyny w przewlekłej niewydolności serca

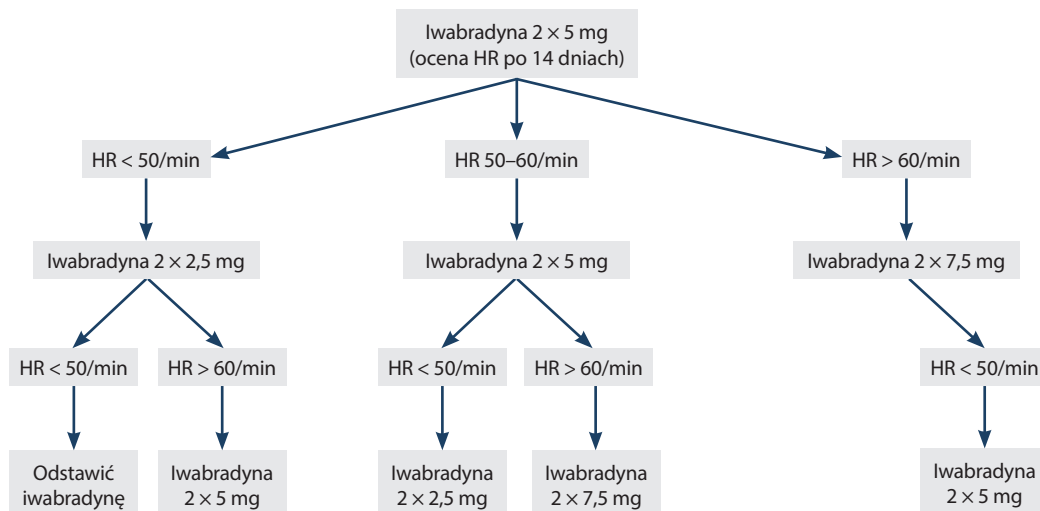
Od 2012 r. mamy do dyspozycji nowy lek o unikatowym działaniu, dzięki któremu, jak wykazały wyniki badania SHIFT, możliwe jest aż 26-procentowe zmniejszenie ryzyka hospitalizacji pacjentów z niewydolnością serca oraz 26-procentowe zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu niewydolności serca jako pompy [22, 23]. Leczenie iwabradyną należy rozpocząć u osób ze stabilną niewydolnością serca, u których pomimo zastosowania standardowego leczenia (tj. inhibitora konwertazy angiotensyny lub antagonisty receptora angiotensyny II w przypadku nietolerancji tego pierwszego, β -adrenolityku oraz antagonisty receptora mineralokortykoidowego) utrzymują się objawy w II–IV klasie według NYHA, frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 35\%$, pacjent ma rytm zatokowy, a jego częstość wynosi $\geq 70/\text{min}$ [1]. Podawanie iwabradyny w wyżej wymienionej grupie pacjentów można rozważyć także u osób nietolerujących β -adrenolityków [1].

W tym miejscu należy zwrócić uwagę na pewną nieścisłość. Otóż w rejestracji Europejskiej Agencji ds. Leków, a tym samym w charakterystyce produktu leczniczego, wskazaniem do włączenia iwabradyny jest częstość rytmu serca $\geq 75/\text{min}$, natomiast według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2012 r. ta granica częstości rytmu serca jest niższa i wynosi $\geq 70/\text{min}$. Wyniki subanalizy badania SHIFT wykazały istotną korzyść z dołączenia iwabradyny w podgrupie chorych ze spoczynkowym tętnem $\geq 75/\text{min}$, stąd pojawienie się

tej rozbieżności. Należy oczekiwać ujednoczenia tych wytycznych [1, 19].

Leczenie iwabradyną (ryc. 2) zaczyna się zwykle od dawki 5 mg 2 \times /24 h, po 2 tygodniach dawkę można zwiększyć do 7,5 mg 2 \times /24 h, jeśli częstość rytmu serca w spoczynku wynosi stale $> 60/\text{min}$, lub zmniejszyć do 2,5 mg 2 \times /24 h (1/2 tabl. po 5 mg 2 \times /24 h) w przypadku wystąpienia subiektywnych objawów bradykardii lub długotrwałego zmniejszenia częstości rytmu serca $< 50/\text{min}$. Gdy częstość rytmu serca wynosi 50–60/min, należy utrzymać dawkę 5 mg 2 \times /24 h. Jeśli podczas leczenia częstość rytmu serca w spoczynku zmniejszy się trwale do $< 50/\text{min}$ lub jeśli pojawią się objawy związane z bradykardią, to u pacjentów otrzymujących dawkę 7,5 mg 2 \times /24 h lub 5 mg 2 \times /24 h należy ją zmniejszyć. Jeśli częstość rytmu serca w spoczynku zwiększy się trwale do $> 60/\text{min}$, u pacjentów otrzymujących 2,5 mg 2 \times /24 h lub 5 mg 2 \times /24 h dawkę można zwiększyć. Leczenie należy przerwać, jeśli częstość rytmu serca pozostaje $< 50/\text{min}$ lub utrzymują się objawy bradykardii. U osób w podeszłym wieku należy rozważyć zastosowanie dawki początkowej 2,5 mg 2 \times /24 h. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u osób z klirensiem kreatyniny $> 15 \text{ ml/min}$. U osób z klirensiem kreatyniny $< 15 \text{ ml/min}$ należy zachować szczególną ostrożność, gdyż brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania iwabradyny w tej grupie pacjentów. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u osób z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby, przy zaburzeniach umiarkowanych zaś należy zachować ostrożność [19].

Rycina 2. Schemat dawkowania iwabradyny u pacjentów z niewydolnością serca [19].



Badania z iwabradyną

Badanie BEAUTIFUL

W latach 2008–2009 opublikowano wyniki badania BEAUTIFUL. Badanie to miało ocenić wpływ iwabradyny dodanej do standardowego leczenia choroby niedokrwiennej serca na śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych. Było to pierwsze tak duże badanie z iwabradyną, obejmujące ponad 10 tys. pacjentów z udokumentowaną stabilną chorobą wieńcową, dysfunkcją skurczową lewej komory (z frakcją wyrzutową < 40% i wymiarem końcoworozkurczowym lewej komory w osi krótkiej > 56 mm) i rytmem zatokowym w spoczynku > 60/min. Pierwotny złożony punkt końcowy obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i leczenie szpitalne z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego oraz nowej lub zaostrzonej niewydolności serca. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały dodatkowo śmiertelność ogólną, śmiertelność z powodu choroby niedokrwiennej serca i niewydolności serca oraz hospitalizacje z powodu CHNS, niewydolności serca lub konieczności rewaskularyzacji. Badanie nie wykazało różnicy w częstości występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego w grupie otrzymującej iwabradynę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Natomiast u pacjentów z częstością rytmu serca ≥ 70 /min iwabradyna istotnie zmniejszała ryzyko zawału mięśnia sercowego – o 36% ($p < 0,001$) oraz ryzyko rewaskularyzacji wieńcowej – o 30% ($p = 0,016$) [24].

Badanie ASSOCIATE

W badaniu ASSOCIATE wykazano, że w połączeniu z atenolem iwabradyna wykazuje dodatkowe działania przeciwdławicowe i poprawę parametrów testu wysiłkowego na bieżni, nie wpływając jednocześnie na tolerancję i bezpieczeństwo leczenia. W badaniu wzięło udział 889 chorych z przewlekłą stabilną chorobą wieńcową, otrzymujących atenolol w dawce 50 mg/24 h, randomizowanych do grupy leczonej iwabradyną w dawce 5 mg, a następnie 7,5 mg dwa razy na dobę lub odpowiednimi placebo. Uczestników próby trzykrotnie poddano testom wysiłkowym: wyjściowo, po 2 i 4 miesiącach terapii. Po 4 miesiącach w grupie iwabradyny odnotowano m.in. istotne wydłużenie całkowitego czasu trwania wysiłku (o $24,3 \pm 65,3$ s w grupie iwabradyny w porównaniu z $7,7 \pm 63,8$ s w grupie placebo; $p < 0,001$), czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm (o $45,7 \pm 93$ s w grupie iwabradyny w porównaniu z $15,4 \pm 86,6$ s w grupie placebo; $p < 0,001$)

oraz czasu do wystąpienia dolegliwości dławicowych (odpowiednio $49,1 \pm 83,3$ s oraz $22,7 \pm 79,1$ s; $p < 0,001$) [25]. Rezultat tego badania wraz z wynikami badania BEAUTIFUL stanowiły zielone światło dla jednoczesnego stosowania β -adrenolityków z iwabradyną.

Badanie SHIFT

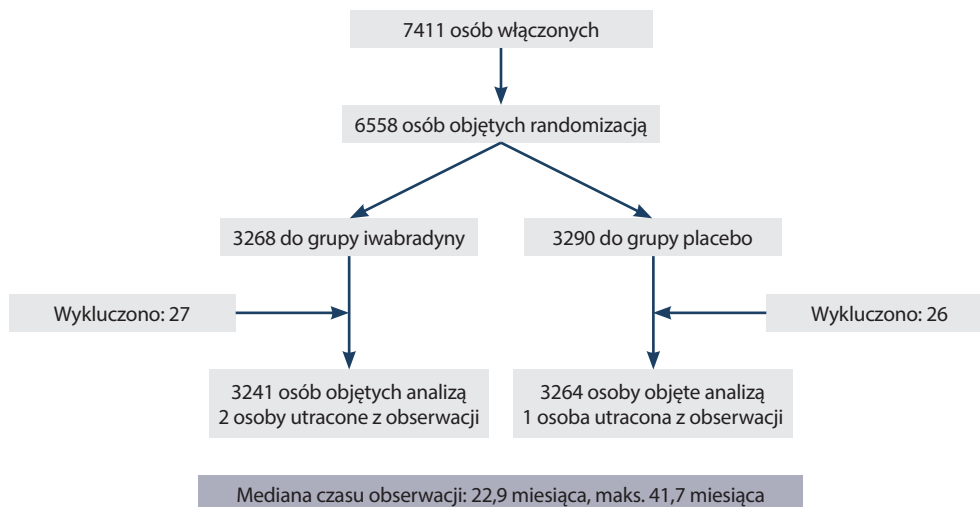
Pisząc o iwabradynie oraz niewydolności serca, nie sposób nie wspomnieć nieco więcej o badaniu SHIFT (*Systolic Heart failure treatment with the I₁ inhibitor ivabradine Trial*) [23, 24]. Wiadomo, że wysoka częstość rytmu serca wiąże się z gorszym rokowaniem w wielu chorobach sercowo-naczyniowych, m.in. w niewydolności serca, i nie obniża się u wielu tych pacjentów pomimo stosowania β -adrenolityków. Autorzy badania SHIFT zadali sobie pytanie, czy dodanie iwabradyny do standardowego leczenia niewydolności serca może wpłynąć na redukcję liczby hospitalizacji tych pacjentów.

Odpowiedź na to pytanie od 2010 r. i konsekwencje z niej wynikające znają już wszyscy kardiolodzy. O badaniu SHIFT napisano wiele, dlatego poniżej, na rycinie i w tabelach, jedynie dla przypomnienia zamieszczono schemat badania (ryc. 3), kryteria włączenia (tab. 1) oraz punkty końcowe (tab. 2).

Po 23 miesiącach obserwacji stwierdzono istotną (o 18%) redukcję częstości występowania głównego punktu końcowego, na który składały się zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacja z powodu dekomensacji niewydolności serca. Korzyści obserwowano praktycznie we wszystkich prospektywnie zdefiniowanych podgrupach pacjentów. Jak wynika z analizy poszczególnych składowych głównego punktu końcowego, iwabradyna zmniejsza o 9% ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego (różnica nieistotna statystycznie) oraz aż o 26% ryzyko hospitalizacji z powodu dekomensacji niewydolności serca.

Ciekawa jest obserwacja płynąca z subanalizy echokardiograficznej badania SHIFT [26], w której okazało się, że iwabradyna wpływa na remodeling i funkcję mięśnia lewej komory. W grupie pacjentów leczonych iwabradyną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo obserwowano zmniejszenie indeksu objętości końcowoskurczowej lewej komory (LVESVI) o $7 \pm 16,3$ vs $0,9 \pm 17,1$ ml/m² ($p < 0,0001$), zmniejszenie indeksu objętości końcoworozkurczowej lewej komory (LVEDVI) o $7,9 \pm 18,9$ vs $1,8 \pm 19$ ml/m² ($p = 0,002$) oraz zwiększenie

Rycina 3. Schemat badania SHIFT.



frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) o $2,4 \pm 7,7$ vs $0,1 \pm 8\%$ ($p < 0,0001$).

Na początku niniejszego artykułu podkreślono znaczenie starzenia się populacji oraz prognoz dotyczących rosnącej liczby pacjentów z niewydolnością serca. Biorąc pod uwagę, że hospitalizacja jest jednym z najsilniejszych, niezależnych czynników złego rokowania w niewydolności serca, pogarsza jakość życia, a z ekonomicznego punktu widzenia stanowi najważniejszą część kosztów związanych z leczeniem niewydolności serca, fakt redukcji ryzyka hospitalizacji o ponad 25% w wyniku stosowania iwabradyny w badaniu SHIFT, a tym samym w praktyce klinicznej, nabiera szczególnej wartości.

Badanie SIGNIFY

Badanie, którego wyniki ogłoszono we wrześniu 2014 r., miało odpowiedzieć na pytanie, czy redukcja częstości rytmu serca za pomocą iwabradyny przełoży się na

Tabela 1. Kryteria włączenia do badania SHIFT (na podst. [23]).

Kryteria włączenia do badania
≥ 18 lat
Niewydolność serca klasy II–IV wg NYHA
Etiologia niedokrwienna lub nieniedokrwienna
Zaburzenia funkcji skurczowej lewej komory (LVEF $\leq 35\%$)
Częstość rytmu serca ≥ 70 /min
Rytm zatokowy
Udokumentowana hospitalizacja z powodu pogorszenia niewydolności serca ≤ 12 miesięcy

Tabela 2. Punkty końcowe badania SHIFT (na podst. [23]).

Punkty końcowe
Główne punkty końcowe
• Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych
• Hospitalizacja z powodu nasilenia niewydolności serca
Drugorzędowe punkty końcowe
• Zgon: niezależnie od przyczyny/z przyczyn sercowo-naczyniowych/z powodu NS
• Hospitalizacja: niezależnie od przyczyny/z przyczyn sercowo-naczyniowych/z powodu NS
• Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu NS albo zawału serca niezakończony zgonem
• Ogólna ocena stanu pacjenta wg skali NYHA wystawiona przez samego pacjenta oraz przez lekarza
• W całej populacji pacjentów objętych badaniem i w grupie osób otrzymujących co najmniej 50% docelowej dawki β -adrenolityku

zmniejszoną zachorowalność i śmiertelność pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, z zachowaną funkcją lewej komory i bez klinicznych cech niewydolności serca. W badaniu wzięło udział 19 102 pacjentów z ponad 1139 ośrodków. Włączono do niego chorych w wieku ≥ 55 lat, ze stabilną chorobą wieńcową, z frakcją wyrzutową lewej komory $> 40\%$, z rytmem zatokowym o wyjściowej częstości ≥ 70 /min, obciążeni co najmniej jednym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. Chorych losowo przydzielono do grupy stosującej iwabradynę (9550 osób) w dawce dostosowywanej tak, by osiągnąć spoczynkową akcję serca 55–60/min, lecz nie większej niż 10 mg/24 h (dawka 2×10 mg była dotąd niezarejestrowana do użytku) oraz do grupy placebo.

Stosowanie iwabradyny spowodowało zmniejszenie spoczynkowej częstości rytmu serca o 10 uderzeń na minutę (9,7/min; 95% CI). Jednak w okresie prawie 28 miesięcy obserwacji nie odnotowano różnic w częstości występowania złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub niezakończonego zgonem zawału serca pomiędzy obiema grupami (6,8% [iwabradyna] vs 6,4% [placebo]; $p = 0,20$; HR = 1,08).

Zaskoczenie i burzliwą dyskusję wywołała natomiast informacja, że w podgrupie chorych z objawową chorobą wieńcową, będących w klasie II i wyższej według CCS, częstość występowania złożonego punktu końcowego była istotnie większa u tych, którzy przyjmowali iwabradynę (3,37% [iwabradyna] vs 2,86% [placebo]; $p = 0,018$; HR = 1,18) [27].

Wyniki badania SIGNIFY nie zmieniają roli iwabradyny w terapii niewydolności serca, gdyż dotyczyły innej populacji pacjentów. Każą na pewno zachować ostrożność i zdrowy rozsądek w dążeniu do uzyskania optymalnej częstości rytmu serca, której dolna granica wciąż pozostaje nieznaczną, a jak wiadomo z doświadczenia, najlepszy jest zawsze złoty środek.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. Joanna Bidiuk

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a
e-mail: joannabidiuk@yahoo.com

STRESZCZENIE

Czynność serca to jeden z głównych parametrów oceniających funkcję układu sercowo-naczyniowego. Wiadomo, że przyspieszona czynność serca stanowi czynnik ryzyka śmiertelności ogólnej oraz sercowo-naczyniowej w różnych populacjach pacjentów. Stosowanie klasycznych leków zwalniających rytm serca, takich jak β -adrenolityki czy antagoniści kanału wapniowego z grupy niedihydropirydynowych (werapamil i diltiazem), jest często ograniczone z powodu ich działań niepożądanych.

Iwabradyna jest nowym lekiem zwalniającym częstość rytmu serca poprzez hamowanie prądu jonowego I_f w komórkach węzła zatokowego i – dzięki swojej selektywności – niepowodującym istotnych działań niepożądanych. Efekt działania iwabradyny był tematem wielu projektów klinicznych, wśród których największe to wieloośrodkowe badania BEAUTIFUL, ASSOCIATE, SHIFT i SIGNIFY.

Słowa kluczowe: iwabradyna, częstość rytmu serca, niewydolność serca, postępowanie terapeutyczne

ABSTRACT

Heart rate is one of the main parameters assessing cardiovascular system function. It is well known that increased heart rate is a risk factor of general and cardiovascular mortality in different populations. The classical treatment to achieve heart rate reduction by β -blockers and some calcium-channel antagonists may be limited by contraindications or adverse reactions.

Ivabradine is a novel pharmacological agent able to slow heart rate without complicating side effects. It acts by inhibiting I_f ion channels of the sinoatrial node.

The reduction of heart rate by ivabradine has been characterised in several human studies involving healthy volunteers and patients, and in several pooled analyses of data from multiple studies such as BEAUTIFUL, ASSOCIATE, SHIFT and SIGNIFY.

Key words: ivabradine, heart rate, heart failure, treatment

Piśmiennictwo:

1. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. 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(14): 1787-1847.
2. Sethi D., Wood S., Mitis F. et al.: WHO Regional Office for Europe – European report on preventing elder maltreatment 2011: 1-100.
3. Wożakowska-Kapłon B., Mamcarz A., Filipiak K.J.: Ivabradyna w terapii niewydolności serca – od teorii do praktyki. *Medical Education, Warszawa* 2014.
4. Bleumink G.S., Knetsch A.M., Sturkenboom M.C. et al.: Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur. Heart J.* 2004; 25(18): 1614-1619.
5. Kasprzak J.D., Stępińska J., Wożakowska-Kapłon B. et al.: Optymalna częstość rytmu serca – aktualny cel terapii kardiologicznej. Stanowisko grupy ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska* 2012; 70(10): 1081-1094.
6. Levine H.J.: Rest heart rate and life expectancy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 1104-1106.
7. Dyer A.R., Persky V., Stamler J. et al.: Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am. J. Epidemiol.* 1980; 112: 736-749.
8. Kannel W.B., Kannel C., Paffenberger R.S. Jr et al.: Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. *Am. Heart J.* 1987; 113: 1489-1494.
9. Heidland U., Strauer B.: Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477-1482.
10. DiFrancesco D., Camm J.A.: Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs* 2004; 64: 1757-1765.
11. Accili E., Proenza C., Baruscotti M. et al.: From funny current to HCN channel: 20 years of excitation. *News Physiol. Sci.* 2002; 17: 32-37.
12. DiFrancesco D., Tortora P.: Direct activation of cardiac pacemaker channels by intracellular cyclic AMP. *Nature* 1991; 351: 145-147.
13. DiFrancesco D.: Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Ann. Rev. Physiol.* 1993; 55: 455-472.
14. Bucchi A., Tognati A., Milanese R. et al.: Current-dependent block of rabbit sino-atrial node I(f) channels by ivabradine. *J. Gen. Physiol.* 2002; 120: 1-15.
15. Thollon C., Bidouard J.P., Cambarrat C. et al.: Stereospecific in vitro and in vivo effects of the new sinus node inhibitor (+)-S 16257. *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 339(1): 43-51.
16. Simon L., Ghaleh B., Puybasset L. et al.: Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 275(2): 659-666.
17. Colin P., Ghaleh B., Hittinger L. et al.: Differential effects of heart rate reduction and beta-blockade on left ventricular relaxation during exercise. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 282(2): H672-679.
18. Berdeaux A.: Preclinical results with I(f) current inhibition by ivabradine. *Drugs* 2007; 67(supl. 2): 25-33.
19. Charakterystyka produktu leczniczego Procoralan [online: http://leki.urpl.gov.pl/files/Procoralan_tablpowul.pdf].
20. De Ferrari G.M., Mazzuero A., Agnesina L. et al.: Favourable effects of heart rate reduction with intravenous administration of ivabradine in patients with advanced heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10(6): 550-555.
21. Borer J., Fox K., Jaillon P. et al.: Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817-823.
22. Swedberg K., Komajda M., Böhm M. et al.: Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376(9744): 875-885.
23. Swedberg K., Komajda M., Böhm M. et al.: Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). *Eur. J. Heart Fail.* 2010; 12(1): 75-81.
24. Beautiful Study Group: Ferrari R., Ford I., Fox K. et al.: 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(4): 271-282.
25. Tardif J.C., Ponikowski P., Kahan T. et al.: Effects of ivabradine in patients with stable angina receiving β -blockers according to baseline heart rate: an analysis of the ASSOCIATE study. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168(2): 789-794.
26. Tardif J.C., O'Meara E., Komajda M. et al.: Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur. Heart J.* 2011; 32(20): 2507-2515.
27. Fox K., Ford I., Steg P.G. et al.: Ivabradine in Stable Coronary Artery Disease without Clinical Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(12): 1091-1099.