

Iwabradyna i leki blokujące receptory β u chorych ze skurczową niewydolnością serca

Efficacy of ivabradine in combination with β -blockers in patients with systolic heart failure

Stefan Grajek

I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Leki β -adrenolityczne, ze względu na działanie chronotropowo ujemne, korzystny wpływ na przebudowę miocytu czy przeciwdziałanie toksycznemu wpływowi amin katecholowych na mięsień sercowy, znajdują powszechne zastosowanie w leczeniu zastoinowej niewydolności krążenia. Osiągnięcie tych celów wymaga stosowania rekomendowanych dawek docelowych, które u znacznej części chorych nie są z różnych względów tolerowane. Iwabradyna jest lekiem o silnym działaniu chronotropowo ujemnym. W przeciwieństwie do β -adrenolityków nie wpływa na opór obwodowy (*afterload*) i jest obojętna metabolicznie.

W pracy szczegółowo omówiono patomechanizm interakcji leków β -adrenolitycznych i iwabradyny. Synergistyczne działanie iwabradyny i β -adrenolityków umożliwia skuteczne leczenie chorych z zastoinową niewydolnością serca. Pacjenci nie są narażeni na wystąpienie objawów niepożądanych często obserwowanych w przypadku stosowania β -adrenolityków, takich jak: bloki przedsionkowo-komorowe, hipotonia, zaostrzenie niewydolności krążenia.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (5), 267–273

Słowa kluczowe: iwabradyna, β -adrenolityki, leczenie skojarzone, skurczowa niewydolność serca

ABSTRACT

Due to their negative chronotropic action, beneficial effect on myocyte remodelling and protective effect against catecholamine cardiotoxicity, β -blockers are commonly used in the treatment of congestive heart failure. To achieve these treatment goals, recommended target doses have to be used, which most patients cannot tolerate due to different reasons. Ivabradine has a potent negative chronotropic action. In contrast to β -blockers, it has no impact on peripheral resistance (*afterload*) and is metabolically neutral. This paper describes in detail pathomechanism of interaction between β -blockers and ivabradine. Synergistic action of ivabradine and β -blockers allows for effective treatment of patients with congestive heart failure. The patients are not at risk to experience adverse effects often observed during β -blocker therapy, such as atrioventricular blocks, hypotension, and aggravation of heart failure.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (5), 267–273

Key words: ivabradine, β -blockers, combination therapy, systolic heart failure

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Stefan Grajek
I Klinika Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
e-mail: stefan.grajek@skpp.edu.pl

IWABRADYNA W WYTYCZNYCH EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY I DOKUMENTACH REFUNDACYJNYCH

Sukces iwabradyny po badaniu SHIFT [1] wpisał lek na stałe w leczeniu skurczowej niewydolności serca. W aktualnie obowiązujących wytycznych dotyczących leczenia skurczowej niewydolności serca najsilniej zalecono leczenie β -adrenolitykami, inhibitorami konwertazy angiotensyny i antagonistami aldosteronu. Dla wszystkich tych grup leków obowiązują zalecenia klasy IA [2]. Zapis dotyczący iwabradyny obejmuje dwie kategorie rekomendacji:

- 1) klasa IIa B: „u chorych z rytmem zatokowym, $EF \leq 35\%$ i czynnością serca ≥ 70 /min, z utrzymującymi się objawami NYHA (II–IV) mimo leczenia β -adrenolitykiem w docelowej zalecanej dawce (lub maksymalnej tolerowanej) łącznie z pozostałymi lekami z klasy IA’ [2];
- 2) klasa IIb C: „można rozważyć leczenie u pacjentów z rytmem zatokowym, $EF \leq 35\%$, częstotliwością rytmu serca ≥ 70 /min nietolerujących β -adrenolityku. Pacjent powinien otrzymywać pozostałe rekomendowane leki z klasy IA’ [2].

Zapis ten wymaga kilku słów komentarza. Druga kategoria rekomendacji dotyczy około 8% chorych ze skurczową niewydolnością serca, którzy z różnych względów nie mogą przyjmować leków β -adrenolitycznych. W tej sytuacji uzyskanie korzystnego klinicznie zwolnienia czynności serca umożliwi jedynie dodanie do pozostałych leków iwabradyny. Jest to zatem strategia substytucyjna w stosunku do β -adrenolityku. W tej podgrupie chorych, zważywszy na brak randomizowanych badań, niezbyt wysoką klasę rekomendacji (IIb) ustalono na podstawie zgody ekspertów — poziom C. Nie ma więc wątpliwości co do konieczności spowalniania czynności serca i rekomendacje dla tej podgrupy chorych wydają się tak oczywiste, że nie wymagają komentarza. Nie są przeto treścią niniejszego artykułu. Znacznie bardziej interesująca jest strategia terapeutyczna (wyższa klasa rekomendacji IIa, poziom B), zgodnie z którą zaleca się łączne stosowanie leków β -adrenolitycznych z iwabradyną.

Omawiając powyższe zalecenia, sądzę, że należy w tym miejscu przytoczyć aktualnie (styczeń 2014) obowiązujący zapis refundacyjny dotyczący iwabradyny. Brzmi on: „przewlekła niewydolność serca w klasach II–IV z zaburzeniami czynności skurczowej u pacjentów z potwierdzonym w zapisie EKG rytmem zatokowym i częstością rytmu serca ≥ 75 /min, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym β -adrenolitykiem lub gdy leczenie β -adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nietolerowane”.

W obu dokumentach występują różne kryteria czynności serca — 70/min (rekomendacje *European Society of Cardiology* [ESC]) w porównaniu z 75/min (zapis refundacyjny) — nakazujące dołączenie iwabradyny do leczenia β -adrenolitykami. Skąd ta różnica? Wartość 70/min ustalono arbitralnie w dużym randomizowanym badaniu SHIFT [1], jakkolwiek nie wszystkie punkty końcowe (mimo obniżenia ryzyka względnego), w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (β -adrenolityki bez iwabradyny), w podgrupie chorych z czynnością serca 70–72/min były **istotnie lepsze**. Wartość rytmu serca (HR, *heart rate*) większa lub równa 75/min w obowiązującym wskazaniu rejestracyjnym i refundacyjnym iwabradyny w niewydolności serca wynika z subanalizy dokonanej przez Bohma i wsp. [3], w której szacowano siłę dyskryminacyjną dla złożonego punktu końcowego, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu pogorszenia niewydolności serca. Wszystkie te punkty końcowe iwabradyna istotnie redukowała, jeżeli czynność serca u leczonych standardowo przekraczała 75/min. To spowodowało decyzję *European Medicines Agency* (EMA), aby zarejestrować iwabradynę w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u pacjentów z HR wyższym równym 75/min [4]. W ślad za tą decyzją w krajowym zapisie rejestracyjnym i refundacyjnym pojawiła się wartość 75/min. Bez wątplenia kryteria zawarte w obu dokumentach „zaostrzyły” zasady włączenia iwabradyny do leczenia z β -adrenolitykami, jednak tak wyselekcjonowanej populacji to gwarantuje niemal pewny sukces terapeutyczny.

W obu dokumentach określono kliniczną ocenę niewydolności w klasach od II do IV według *New York Heart Association* (NYHA). Zapis refundacyjny nie wymaga jednak oceny frakcji wyrzutowej ($[EF, \text{ejection fraction}] \leq 35\%$) w badaniu echokardiograficznym. Ma to ogromne znaczenie praktyczne, bowiem w warunkach podstawowej opieki ambulatoryjnej wymóg oceny echokardiograficznej nie zawsze mógłby być spełniony. Z kolei dokument refundacyjny wymaga potwierdzenia odpowiedniej czynności serca w zapisie elektrokardiograficznym (EKG), co — bez wątplenia — upraszcza procedurę, a jednocześnie dokumentuje zasadność wdrożenia iwabradyny. W obu dokumentach jest wymagane standardowe leczenie β -adrenolitykami, ale w wytycznych ESC zaleca się przede wszystkim docelowe dawki leków z tej grupy lub maksymalne tolerowane dawki. W zapisie refundacyjnym jest mowa o przeciwwskazaniach do leczenia β -adrenolitykami (jak zaznaczono na wstępie,

Tabela 1. Zalecane na podstawie dowodów dawki β -adrenolityków modyfikujących przebieg choroby, uwzględniające kluczowe randomizowane badania dotyczące chorych z niewydolnością serca lub po zawale serca (wg [2], zmodyfikowano)

Beta-adrenolityk	Dawka początkowa [mg]	Dawka docelowa [mg]
Bisoprolol	1,25 raz/d.	10 raz/d.
Karwedilol	3,125 dwa razy/d.	25–50 dwa razy/d.
Bursztynian metoprololu	12,5–25 raz/d.	200 raz/d.
Nebiwolol	1,5 raz/d.	10 raz/d.

ten wariant nie jest omawiany) lub dołączeniu iwabradyny do leczenia standardowego — obejmującego leki β -adrenolityczne — i wspomina się o ich ewentualnej nietolerancji. Te, jak się zdaje, niewielkie różnice między rekomendowanymi docelowymi i maksymalnymi tolerowanymi dawkami mogą mieć istotny wpływ na strategię skojarzonego leczenia obu lekami o działaniu chronotropowo ujemnym.

Z praktycznego punktu widzenia, po spełnieniu warunków formalnych zapisu refundacyjnego (odpowiednia kwalifikacja kliniczna — NYHA, w zapisie EKG rytm $\geq 75/\text{min}$), u chorego leczonego β -adrenolitykiem powstaje terapeutyczny problem. Czy, uznając konieczność spowolnienia czynności serca ($< 70/\text{min}$), należy dążyć do rekomendowanych docelowych dawek β -adrenolityków i dopiero po niepowodzeniu dołączyć iwabradynę, czy też poprzestać na maksymalnych tolerowanych dawkach, włączając iwabradynę wcześniej w celu uzyskania pożądanego efektu chronotropowego? Problem jest poważny, ponieważ docelowe rekomendowane dawki β -adrenolityków są duże, a ich zróżnicowana tolerancja nierzadko prowadzi do stosowania zanizonych dawek. Ustalone w randomizowanych badaniach, zatwierdzone w wytycznych ESC docelowe dawki β -adrenolityków obecnie wynoszą: bisoprolol — 10 mg/dobę, karwedilol — 100 mg/dobę, metoprolol (CR/XL) — 200 mg/dobę, nebiwolol — 10 mg/dobę (tab. 1) [2]. Dawki te jednak są rzadko tolerowane, a czasami wręcz szkodliwe dla chorego. Chcąc się odnieść do opisanego wyżej problemu terapeutycznego, najpierw należy się przyjrzeć mechanizmom działania iwabradyny i leków β -adrenolitycznych.

MECHANIZM DZIAŁANIA IWABRADYNY I LEKÓW β -ADRENOLITYCZNYCH. PATOFIZJOLOGIA INTERAKCJI

Iwabradyna, w przeciwieństwie do β -adrenolityków, jest lekiem metabolicznie obojętnym, ponadto nie wykazuje działania inotropowo ujemnego ani nie wpływa na opór obwodowy (*afterload*) czy obciążenie wstępne (*preload*). W zasadzie jest więc lekiem obojętnym hemo-

dynamicznie. Jej dobrze poznany elektrofizjologiczny mechanizm działania polega na blokowaniu w obrębie komórek węzła zatokowego kanału f (inhibitor prądu I_f), wydłużeniu spoczynkowej depolaryzacji i spowolnieniu czynności serca. Efekt chronotropowo ujemny jest tym większy, im szybsza wyjściowo czynność serca. W wielu eksperymentach na zwierzętach i w badaniach klinicznych u ludzi dowiedziono, że spowolnienie czynności serca prowadzi do wzrostu perfuzji wieńcowej, lepszego napełniania lewej komory i w efekcie uchwytnej zwiększenia frakcji wyrzutowej [5, 6]. Mechanizmy te mają oczywiste znaczenie dla chorych z niewydolnością serca. Ostatnio jednak zakwestionowano brak efektu hemodynamicznego iwabradyny. Konsekwentne spowolnienie czynności serca powoduje niedawno poznany, dodatkowy, zaskakujący efekt hemodynamiczny [7]. Wolna czynność serca prowadzi do zwiększenia elastyczności i spadku sztywności ścian aorty wstępującej. Powoduje to nasilone skurczowe odkształcenie ścian aorty wstępującej ze zwiększeniem jej światła. Aorta wstępująca stawia mniejszy opór objętości wyrzutowej lewej komory, w istocie odciążając jej pracę. Efekt będący konsekwencją spadku impedancji aortalnej (chwilowy stosunek przepływu do ciśnienia) korzystnie wpływa na przebudowę lewej komory przy niezmienionym oporze obwodowym (*afterload*) [7]. Ta zaskakująca właściwość, obok dobrze znanego ujemnego efektu chronotropowego, jest szczególnie pożądana u chorych z ciężką niewydolnością serca.

Hemodynamiczne działanie β -adrenolityków jest powszechnie znane. Uwzględniając ich wpływ na opór obwodowy (*afterload*), wyróżnia się leki wazokonstrykcyjne (wzrost oporu) oraz wazodylatacyjne (spadek oporu). Pierwsze, poprzez wzrost ciśnienia centralnego w aorcie, zwiększają obciążenie lewej komory, drugie natomiast zmniejszają je [8]. Wazokonstrykcyjne leki β -adrenolityczne wykazują działanie antagonistyczne w stosunku do iwabradyny, która z powodzeniem neutralizuje negatywne konsekwencje wzrostu oporu obwodowego [7]. Natomiast β -adrenolityki wazodylatacyjne cechuje

działanie synergistycznie z iwabradyną. Spowolnienie czynności serca uzyskuje się, stosując zarówno iwabradynę, jak i β -adrenolityki, jakkolwiek w przypadku tych ostatnich efektywność działania jest zróżnicowana. W przypadku stosowaniu iwabradyny głębokość efektu chronotropowego (wybiórcza blokada prądu I_p) zależy przede wszystkim od dawki leku. Z kolei w przypadku stosowaniu β -adrenolityków odpowiedź chronotropowa jest uzależniona od wielu dodatkowych czynników, takich jak na przykład: gęstość receptorów β , stężenie katecholamin, aktywność układu współczulnego, efekt hemodynamiczny, dawki leków, osobnicza tolerancja leków. Z codziennej praktyki wiadomo, jak zróżnicowana jest odpowiedź chronotropowa na te leki. Potwierdzają to wyniki pogłębionej analizy badania SHIFT dotyczące zależności między wyjściową czynnością serca, dawką β -adrenolityków i głębokością efektu chronotropowego po dodaniu iwabradyny [9]. W całej badanej populacji wyjściowa czynność serca słabo korelowała z dawką stosowanych β -adrenolityków, natomiast odpowiedź na iwabradynę była silnie skorelowana z wyjściową wartością HR, a ponadto nie zależała od dawki β -adrenolityków. Spostrzeżenie to ma poważnie implikacje kliniczne — niezależnie od wielkości stosowanych dawek β -adrenolityków dołączenie iwabradyny jest uzasadnione, gdyż zawsze gwarantuje ona osiągnięcie odpowiedniego efektu chronotropowo ujemnego.

W prawidłowo kurczącym się mięśniu sercowym efekt inotropowo ujemny leków blokujących receptory β jest powszechnie znany. Paradoksalnie u chorych z upośledzoną funkcją lewej komory β -adrenolityki, dzięki wielu dodatkowym mechanizmom (nie tylko spowolnienie czynności serca!), prowadzą do wzrostu EF lewej komory, w istocie wykazując działanie inotropowo dodatnie. W miarę upływu czasu ich przyjmowania efekt ten staje się wyraźniejszy. W najwcześniejszym okresie stosowania tych leków (dni, tygodnie) obserwuje się zmiany hemodynamiczne — spadek HR i ciśnienia tętniczego (RR), wzrost oporu obwodowego (β -adrenolityki wazokonstrykcyjne) i w konsekwencji wzrost ciśnienia centralnego w aorcie. W drugim okresie (tygodnie, miesiące) ujawniają się mechanizmy regulujące liczbę i funkcję receptorów β oraz jest eliminowany toksyczny wpływ katecholamin na komórki mięśniowe, czego wyrazem jest ograniczenie apoptozy miocytów. Są to złożone, lecz powszechnie znane mechanizmy działania. Rozważając korzystny wpływ leków blokujących receptory β na mięsień sercowy, rzadziej bierze się pod uwagę trzeci, późny (u człowieka z reguły

> 3 miesiące) okres, w którym ujawnia się ich wpływ na molekularną strukturę uszkodzonego, **ale nadal żywego miocytu** [10]. W tym późnym okresie leki blokujące receptory β , wpływając na wewnątrzkomórkowe procesy transkrypcji i translacji DNA, prowadzą do odbudowy prawidłowej struktury wewnątrzkomórkowej (białka kurczliwe) miocytu, a w konsekwencji — do globalnego wzrostu kurczliwości lewej komory [10]. Jak już wyżej wspomniano, pozytywna przebudowa miocytu jest możliwa pod warunkiem zachowania jego żywotności. Miocyty te z reguły znajdują się w obszarach przewlekłego niedokrwienia (**mięsień hibernowany**). W wielu pracach klinicznych wykazano, że u chorych ze skurczową niewydolnością serca efekt inotropowo dodatni spowodowany przez leki blokujące receptory β — niezależnie od spowolnienia czynności serca — odwrotnie korelował ze stopniem zwłóknienia [11], wprost proporcjonalnie zaś z rozległością hibernowanych, ale żywych segmentów lewej komory [12]. Wpływ leków blokujących receptory β na mięsień sercowy jest zatem wypadkową różnych mechanizmów działania. Między innymi zależy od zmian w jego strukturze, tj. od stopnia zwłóknienia (brak wpływu), rozległości obszarów hibernowanych z żywotnymi miocytami (efekt inotropowo dodatni) oraz kompensacyjnie przerośniętych pozostałych komórek mięśniowych (brak wpływu lub efekt inotropowo ujemny?). Heterogeny substrat morfologiczny jest typowy dla kardiomiopatii niedokrwiennej. W kardiomiopatiach o innej etiologii substrat morfologiczny jest bardziej homogeny. U tych chorych odpowiedź inotropowa w wyniku stosowania β -adrenolityków jest bardziej przewidywalna i jednoznacznie korzystna [13, 14]. W metaanalizie oszacowanej dla wyników wielu badań służących ocenie leków blokujących receptory β u chorych z niewydolnością skurczową serca Paker i wsp. [15] wykazali największy przyrost EF w populacjach z małym odsetkiem choroby niedokrwiennej serca (homogeniczny substrat morfologiczny), najmniejszy zaś — w populacjach z dominującą chorobą niedokrwinną (heterogeniczny substrat morfologiczny). W praktyce ambulatoryjnej nie dysponujemy dokładnymi danymi o strukturze (heterogeniczności) mięśnia sercowego. Z tego powodu u chorych z pozawalową dysfunkcją lewej komory dawki β -adrenolityków należy zwiększać ze szczególną ostrożnością, bacznie oceniając stan kliniczny pacjentów.

Powyższe mechanizmy zostały nieco zapomniane wobec powszechnego (w ostatnich latach) wzrostu zainteresowania działaniem chronotropowym. U chorych ze skur-

czową niewydolnością serca utrzymywanie HR poniżej 70/min stało się jednym z podstawowych imperatywów terapeutycznych. Iwabradyna, działając **bezpośrednio** na komórki węzła zatokowego, pozwala z łatwością zrealizować ten postulat, **pośrednio** dodatkowo oferując takie korzyści, jak lepsze rozkurczowe napełnianie lewej komory, poprawa perfuzji wieńcowej, spadek impedancji aortalnej i w ostateczności wzrost EF. W przypadku leków blokujących receptory β oba mechanizmy (chronotropowy i inotropowy) odgrywają istotną rolę. Można się zastanowić, który z nich jest istotniejszy dla poprawy klinicznej. Trudno jednoznacznie odpowiedzieć na to pytanie, jednak pewne wnioski wypływają z badania CIBIS II [16], w którym dowiedziono, że zarówno wyjściowa wartość tętna, jak i jego redukcja są silnymi wskaźnikami prognostycznymi. Zmniejszenie śmiertelności u chorych leczonych przez rok bisoprololem była istotne zarówno w podgrupie o największej ($> 11/\text{min}$) i umiarkowanej (0–11/min) redukcji tętna, jak i u chorych, u których doszło do przyspieszenia czynności serca. Wydaje się więc oczywiste, że w przypadku stosowania leków blokujących receptory β u chorych ze skurczową niewydolnością serca znaczenie mają oba mechanizmy [16].

Implikacje kliniczne interakcji lekowych

Powyższe rozważania, oparte na twardych dowodach eksperymentalnych i klinicznych, prowadzą do wniosku, że skojarzone leczenie iwabradyną i lekami blokującymi receptory β oferuje optymalne korzyści. U wielu chorych uzyskanie wyraźnego spowolnienia czynności serca wymaga dawek β -adrenolityków, które nie zawsze są dobrze tolerowane (problem ten omówiono w dalszej części pracy) i które mogą prowadzić do niebezpiecznego zaostrzenia niewydolności serca. W ciężkiej dysfunkcji lewej komory — szczególnie w chorobie niedokrwiennej serca — możliwy spadek rezerwy inotropowej czy ograniczenie kompensacyjnej tachykardii nie przynosi korzyści klinicznych.

Iwabradyna nie działa inotropowo ujemnie, nie zwiększa obciążenia następczego (*afterload*), i pozwala precyzyjnie kontrolować czynność serca. Teoretycznie zatem, gdyby istotny był tylko mechanizm chronotropowy, iwabradyna mogłaby zastąpić leki blokujące receptory β . Trzeba jednak pamiętać (pomijając aspekt ekonomiczny), że leki te wpływają bezpośrednio na miocyty, oferując wiele dodatkowych korzyści. Bez rezygnacji z ich stosowania w przypadku objawów nietolerancji, przy czynności serca powyżej 75/min, rozsądne postępowanie polega

nie na zwiększaniu dawek leków blokujących receptory β , ale na wcześniejszym dołączeniu iwabradyny. Za jej pomocą można sprawnie kontrolować rytm serca bez negatywnych następstw hemodynamicznych, korzystając jednocześnie z protekcji hibernowanego sierdza przez leki blokujące receptory β .

STOSOWANIE LEKÓW BLOKUJĄCYCH RECEPTORY β W POWSZECHNEJ PRAKTYCE

Od momentu wprowadzenia leków blokujących receptory β do leczenia skurczowej niewydolności krążenia postępowanie terapeutyczne zawsze było bardzo ostrożne. Przy wielkiej skuteczności tych leków obawa przed zaostrzeniem niewydolności serca była i jest zasadniczą przeszkodą w ich bardziej intensywnym stosowaniu. Zwiększone obciążenie następcze prowadzi w pierwszych 2–3 miesiącach ich stosowania do spadku EF, a korzystną poprawę obserwuje się dopiero po tym okresie [17]. Dlatego w strategii terapeutycznej — szczególnie w warunkach ambulatoryjnych — jest zalecane powolne zwiększanie dawki, aż do osiągnięcia w dłuższej perspektywie czasowej dawek rekomendowanych. Obecnie, mimo powszechniejszego stosowania u chorych ze skurczową niewydolnością lewej komory elektroterapeutycznego wsparcia, dawkowanie leków blokujących receptory β nadal pozostawia wiele do życzenia. W tabeli 1 przedstawiono aktualne rekomendacje ESC dotyczące wielkości docelowych dawek stosowanych u chorych ze skurczową niewydolnością lewej komory [2]. Usprawiedliwione jest zatem pytanie, czy w codziennej praktyce są one stosowane. Jakie są fakty? W dużym krajowym programie badawczym ZOPAN 72% spośród 822 chorych ze skurczową niewydolnością serca (II–IV klasa wg NYHA) leczono lekami blokującymi receptory β , a zaledwie u 22% osiągnięto rekomendowane dawki docelowe [18]. W niemal 80% przyczyną nieosiągnięcia docelowych dawek były objawy niepożądane związane ze stosowaniem β -adrenolityków: pogorszenie wydolności serca, hipotonia, bradykardia. Podobne odsetki można znaleźć w rejestrach europejskich [19]. Spośród 6500 chorych leczonych lekami blokującymi receptory β zaledwie u 17,5% osiągnięto rekomendowane dawki docelowe. U 35% próbowano tego nadal (nie podano, z jakim skutkiem...), natomiast u pozostałych chorych wystąpiły wyraźne objawy ich nietolerancji, tj. hipotonia, bradykardia, pogorszenie wydolności, zaostrzenie chromania przestankowego i inne. Niezależnie od rejestrów również w dużych randomizowanych i dobrze kontrolowanych badaniach

odsetek chorych przyjmujących docelowe dawki nie jest duży. W badaniu SHIFT [3] wynosił on 25% i był niemal identyczny jak w cytowanych wyżej rejestrach. Co więcej, w niedawno opublikowanym rejestrze kanadyjskim zaledwie 44% chorych ze skurczową niewydolnością lewej komory i czynnością serca 71–80/min było leczonych lekami blokującymi receptory β . W grupach z czynnością serca 81–90/min i powyżej 90/min odsetki leczonych wynosiły odpowiednio 37% i 38% [20]. Zdumiewa fakt, że HR oceniano w dniu wypisania ze szpitala, w którym (w przeciwieństwie do opieki ambulatoryjnej) optymalizacja i zaplanowanie zasad leczenia tych chorych są łatwiejsze. Trudno także przyjąć, że u pozostałych chorych stwierdzono oczywiste i powszechnie uznane przeciwwskazania do stosowania leków blokujących receptory β .

Jednym z najpoważniejszych problemów klinicznych u chorych z niewydolnością serca są częste ponowne hospitalizacje. Oczywiście przyczyna zapewne tkwi w postępującej chorobie (powolna utrata mocy serca), ale niemały wpływ na rehospitalizacje ma niewłaściwe leczenie. W kontekście leków blokujących receptory β pojęcie to może obejmować chorych przyjmujących dawki zbyt duże (efekt inotropowo ujemny) lub zbyt małe (brak właściwego efektu chronotropowego). Dodanie iwabradyny pozwala uzyskać subtelną równowagę między obu mechanizmami, zwiększając tolerancję leczenia. W cytowanej subanalizie Bohma [3] dodana do β -adrenolityków iwabradyna istotnie zmniejszała nie tylko śmiertelność sercowo-naczyniową, ale także liczbę hospitalizacji.

Podsumowując, cytowane prace jednoznacznie potwierdzają spostrzeżenie, że u chorych ze skurczową niewydolnością lewej komory osiągnięcie rekomendowanych dawek docelowych często nie jest możliwe. Nie wynika to z „pobłażliwego” czy „zachowawczego” stanowiska lekarzy, lecz jest wyrazem obiektywnych trudności. Dążenie — mimo wszystko — do osiągnięcia dawek docelowych może być trudne, jeżeli nie niemożliwe, i obarczone rosnącym ryzykiem działań niepożądanych, dlatego w przypadku objawów nietolerancji leków blokujących receptory β i czynności serca powyżej 75/min do leczenia należy włączyć iwabradynę.

Skojarzone leczenie iwabradyną z tolerowanymi dawkami leków blokujących receptory β rodzić może pewien niepokój poznawczy. Dawki tolerowane oczywiście są mniejsze (o ok. 50%) od docelowych. Czy są równie skuteczne? Zapewne nie w zakresie efektu chronotropowego. Wielu lekarzy, uważając ten mechanizm za najważniejszy w osiągnięciu korzyści klinicznych, pre-

feruje uporczywe dążenie do osiągnięcia dawek rekomendowanych w nadziei uzyskania pożądanego rytmu serca. Jednak, decydując się na wcześniejsze dołączenie (z powodu złej tolerancji β -adrenolityków i niemożności osiągnięcia docelowych wartości HR) iwabradyny, rozwiązujemy problem kontroli rytmu serca. Co jednak z protekcją miocytów przed toksycznym działaniem katecholamin? Jak uprzednio wspomniano, w badaniu CIBIS II [16] istotne zmniejszenie śmiertelności obserwowano zarówno u chorych ze znacznym, jak i umiarkowanym efektem chronotropowo ujemnym, ale również w grupie z przyspieszoną czynnością serca mimo leczenia β -adrenolitykami. Co więcej, w subanalizie tego badania [21] dowiedziono, że istotnie mniejszą śmiertelność (niezależnie od stopnia redukcji HR) obserwowano u chorych leczonych małą (1,25 mg, 2,5 mg, 3,75 mg), średnią (5,0 lub 7,5 mg) oraz dużą (10 mg) dawką bisoprololu. Autorzy wnioskuje, że bisoprolol ogranicza śmiertelność w przypadku korzystania z wszystkich wielkości dawek. Nie rezygnując zatem z jego stosowania, należy indywidualnie dobrać tolerowaną dawkę, bowiem każda zapewnia skuteczność kliniczną. Niemal identyczne obserwacje poczyniono w odniesieniu do metoprololu. W subanalizie badania MERIT-HF [22] dowiedziono, że obie oceniane wielkości dawek (> lub < 100 mg) metoprololu istotnie zmniejszają śmiertelność całkowitą i liczbę nagłych zgonów. Co więcej, czynność serca u chorych przyjmujących dawki obu wielkości była niemal identyczna i wynosiła odpowiednio 83/min w porównaniu z 81/min. Podobnie jak w przypadku bisoprololu autorzy postulują, że — zważywszy na podobne rezultaty — najważniejsza jest indywidualizacja tolerowanej dawki niezależnie od jej wielkości [22]. Należy również pamiętać że stosowanie leków blokujących receptory β — nawet w dawkach mniejszych niż rekomendowane docelowe — jest z reguły wieloletnie. Protekcyjne działanie na miocyt nie zależy od stężenia leków w surowicy, ale jest procesem długotrwałym (wpływ na strukturę i funkcję receptorów β , syntezę białek wewnątrzkomórkowych), ujawniającym się po kilku miesiącach. Rozsądne jest zatem założenie, że konsekwencja w stosowaniu leków β -adrenolitycznych ma większe znaczenie niż ich dawka. Obawa, że dawki tolerowane — zwykle mniejsze od większych rekomendowanych — nie będą równie skuteczne, pozostaje nieuzasadniona. Interesujących spostrzeżeń dostarczyła subanaliza badania COMET [23]. Wykazano w nim, że w trakcie terapii lekami blokującymi receptory β zarówno niedostateczne spowolnienie czynności serca, jak i ob-

nizienie ciśnienia skurczowego są istotnymi czynnikami ryzyka zwiększającymi śmiertelność całkowitą (uzasadnia to wcześniejsze włączenie iwabradyny), jednak, poza tymi efektami hemodynamicznymi, na końcowe rezultaty ogromny wpływ ma także rodzaj zastosowanego β -adrenolityku. Niezależnie bowiem od głębokości efektu hipotensyjnego, chronotropowo ujemnego i wielkości dawki (duża *v.* mała) karwedilol był lepszy niż metoprolol [23, 24]. Lepsza ochrona przed powikłaniami sercowo-naczyniowymi przez karwedilol nie zaskakuje — w wielu badaniach wykazano niezwykle korzystny wpływ tego leku na funkcję śródbłonna naczyniowego. U chorych ze skurczową niewydolnością lewej komory efekt terapeutyczny leków β -adrenolitycznych zależy od wielu czynników. W przekonaniu autora niniejszej pracy najlepszym skojarzeniem u tych chorych jest właśnie połączenie iwabradyny z karwedilolem. Na koniec wypada wspomnieć również o ważnym problemie, jakim jest komfort życia tych osób. Od lat powszechnie wiadomo, że leki blokujące receptory β obniżają komfort życia, zaś iwabradyna go podwyższa [25]. Ma to niebagatelne znaczenie dla przewlekłego, wieloletniego leczenia chorych ze skurczową niewydolnością serca i jest kolejnym argumentem na rzecz szerszego stosowania tego leku w skojarzeniu z β -adrenolitykami.

PIŚMIENNICTWO

- Bohm M., Swedberg K., Komajda M. i wsp. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 886–894.
- McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. i wsp. Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia skurczowej niewydolności krążenia na rok 2012. *Kardiol. Pol.* 2012; 70 (supl. II): S101–S176.
- Bohm M., Borer J., Ford I. i wsp. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin. Res. Cardiol.* 2013; 102: 11–22.
- EMA 194513/2012 Assessment Report Procorolan Procedure No EMEA/H/C 000597/11/0018, 2012: 53.
- Mulder P., Barbier S., Chagraoui A. i wsp. Long-term heart reduction induced by selective *I_f* current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation* 2004; 109: 1674–1679.
- Logeart D., Gueffet J.P., Rouzet P. i wsp. Heart rate *per se* impacts cardiac function in patients with systolic heart failure and pacing: a pilot study. *Eur. Heart J.* 2009; 11: 53–57.
- Reil J. C., Tardiff J. C., Ford I. i wsp. Selective heart reduction with ivabradine unloads the left ventricle in heart failure patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: 1977–1985.
- Studinger P., Tabak A., Chen C. i wsp. The effect of low dose carvedilol, nebivolol and metoprolol on central arterial pressure and its determinants: a randomized clinical trial. *J. Clin. Hypertens.* 2013; 15: 910–917.
- Swedberg K., Komajda M., Bohm M. i wsp. Effects of outcomes of heart reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: Is there an influence of beta-blocker dose? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 1938–1945.
- Lowes B., Gilbert E., Abraham W. i wsp. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N. Eng. J. Med.* 2002; 346: 1357–1365.
- Bello D., Shah D., Farach D. i wsp. Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing β -blocker therapy. *Circulation* 2003; 108: 1945–1953.
- Cleland J.G.F., Pennell S.G., Coats R. i wsp. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISMANS TRIAL): randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 14–21.
- Bristow M., Gilbert E., Abraham W. i wsp. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2807–2816.
- CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of β -blockade in heart failure. The cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS) *Circulation* 1998; 90: 1765–1773.
- Paker M., Antonopoulos G., Berlin J. i wsp. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis. *Am. Heart J.* 2001; 141: 899–907.
- Lechat P., Hulot J.S., Escolano S. i wsp. Heart rate in cardiac rhythm relationship with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 2001; 103: 1428–1433.
- Hall S., Cigarroa K., Marcoux L. i wsp. Time course improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 1154–1161.
- Rywik T., Kolodziej P., Targoński P. i wsp. Characteristic of the heart failure population in Poland: ZOPAN, a multicentre national programme. *Kardiol. Pol.* 2011; 69: 24–31.
- Maggioni A., Anker S., Dahlstrom U. i wsp. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2013; 15: 1173–1184.
- Habal M., Liu P., Austin P. i wsp. Association of heart rate at hospital discharge with mortality and hospitalizations in patients with heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2014; 7: 12–20.
- Simon T., Mary-Krause M., Funck-Brentano C. i wsp. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur. Heart J.* 2003; 24: 552–559.
- Wikstrand J., Hjalmarson A., Waagstein F. i wsp. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure. Analysis of experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HT). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 491–498.
- Metra M., Torp-Petersen C., Swedberg K. i wsp. Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET Trial. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2259–2268.
- Remme W., Torp-Pedersen Ch., Cleland J. i wsp. Carvedilol protects better against vascular events than metoprolol in heart failure. Results from COMET. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 963–971.
- Ekman I., Chassany O., Komajda M. i wsp. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from SHIFT Study. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2395–2404.