

Rejestracyjne i pozarejestracyjne wskazania do stosowania iwabradyny — u jakich pacjentów iwabradyna może przynosić korzyści?

Label and off-label indication for ivabradine — which patients can benefit from ivabradine?

Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Iwabradyna jest lekiem wyjątkowym, ponieważ jako jedyny lek selektywnie obniża częstość rytmu serca. Stosowanie iwabradyny łączy się z wieloma korzystnymi działaniami wyrażonymi przede wszystkim korzystnym wpływem na rokowanie pacjentów, nie tylko w typowej sytuacji niewydolności serca, ale także u chorych, których nie ujęto dotychczas w wytycznych — w tak zwanych sytuacjach *off-label*. Poniższe opracowanie stanowi podsumowanie sylwetek pacjentów, u których stosowanie iwabradyny przynosi korzyści.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (3), 128–134

Słowa kluczowe: iwabradyna, częstość rytmu serca, wskazania pozarejestracyjne

ABSTRACT

Ivabradine is an unique medicine as it is the only drug that selectively lowers heart rate. The use of ivabradine is associated with a number of beneficial effects primarily expressed by positive impact on prognosis in patients, not only with typical heart failure, but also in patients who are not yet covered by the guidelines — „off-label” situations. The following is a summary of the profiles of patients benefiting from ivabradine.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (3), 128–134

Key words: ivabradine, heart rhythm, off-label use

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Filip M. Szymański
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel. 22 599 19 58, faks 22 599 19 57
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

WPROWADZENIE

Iwabradyna należy do leków wyjątkowych. Nie tylko ze względu na fakt, że jest jedyną dostępną na rynku substancją w swojej grupie farmaceutycznej oraz jedynym lekiem selektywnie obniżającym wyłącznie częstość rytmu serca (HR, *heart rate*). Iwabradyna jest nadzwyczajna, ponieważ ma potencjał skutecznego poprawiania rokowania u wielu pacjentów.

Iwabradyna, blokując przepływ jonów przez kanał I_f , zmniejsza potencjał depolaryzacji węzła zatokowo-przedsionkowego. Nie ma przy tym żadnego wpływu na kurczliwość mięśnia sercowego, a tym samym powoduje obniżenie częstości HR, bez istotnego wpływu na ciśnienie tętnicze [1–3]. Obniżenie tętna za pomocą iwabradyny zależy zarówno od dawki, jak i od wyjściowej wartości częstości HR.

W badaniach klinicznych stwierdzono, że iwabradyna jest dobrze tolerowana przez pacjentów, a w niektórych przypadkach jej stosowanie łączy się z istotną poprawą rokowania chorych [4]. Najczęstszy — charakterystyczny, choć niegroźny dla zdrowia — objaw niepożądany jej działania to zjawiska świetlne (fosfeny), w wyniku których pacjent może doświadczyć zwiększonej jasności w ograniczonym obszarze pola widzenia, efektów kalejdotycznych lub wielu obrazów, zwykle związanych z nagłymi zmianami natężenia światła [4]. Efekt ten prawdopodobnie wiąże się z częściowym zahamowaniem podobnego kanału I_h znajdującego się w siatkówce. W większości przypadków zmniejszenie dawki leku może złagodzić to niepożądane działanie.

Obecnie wskazania, w których iwabradyna jest zarejestrowana, w większości krajów obejmują przewlekłą niewydolność serca w II–IV klasie według *New York Heart Association* (NYHA), z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym i częstością HR nie mniejszą niż 75/min w dodatku do standardowego leczenia beta-adrenolitykiem lub w przypadku, gdy beta-adrenolityk jest przeciwwskazany albo źle tolerowany. Taka rejestracja wynika z korzystnych wyników badania SHIFT (*Ivabradine and outcomes in cheart rateonic heart failure*) [5].

Biorąc pod uwagę znane ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowych i śmiertelności u pacjentów z podwyższoną częstością HR [6], iwabradynę badano jako leczenie uzupełniające u pacjentów z niewydolnością serca z nieoptymalną kontrolą częstości HR — najważniejszym tego typu badaniem było prawdopodobnie badanie SHIFT [5]. Włączono do niego pacjentów

z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) poniżej 35%, z HR ponad 70/min, z przebyciem w czasie ubiegłego roku hospitalizacją z powodu niewydolności serca oraz tych, którzy byli leczeni beta-adrenolitykiem, jeśli to tolerowali. Warto zauważyć, że 11% pacjentów leczonych iwabradyną nie otrzymywało beta-adrenolityku, a tylko 26% było leczonych beta-adrenolitykiem w zalecanych dawkach docelowych. Ukazuje to, jak dużym problemem jest nietolerancja leczenia beta-adrenolitykami wśród współczesnych pacjentów. Łącznie 6558 pacjentów poddano randomizacji do grup otrzymujących iwabradynę w dawce 5–7,5 mg 2 razy/dobę lub placebo. Główny punkt końcowy był złożony i obejmował zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizację z powodu zaostrzenia niewydolności serca. Po średnim okresie obserwacji 22,9 miesiąca pacjenci z grupy leczonej iwabradyną doświadczyli znacznego obniżenia ryzyka wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (24 v. 29%; $p < 0,0001$; *numner needed-to-treat* [NNT]) [6]. Ten wynik był spowodowany znacznym obniżeniem ryzyka hospitalizacji spowodowanych niewydolnością serca (16 v. 21%; $p < 0,0001$). Iwabradyna zmniejszyła także znacząco śmiertelność z powodu niewydolności serca (3 v. 5%; $p = 0,014$) — drugorzędowy punkt końcowy.

Opublikowano także subanalizy omawianego badania dotyczące rokowania zależnie od dawkowania i typu stosowanego beta-adrenolityku [7, 8]. Ich wyniki dowiodły, że u pacjentów, którym beta-adrenolityki podawano w ilości ponad 50% zalecanej dawki, nie odnotowywano korzyści ze stosowania iwabradyny, natomiast u pacjentów w grupie leczonej iwabradyną, którzy otrzymywali beta-adrenolityki w dawce suboptymalnej lub nie otrzymywali ich wcale, podanie iwabradyny powodowało znaczne korzyści [7]. W analizie wyników, zależnie od typu beta-adrenolityków, ze szczególnym uwzględnieniem karwedilolu, zastosowanie iwabradyny powodowało konsekwentną korzyść bez względu na zalecany beta-adrenolityk [8].

Pojawiają się także pojedyncze doniesienia wskazujące, że stosowanie iwabradyny może być korzystne nie tylko u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną LVEF, ale także w grupie pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Kosmala i wsp. [9] zbadali rolę iwabradyny w leczeniu niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Pacjenci ($n = 61$) otrzymywali iwabradynę w dawce 5 mg 2 razy/dobę lub placebo przez 7 dni w prospektywnym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem

grupy równoległej. Pacjentów włączano do badania, jeśli wykazywali dysfunkcję rozkurczową lewej komory serca z zachowaniem frakcji wyrzutowej ponad 50% wraz z możliwością wykonywania ćwiczeń obciążeniowych w 80% poziomów przewidywanych dla wieku i płci. Głównymi punktami końcowymi były zmiany wydolności wysiłkowej ocenione jako szczytowe pochłanianie tlenu i ciśnienie napełniania lewej komory po wysiłku. Testy wysiłkowe powtórzone po 7 dniach terapii wykazały znaczną poprawę zdolności wysiłkowej ($4,2 \pm 1,8$ v. $5,7 \pm 1,9$ równoważników metabolicznych [MET, *metabolic equivalents*]; $p = 0,001$) i szczytowy pobór tlenu ($14,0 \pm 6,1$ v. $17,0 \pm 3,3$ ml/min/kg mc.; $p = 0,001$) po zastosowaniu iwabradyny w porównaniu z placebo. Po zbadaniu na podstawie podgrupy odpoczynku HR wyniki były podobne u pacjentów z tętnem spoczynkowym poniżej 70 oraz nie mniejszym niż 70/min. W osobnej analizie stwierdzono, że leczenie iwabradyną, niezależnie od częstości HR, koreluje ze wzrostem wydolności wysiłkowej i szczytowym pochłanianiem tlenu. To badanie kliniczne, mimo ograniczonej liczebności, wspiera przyszłe badania kliniczne u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową w dużych grupach w celu oceny wyników w dłuższym okresie leczenia [10].

DLACZEGO U CZĘŚCI PACJENTÓW BEZ NIWYDOLNOŚCI SERCA STOSOWANIE IWABRADYNY MOŻE BYĆ KORZYSTNE?

Częstość HR jest wyznacznikiem zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, przepływu wieńcowego oraz wydajności mięśnia sercowego i ma zasadnicze znaczenie w dostosowaniu rzutu serca do potrzeb metabolicznych [11]. Jest regulowana przez autonomiczny układ nerwowy, a w konsekwencji może ulegać zmianom pod wpływem różnych stanów chorobowych. Stała się ona biomarkerem incydentów sercowo-naczyniowych. W niektórych stanach chorobowych, takich jak niewydolność serca, częstość HR ewoluowała od biomarkera do prawdziwego modyfikowalnego czynnika ryzyka, ponieważ jej obniżenie może się łączyć z pozytywnym wpływem na leczenie [12–17]. W ostatnich badaniach klinicznych wykazano istotny związek między tętnem a zmianami funkcjonalnymi dużych tętnic, głównie sztywnością tętnic i tworzeniem blaszki miażdżycowej [18, 19].

W badaniach epidemiologicznych obejmujących ponad 100 tys. ochotników, z obserwacją trwającą 5–36 lat, wykazano, że częstość HR jest bezpośrednio związana z przeżyciem w populacji ogólnej oraz u osób z chorobami

układu sercowo-naczyniowego [19, 20] oraz że związek ten jest odwrotnie proporcjonalny i niezależny od związku z innymi czynnikami ryzyka [21–25].

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w dużych badaniach epidemiologicznych wykazano, że wzrost częstości HR w okresie obserwacji, w połączeniu z wysokimi wartościami HR na początku badania, wiąże się z podwyższonym ryzykiem zgonu, natomiast zmniejszenie częstości HR z czasem wiąże się z mniejszą śmiertelnością sercowo-naczyniową [26, 27]. Ponadto u pacjentów z przerostem lewej komory zwiększenie częstości HR podwyższa ryzyko sercowo-naczyniowe spowodowane nadciśnieniem tętniczym [28], a także służy do różnicowania pacjentów obciążonymi wysokim od cechujących się niskim ryzykiem w sytuacjach, w których obserwuje się istotne podwyższenie wartości ciśnienia tętniczego [29]. W wielu badaniach epidemiologicznych wykazano, że tętno spoczynkowe jest markerem ryzyka, ale także czynnikiem ryzyka u pacjentów z chorobą wieńcową i niewydolnością serca. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, wolnych od jawnej choroby serca, zależność opisywano rzadziej.

Na podstawie zebranych dotychczas danych w polskich zaleceniach nie zdecydowano się wprowadzić rekomendacji odnośnie do konieczności redukcji częstości HR u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym ani u osób ze stabilną chorobą wieńcową, niewydolnością serca czy innymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego [11].

POZAREJESTRACYJNE WSKAZANIA DO STOSOWANIA IWABRADYNY — KIEDY I U KOGO?

Jednym z pierwszych dużych badań przeprowadzonych w celu oceny działania przeciwdławicowego i przeciwniedokrwiennego iwabradyny było badanie INITIATIVE, w którym iwabradynę porównywano z atenolem u 939 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową w randomizowanym badaniu kontrolnym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby [30]. Pacjenci otrzymywali iwabradynę w dawce 5 mg 2 razy/dobę przez 4 tygodnie, następnie 7,5 mg lub 10 mg 2 razy/dobę przez 12 tygodni lub atenolol w dawce 50 mg/dobę przez 4 tygodnie, a następnie 100 mg/dobę przez 12 tygodni. Po 16 tygodniach średnie szacowane różnice pod względem całkowitego czasu trwania wysiłku w porównaniu z atenolem wyniosły, odpowiednio, 10,3 i 15,7 s, na korzyść iwabradyny w dawkach 7,5 i 10 mg ($p < 0,001$). W porównaniu ze stanem wyjściowym liczba incydentów dławicy

i przyjmowanie azotanów krótkodziałających zmniejszyły się we wszystkich grupach leczonych w badaniu. Najczęstszą reakcją niepożądaną związaną z iwabradyną były objawy wzrokowe, głównie fosfeny, które zgłaszano jako przejściowe, niegroźne i występujące średnio po 40 dniach od rozpoczęcia leczenia.

Do badania BEAUTIFUL włączono 12 473 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i frakcją wyrzutową powyżej 40% i porównywano u nich stosowanie iwabradyny i placebo [31]. Pacjenci otrzymywali iwabradynę w dawce 5 mg (lub 7,5 mg) 2 razy/dobę albo placebo. Warto zauważyć, że 87% pacjentów otrzymywało jednocześnie terapię beta-adrenolitykiem. Po średniej obserwacji trwającej 19 miesięcy iwabradyna nie zmniejszała częstości występowania złożonego pierwotnego punktu końcowego, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, ostrego zawału serca lub hospitalizacji w przypadku wystąpienia nowej lub nasilającej się niewydolności serca (współczynnik ryzyka 1,00; $p = 0,70$). Jednak w analizie podgrupy pacjentów z wyjściową częstością HR ponad 70/min iwabradyna powodowała zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu zawału serca (współczynnik ryzyka 0,64; $p = 0,001$) i konieczności rewaskularyzacji wieńcowej (współczynnik ryzyka 0,70; $p = 0,016$). Ogólnie rzecz biorąc, 13% pacjentów z grupy leczonej iwabradyną doświadczyło bradykardii, przy czym u 21% występowały objawy, co prowadziło do przerwania leczenia. Tylko 0,3% pacjentów wycofało się z terapii iwabradyną z powodu fosfenów, niewyraźnego widzenia lub zaburzeń wzroku, z których wszystkie ustąpiły po przerwaniu leczenia.

Biorąc pod uwagę pozytywne wyniki analizy podgrup BEAUTIFUL, badanie SIGNIFY zaprojektowano w celu oceny skuteczności iwabradyny w stabilnej chorobie wieńcowej u pacjentów bez klinicznej niewydolności serca przy częstości HR powyżej 70/min na początku badania [32]. Było to badanie randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, z udziałem 19 103 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, otrzymujących iwabradynę w dawce 7,5 mg (10 mg) 2 razy/dobę lub placebo. Średnio w 27,8 miesiącu obserwacji nie stwierdzono różnicy w zakresie występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału serca) związanego ze stosowaniem iwabradyny (6,8 v. 6,4% placebo; $p = 0,20$). Te nieoczekiwane wyniki mogą być częściowo spowodowane zastosowaniem iwabradyny w dawkach większych niż maksymalna zalecana

(7,5 mg 2 ×/d.), ponieważ średnia dawka w badaniu SIGNIFY wynosiła $8,2 \pm 1,7$ mg 2 razy/dobę.

Iwabradyna może być jednak stosowana u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową poddanych lub nie terapii beta-adrenolitykiem w celu wydłużenia czasu wysiłku i zmniejszenia występowania incydentów dławicy. Nie należy jednak traktować tych wyników jako propozycji terapii pierwszego rzutu, biorąc pod uwagę wyniki ogólne. Należy raczej zarezerwować jej stosowanie dla pacjentów z nietolerancją beta-adrenolityków lub tych, u których objawy pozostają niekontrolowane w przypadku monoterapii beta-adrenolitykiem lub antagonistą wapnia.

Inne wskazanie do stosowania leku to nieadekwatna tachykardia zatokowa (IST, *inappropriate sinus tachycardia*), która jest rzadkim zaburzeniem związanym z nadmierną pobudliwością węzła zatokowego. Przeważnie leczenie tej choroby obejmuje podawanie beta-adrenolityku, antagonisty wapnia lub modulację węzła zatokowego (w rzadkich przypadkach). Jeśli IST występuje u młodych pacjentów, to często nie są oni w stanie tolerować obniżenia ciśnienia tętniczego, będącego konsekwencją standardowej terapii. Ponadto beta-adrenolityki mogą powodować zmniejszenie libido i zmęczenie. Pierwszy opublikowany przypadek opisali Schulze i wsp. [33] w 2008 roku. Badacze ci przedstawili stosowanie iwabradyny u 30-letniej kobiety z IST, u której tachykardia występowała mimo prób klinicznych leczenia beta-adrenolitykiem i antagonistami wapnia. W tym przypadku częstość HR pacjentki zmniejszyła się ze średnio 101 do 76/min, ukazując trwale korzyści z leczenia iwabradyną. W następstwie tej publikacji Retegui i wsp. [34] również opisali sukces leczenia iwabradyną u pacjenta z nietolerancją beta-adrenolityków związany z obniżeniem tętna ze 100 do 63/min. W obu przypadkach stosowano dawkę dobową 15 mg dla maksymalnych efektów, bez zgłaszanych działań niepożądanych. Korzystny efekt iwabradyny odnotowano także u 2 pacjentów, u których rozwinęła się kardiomiopatia związana z IST [35, 36]. Iwabradyna w dawce 5 mg podawana 2 razy/dobę spowodowała znaczne obniżenie tętna (średnie zmniejszenie tętna o 33 i 48) związane z poprawą jakości życia i LVEF.

Literaturę w tej dziedzinie uzupełniają dwa badania prospektywne [37–39]. W pierwszym badaniu 21 chorych poddano randomizacji do otrzymania placebo ($n = 10$) lub iwabradyny w dawce 5 mg 2 razy/dobę ($n = 11$) przez 6 tygodni [28]. Pierwotny punkt końcowy — co najmniej 70-procentowe ograniczenie początkowych

objawów — występował częściej podczas stosowania iwabradyny (ryzyko względne [RR, *relative risk*] 0,25; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,18–0,34; $p < 0,001$), z całkowitą eliminacją u 47% pacjentów. Znaczne obniżenie tętna udokumentowano w przypadku leczenia iwabradyną we wszystkich ocenach (badanie spoczynkowe, 24-h badanie metodą Holtera i podczas wysiłku). Dwóch pacjentów nie zakończyło ostatecznej analizy ze względu na niekorzystne skutki działania iwabradyny (z których każdy doświadczał fosfenów lub bradykardii), ale lek był dobrze tolerowany. Na podstawie całości dostępnego piśmiennictwa iwabradyna wydaje się skutecznym środkiem zmniejszającym tętno, jak również objawy u pacjentów z IST.

Kolejnym zastosowaniem, w którym można upatrywać miejsca do stosowania iwabradyny, jest tomografia komputerowa tętnic wieńcowych, będąca alternatywną metodą wykrywania stabilnej choroby wieńcowej. Ważnym elementem badania jest odpowiednie zmniejszenie tętna do poziomu poniżej 65/min w celu osiągnięcia optymalnej dokładności diagnostycznej [40, 41]. Obecnie redukcję tę osiąga się za pomocą antagonistów wapnia lub beta-adrenolityków. U wybranych pacjentów z ciężką niewydolnością serca, niedociśnieniem lub ciężką astmą stosowanie antagonistów wapnia lub beta-adrenolityków może być szkodliwe. W rezultacie jako terapię w tym wskazaniu badano iwabradynę. Dotychczas przeprowadzono dwa badania służące przeanalizowaniu szybkiej wstępnej terapii iwabradyną w porównaniu z metoprololem. W pierwszym badaniu, przeprowadzonym przez Pichler i wsp. [42], porównano pojedynczą dawkę 15 mg iwabradyny doustnie z 50 mg metoprololu u 120 pacjentów. W obu grupach częstość HR obniżyła się podobnie, ale obserwowano znaczny wzrost ciśnienia skurczowego w przypadku podawania iwabradyny. Podczas zabiegu u znacznie większego odsetka pacjentów, którzy przyjęli iwabradynę, tętno utrzymywało się w zakresie docelowym. W badaniu opublikowanym przez Celika i wsp. [43] 120 pacjentów, poddanych terapii antagonistą wapnia, objęto randomizacją do leczenia iwabradyną w dawce 15 mg lub metoprololu w dawce 5–10 mg. Ogółem obniżenie częstości HR było istotniejsze u leczonych iwabradyną niż u leczonych metoprololem. Podobnie jak w poprzednim badaniu w grupie przyjmującej iwabradynę udało się poprawić rytm pracy serca, natomiast w grupie otrzymującej metoprolol znacznie się zmniejszyło zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze. Ukazuje to kolejne potencjalne zastosowanie iwabradyny.

Kolejną grupą chorych, która może odnieść korzyści ze stosowania iwabradyny, są pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*). Badania wskazują, że u pacjentów z niewydolnością serca występowanie chorób współistniejących, także niekardiologicznych, takich jak COPD, przyczynia się do zwiększenia ryzyka zgonu i ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca [44]. Co więcej, z badań wynika, że podwyższona częstość HR jest niezależnym czynnikiem ryzyka u pacjentów z chorobą wieńcową i niewydolnością serca. Ponadto u chorych ze współistniejącą COPD częściej występują epizody dławicy piersiowej oraz cechują ich gorsze rokowanie i wyższe ryzyko zgonu [45]. Ważne jest zatem, aby w tej grupie skutecznie redukować częstość HR. Niestety, występowanie COPD oraz astmy to najczęstsze przeciwwskazanie do stosowania beta-adrenolityków, co powoduje, że wielu pacjentów z niewydolnością serca i COPD nie jest skutecznie leczonych. Przeprowadzono badania u pacjentów z COPD i częstością HR nie mniejszą niż 90/min, polegające na ich randomizacji do przyjmowania iwabradyny w dawce 7,5 mg 2 razy/dobę lub placebo przez 2 tygodnie [46]. Wszystkich pacjentów oceniono, stosując zmodyfikowaną skalę Borga i test 6-minutowego chodu na początku badania, a następnie ponownie 2 tygodnie po randomizacji. Grupa leczona iwabradyną wykazała znaczną poprawę w zakresie dystansu pokonanego w teście 6-minutowego chodu (z $192,6 \pm 108,8$ m na początku badania do $285,1 \pm 88,9$ m na końcu badania) w porównaniu z grupą kontrolną ($230,6 \pm 68,4$ m na początku badania i $250,4 \pm 65,8$ m na końcu badania). Wiązało się to również z ograniczeniem duszności ocenianej w zmodyfikowanej skali Borga w grupie leczonej iwabradyną. W badaniu udowodniono zatem, że obniżenie tętna w przypadku stosowania iwabradyny może poprawić wydolność fizyczną i klasę

Tabela 1. Docelowe grupy pacjentów, w których stosowanie iwabradyny może przynieść korzyści

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca II–IV klasy wg NYHA, z obniżoną frakcją wyrzutową, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 /min, mimo leczenia beta-adrenolitykiem

Wybrani pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową w celu zwiększenia czasu wysiłku i zmniejszenia występowania ataków dławicy

Pacjenci z nieadekwatną tachykardią zatokową

Pacjenci z wskazaniami do redukcji częstości rytmu serca, u których występuje przewlekła obturacyjna choroba płuc lub astma

Pacjenci z wskazaniami do redukcji częstości akcji serca, u których leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane

NYHA — *New York Heart Association*

funkcjonalną u chorych na COPD z częstością HR większą lub równą 90/min.

PODSUMOWANIE

Podsumowując, iwabradyna będzie pełniła ważną rolę u wszystkich pacjentów, u których występują wskazania refundacyjne, a ponadto u osób ze wskazaniami do zmniejszenia częstości HR, gdy występują u nich przeciwwskazania do przyjmowania beta-adrenolityków, jak na przykład w przypadku niewydolności serca obecnej u pacjentów z COPD lub astmą. Grupy pacjentów, u których stosowanie iwabradyny wiąże się z potencjalnymi korzyściami, podsumowano w tabeli 1.

PIŚMIENNICTWO

- Speranza L, Franceschelli S, Riccioni G. The biological effects of ivabradine in cardiovascular disease. *Molecules*. 2012; 17(5): 4924–4935, doi: [10.3390/molecules17054924](https://doi.org/10.3390/molecules17054924), indexed in Pubmed: [22547315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22547315/).
- Manz M, Reuter M, Lauck G, et al. A single intravenous dose of ivabradine, a novel I(f) inhibitor, lowers heart rate but does not depress left ventricular function in patients with left ventricular dysfunction. *Cardiology*. 2003; 100(3): 149–155, doi: [73933](https://doi.org/10.1159/00009333), indexed in Pubmed: [14631136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14631136/).
- Canet E, Lerebours G, Vilaine JP. Innovation in coronary artery disease and heart failure: clinical benefits of pure heart rate reduction with ivabradine. *Ann NY Acad Sci*. 2011; 1222: 90–99, doi: [10.1111/j.1749-6632.2011.05960.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.05960.x), indexed in Pubmed: [21434947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21434947/).
- Corlanor [package insert]. Amgen Inc., Thousand Oaks 2015.
- 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, doi: [10.1016/s0140-6736\(10\)61198-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61198-1).
- Diaz A, Bourassa MG, Guertin 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(10): 967–974, doi: [10.1093/eurheartj/ehi190](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi190), indexed in Pubmed: [15774493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15774493/).
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. SHIFT Investigators. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose? Findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(22): 1938–1945, doi: [10.1016/j.jacc.2012.01.020](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.020), indexed in Pubmed: [22617188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22617188/).
- Bocchi EA, Böhm M, Borer JS, et al. SHIFT investigators. Effect of combining ivabradine and β -blockers: focus on the use of carvedilol in the SHIFT population. *Cardiology*. 2015; 131(4): 218–224, doi: [10.1159/000380812](https://doi.org/10.1159/000380812), indexed in Pubmed: [25968495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25968495/).
- Kosmala W, Holland DJ, Rojek A, et al. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(15): 1330–1338, doi: [10.1016/j.jacc.2013.06.043](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.043), indexed in Pubmed: [23916925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23916925/).
- Olyphant CS, Owens RE, Bolorunduro OB, et al. Ivabradine: a review of labeled and off-label uses. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016; 16(5): 337–347, doi: [10.1007/s40256-016-0178-z](https://doi.org/10.1007/s40256-016-0178-z), indexed in Pubmed: [27405864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27405864/).
- Kasprzak JD, Stepińska J, Woźniakowska-Kapłon B, et al. Optymalna częstość rytmu serca — aktualny cel terapii kardiologicznej. Stanowisko grupy ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Pol*. 2012; 70: 1081–1094.
- Böhm M, Reil JC. Heart rate: surrogate or target in the management of heart failure? *Heart*. 2013; 99(2): 72–75, doi: [10.1136/heartjnl-2012-302301](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302301), indexed in Pubmed: [22888159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22888159/).
- Biel M, Wahl-Schott C, Michalakakis S, et al. Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function. *Physiol Rev*. 2009; 89(3): 847–885, doi: [10.1152/physrev.00029.2008](https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2008), indexed in Pubmed: [19584315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19584315/).
- Palatini P. Elevated heart rate: a „new” cardiovascular risk factor? *Prog Cardiovasc Dis*. 2009; 52(1): 1–5, doi: [10.1016/j.pcad.2009.06.001](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2009.06.001), indexed in Pubmed: [19615486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19615486/).
- Jurca R, Jackson AS, LaMonte MJ, et al. Assessing cardiorespiratory fitness without performing exercise testing. *Am J Prev Med*. 2005; 29(3): 185–193, doi: [10.1016/j.amepre.2005.06.004](https://doi.org/10.1016/j.amepre.2005.06.004), indexed in Pubmed: [16168867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16168867/).
- Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science*. 1984; 226(4671): 180–182, indexed in Pubmed: [6484569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6484569/).
- Bassiouny HS, Zarins CK, Kadowaki MH, et al. Hemodynamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis. *J Vasc Surg*. 1994; 19(3): 426–434, indexed in Pubmed: [8126855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8126855/).
- Albaladejo P, Carusi A, Apartian A, et al. Effect of chronic heart rate reduction with ivabradine on carotid and aortic structure and function in normotensive and hypertensive rats. *J Vasc Res*. 2003; 40(4): 320–328, doi: [72696](https://doi.org/10.1159/000092966), indexed in Pubmed: [12891001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12891001/).
- Mircoli L, Mangoni AA, Giannattasio C, et al. Heart rate-dependent stiffening of large arteries in intact and sympathectomized rats. *Hypertension*. 1999; 34(4 Pt 1): 598–602, indexed in Pubmed: [10523333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10523333/).
- Gillum RF, Mussolino ME, Makuc DM, et al. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am Heart J*. 1991; 121(1 Pt 1): 172–177, indexed in Pubmed: [1985358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1985358/).
- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. *Am Heart J*. 1987; 113(6): 1489–1494, indexed in Pubmed: [3591616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3591616/).
- Custodis F, Reil JC, Laufs U, et al. Heart rate: a global target for cardiovascular disease and therapy along the cardiovascular disease continuum. *J Cardiol*. 2013; 62(3): 183–187, doi: [10.1016/j.jjcc.2013.02.018](https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.02.018), indexed in Pubmed: [23806547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23806547/).
- Carnethon MR, Yan L, Greenland P, et al. Resting heart rate in middle age and diabetes development in older age. *Diabetes Care*. 2008; 31(2): 335–339, doi: [10.2337/dc07-0874](https://doi.org/10.2337/dc07-0874), indexed in Pubmed: [17959868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17959868/).
- Shigetoh Y, Adachi H, Yamagishi Si, et al. Higher heart rate may predispose to obesity and diabetes mellitus: 20-year prospective study in a general population. *Am J Hypertens*. 2009; 22(2): 151–155, doi: [10.1038/ajh.2008.331](https://doi.org/10.1038/ajh.2008.331), indexed in Pubmed: [19151693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19151693/).
- Levy RL, White PD, Stroud WD, et al. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA*. 1945; 129(9): 585–588.
- Palatini P, Thijs L, Staessen JA, et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 2002; 162(20): 2313–2321, indexed in Pubmed: [12418945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12418945/).
- Paul L, Hastie CE, Li WS, et al. Resting heart rate pattern during follow-up and mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2010; 55(2): 567–574, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.144808](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.144808), indexed in Pubmed: [20038750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20038750/).
- Okin PM, Kjeldsen SE, Julius S, et al. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J*. 2010; 31(18): 2271–2279, doi: [10.1093/eurheartj/ehq225](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq225), indexed in Pubmed: [20601389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20601389/).
- Al Bannay R, Böhm M, Husain A. Heart rate differentiates urgency and emergency in hypertensive crisis. *Clin Res Cardiol*. 2013; 102(8): 593–598, doi: [10.1007/s00392-013-0570-5](https://doi.org/10.1007/s00392-013-0570-5), indexed in Pubmed: [23625037](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23625037/).
- Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005; 26(23): 2529–2536, doi: [10.1093/eurheartj/ehi586](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi586), indexed in Pubmed: [16214830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16214830/).

31. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. 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; 372(9641): 807–816, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)61170-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61170-8), indexed in Pubmed: [18757088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18757088/).
32. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371(12): 1091–1099, doi: [10.1056/NEJMoa1406430](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406430), indexed in Pubmed: [25176136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25176136/).
33. Schulze V, Steiner S, Hennersdorf M, et al. Ivabradine as an alternative therapeutic trial in the therapy of inappropriate sinus tachycardia: a case report. *Cardiology*. 2008; 110(3): 206–208, doi: [10.1159/000111931](https://doi.org/10.1159/000111931), indexed in Pubmed: [18057886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18057886/).
34. Retegui G, Quintero M, Ruiz-Borrell M, et al. Ivabradine as a treatment option for inappropriate sinus tachycardia. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62(5): 577–579, indexed in Pubmed: [19406075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19406075/).
35. Winum PF, Cayla G, Rubini M, et al. A case of cardiomyopathy induced by inappropriate sinus tachycardia and cured by ivabradine. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009; 32(7): 942–944, doi: [10.1111/j.1540-8159.2009.02414.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2009.02414.x), indexed in Pubmed: [19572874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19572874/).
36. Sette A, Martino A, Lioy E, et al. Efficacy of ivabradine in a case of inappropriate sinus tachycardia and ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; 21(7): 815–817, doi: [10.1111/j.1540-8167.2009.01699.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2009.01699.x), indexed in Pubmed: [20233274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20233274/).
37. Cappato R, Castelvocchio S, Ricci C, et al. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(15): 1323–1329, doi: [10.1016/j.jacc.2012.06.031](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.031), indexed in Pubmed: [22981555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22981555/).
38. Ptaszynski P, Kaczmarek K, Ruta J, et al. Metoprolol succinate vs. ivabradine in the treatment of inappropriate sinus tachycardia in patients unresponsive to previous pharmacological therapy. *Europace*. 2013; 15(1): 116–121, doi: [10.1093/europace/eus204](https://doi.org/10.1093/europace/eus204), indexed in Pubmed: [22772053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22772053/).
39. Ptaszynski P, Kaczmarek K, Ruta J, et al. Ivabradine in combination with metoprolol succinate in the treatment of inappropriate sinus tachycardia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013; 18(4): 338–344, doi: [10.1177/1074248413478172](https://doi.org/10.1177/1074248413478172), indexed in Pubmed: [23426376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23426376/).
40. Cademartiri F, Mollet NR, Runza G, et al. Diagnostic accuracy of multislice computed tomography coronary angiography is improved at low heart rates. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2006; 22(1): 101–5; discussion 107, doi: [10.1007/s10554-005-9010-6](https://doi.org/10.1007/s10554-005-9010-6), indexed in Pubmed: [16077999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16077999/).
41. Abbata S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ, et al. SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2009; 3(3): 190–204, doi: [10.1016/j.jcct.2009.03.004](https://doi.org/10.1016/j.jcct.2009.03.004), indexed in Pubmed: [19409872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19409872/).
42. Pichler P, Pichler-Cetin E, Vertesich M, et al. Ivabradine versus metoprolol for heart rate reduction before coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol*. 2012; 109(2): 169–173, doi: [10.1016/j.amjcard.2011.08.025](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.08.025), indexed in Pubmed: [22011557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22011557/).
43. Celik O, Atasoy MM, Ertürk M, et al. Single dose ivabradine versus intravenous metoprolol for heart rate reduction before coronary computed tomography angiography (CCTA) in patients receiving long-term calcium channel-blocker therapy. *Acta Radiol*. 2014; 55(6): 676–681, doi: [10.1177/0284185113505276](https://doi.org/10.1177/0284185113505276), indexed in Pubmed: [24052362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24052362/).
44. Böhm M, Robertson M, Ford I, et al. Influence of cardiovascular and noncardiovascular co-morbidities on outcomes and treatment effect of heart rate reduction with ivabradine in stable heart failure (from the SHIFT trial). *Am J Cardiol*. 2015; 116(12): 1890–1897, doi: [10.1016/j.amjcard.2015.09.029](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.09.029), indexed in Pubmed: [26508709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26508709/).
45. Mahmoud K, Kassem HH, Baligh E, et al. The effect of ivabradine on functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Med (Lond)*. 2016; 16(5): 419–422, doi: [10.7861/clinmedicine.16-5-419](https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-5-419), indexed in Pubmed: [27697801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27697801/).
46. Andrikopoulos G, Pastromas S, Kartalis A, et al. Inadequate heart rate control is associated with worse quality of life in patients with coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease. The RYTHMOS study. *Hellenic J Cardiol*. 2012; 53(2): 118–126, indexed in Pubmed: [22484777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22484777/).