

Komentarz. Ivabradyna — kiedy jeszcze może mieć zastosowanie?

Commentary. Ivabradine — when can it be applied?

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

W swoim artykule Pan Docent Filip M. Szymański w lapidarny sposób podsumował aktualne rejestracyjne i pozarejestracyjne wskazania do stosowania iwabradyny. To lek, który ma zastosowanie przede wszystkim w niewydolności serca, a wysoka klasa zaleceń, jaka towarzyszy iwabradynie po wynikach badania SHIFT (*Ivabradine and outcomes in chronic heart failure*), na trwałe zapewniła jej miejsce w farmakoterapii tej jednostki chorobowej.

Badania nad tym lekiem jednak trwają; śledzimy je z uwagą i dlatego właśnie chciałbym, w niniejszym komentarzu do pracy pogładowej o iwabradynie, zapoznać Państwa z pięcioma doniesieniami na temat tego leku, jakie się ukazały w 2017 roku. To mój subiektywny wybór pięciu najnowszych doniesień, które mnie zainteresowały, nic zatem dziwnego, że dwa z nich to oryginalne prace, jakie ukażą się niebawem (dostępne są już w wersji *ahead of print*) na łamach bliskiej memu serca „Kardiologii Polskiej”.

Rozpocznijmy zatem właśnie od tych doniesień. W pierwszej pracy, o której warto usłyszeć, autorzy tureccy badali wpływ iwabradyny na zaburzenia erekcji u pacjentów z niewydolnością serca [1]. Zaburzenia erekcji są raportowane u większości mężczyzn z niewydolnością serca. Często pacjenci wiążą

je ze stosowanymi lekami, co ma również wpływ na *compliance* i *adherence*, a więc stosunek pacjentów do terapii i regularność przyjmowania zaleconych leków. Stosowanie większości beta-adrenolityków, podstawowych leków w terapii niewydolności serca, wiąże się, niestety, z pogłębieniem zaburzeń erekcji. W prezentowanej pracy mężczyzn z niewydolnością serca, optymalnie leczonych dotąd farmakologicznie (ale bez stosowania iwabradyny), badano przed włączeniem do programu klinicznego z użyciem wystandaryzowanego kwestionariusza oceny życia seksualnego (SHIM, *Internationally validated Sexual Health*). Badanie powtórzono 6 miesięcy później, po włączeniu do terapii iwabradyny. Odnotowano istotne polepszenie jakości życia seksualnego. To pierwsze tego typu badanie nad wpływem iwabradyny na tę sferę życia pacjentów z niewydolnością serca.

W drugiej pracy inna grupa tureckich autorów oceniała wpływ iwabradyny i beta-adrenolityków na zaburzenia rytmu serca występujące podczas wlewu dobutaminy. To wyjątkowo interesujące doniesienie naukowe oparte sugestiach, że antagoniści prądu I_f (iwabradyna) mogą wywierać efekty antyarytmiczne w mięśniówce komórek poprzez hamowanie spontanicznej depolaryzacji. Jednocześnie

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC
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: krzysztof.filipiak@wum.edu.pl

dobutaminy zwiększą częstość rytmu serca i działa proarytmicznie. Do badania włączono 73 pacjentów ze zdekompensowaną niewydolnością serca, wymagających podawania leków inotropowych, z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) poniżej 35% i z rytmem zatokowym, przydzielając ich do grupy iwabradynowej (29 osób), grupy kontrolnej (29 osób) i grupy, w której podawano beta-adrenolityk (15 osób). Wszyscy pacjenci byli monitorowani holterowsko przez 6 h przed rozpoczęciem wlewu z dobutaminy. Dobutaminy stosowano we wzrastających dawkach 5, 10 oraz 15 $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{min}$, zwiększając dawki co 6 h. Monitorowanie holterowskie kontynuowano przez 18 h wlewu z dobutaminy, analizując średnią liczbę dodatkowych pobudzeń komorowych (VPC, *ventricular premature contraction*), par, wstawek nieutralonego częstoskurczu komorowego (NSVT, *nonsustained ventricular tachycardia*) oraz wszystkich rodzajów arytmii. Chronotropowe działanie dobutaminy było osłabiane przez beta-adrenolityki i całkowicie zniesione przez iwabradynę. Średnia liczba VPC, par komorowych i komorowych zaburzeń rytmu rosła istotnie wraz ze zwiększaniem dawki dobutaminy, przede wszystkim w grupie kontrolnej ($p = 0,018$) oraz, w o wiele mniejszym stopniu, w grupie przyjmującej iwabradynę ($p = 0,015$). Całkowita liczba VPC była mniejsza w grupie otrzymującej beta-adrenolityk niż w grupie kontrolnej czy otrzymującej iwabradynę, ale iwabradyna zmniejszała też liczbę VPC o 43% przy wlewie dobutaminy 5 $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{min}$ oraz o 38% przy wlewie 10 $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{min}$ w stosunku do grupy kontrolnej (mediana VPC 256 *v.* 147 oraz 251 *v.* 158). Udowodniono w ten sposób, że iwabradyna stosowana bez beta-blokady zmniejsza arytmogenne właściwości dobutaminy.

W trzeciej pracy autorzy niemieccy również dążyli do ustalenia dodatkowych, antyarytmicznych właściwości iwabradyny. Tym razem, w modelu eksperymentalnym — na izolowanych sercach szczurów, wywoływano migotanie przedsionków szybką stymulacją przedsionkową [3]. Po wywołaniu migotania przedsionków stosowano kombinację acetylocholinę i izoproterenolu, aby je utrzymać. Okazało się, że jednoczesny wlew iwabradyny (3 μM) prowadził do **istotnego zmniejszenia liczby epizodów migotania**

przedsionków lub jego ustąpienia w połowie badanych serc. Iwabradyna powodowała istotne wydłużenie zarówno czasu potencjału czynnościowego przedsionków (aAPD, *atrial action potential duration*), średnio o 9 ms, jak i czasu skutecznej refrakcji przedsionków (aERP, *atrial effective refractory period*) średnio o 30 ms ($p < 0,05$). Co więcej, w kolejnej serii eksperymentów badacze udowodnili, że efekt antyarytmiczny iwabradyny był elektrofizjologicznie porównywalny z efektem uznanego i skutecznego leku antyarytmicznego — flekainidu. Autorzy wyciągnęli więc wniosek, że iwabradyna, w badaniach eksperymentalnych, zmniejszała zdolność do indukowania migotania przedsionków, może więc być, według nich, pewną opcją dla pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków. Dodajmy, że praca ta ukazała się w wysoce impaktowanym periodyku kardiologicznym.

W czwartej wybranej przeze mnie do omówienia **pracy** autorzy powracają do przypomnianego w artykule, dziś już rutynowego, wskazania do stosowania iwabradyny, choć będącego nadal „wskazaniem pozarejestacyjnym” — **stosowania tego leku profilaktycznie przed badaniem serca metodą tomografii komputerowej w celu poprawy jakości obrazowania**. W tym otwartym badaniu, opublikowanym na przełomie maja i czerwca tego roku, pacjentów skierowanych na badanie metodą tomografii komputerowej naczyń wieńcowych poddano randomizacji do grupy przez 7 dni przyjmującej iwabradynę lub do grupy kontrolnej [4]. Łącznie badaniem objęto 101 pacjentów (średni wiek 60 lat, 66% kobiet); istotnie więcej pacjentów z grupy przyjmującej iwabradynę przystępowało do badania z częstością rytmu serca 60/min lub mniejszą (48% *v.* 8%; $p < 0,01$), w związku z czym w grupie przygotowanej iwabradyną istotnie rzadziej istniała konieczność dodatkowego podania beta-adrenolityku (40% *v.* 86%; $p < 0,01$) lub leków przeciwłękowych/uspokajających (18% *v.* 39%; $p < 0,05$). Istotnie rzadziej trzeba również było uciekać się do podawania beta-adrenolityku dożylnie ($p < 0,05$). Autorzy konkludują, że 7-dniowa terapia iwabradyną, przygotowująca pacjenta do takiego badania, jest bardzo skuteczna i bezpieczna.

I wreszcie **piąta**, wybrana przez mnie do komentarza, **praca** — tym razem nie oryginalna, ale niezwykle ważna. Może być ona komentarzem sama w sobie,

odslaniając nam nowe horyzonty terapii iwabradyną w najważniejszej grupie pacjentów — tych z niewydolnością serca — w przyszłości. W bardzo wartościowym opracowaniu poglądowym wybitni eksperci światowej kardiologii (w tym prof. Krzysztof Narkiewicz z Gdańska) piszą o przyszłości *polypill* — tabletki wielolekowej, stosowanej dzisiaj powszechnie w nadciśnieniu tętniczym, ale wchodzącej również do armamentarium terapii choroby wieńcowej i niewydolności serca [5]. Autorzy Ci widzą w przyszłości **ważne miejsce dla preparatu złożonego — iwabradyny i beta-adrenolityku**, zwłaszcza w terapii niewydolności serca. Od dawna wiemy, że korzyści z terapii beta-adrenolitykami w niewydolności serca wynikają przede wszystkim z ich zdolności spowalniania częstości rytmu serca. Niestety, jak wskazuje wiele rejestrów codziennej praktyki, beta-adrenolityki nadal stosuje się za rzadko, a przede wszystkim w zbyt małych dawkach. Dzieje się tak przede wszystkim dlatego, że zwiększanie dawek beta-adrenolityków może się wiązać z działaniami niepożądanymi, głównie hipotonią. Iwabradyna może w tym kontekście być stosowana z powodzeniem razem z beta-adrenolitykiem już na wczesnych etapach leczenia. Lek, jak wiadomo, selektywnie hamuje prąd I_f w węzle zatokowo-przedsionkowym, zmniejsza częstość rytmu serca bez wpływu na układ autonomiczny. Preparaty złożone iwabradyny i beta-adrenolityku staną się, w mojej opinii, przyszłością już za kilka lat (np. preparat iwabradyny z karwedilem do podawania 2 ×/d. u chorych z niewydolnością serca).

Zanim jednak zaczniemy się przymierzać do stosowania preparatu złożonego, pamiętajmy o iwabradynie u każdego pacjenta z niewydolnością serca, u którego są wskazania do przyjmowania tego leku. Wielu chorych jeszcze, niestety, tego leku nie otrzymuje. Nie są oni leczeni nowoczesnie, a lekarzy zapominających o konieczności stosowania iwabradyny w blisko milionowej populacji polskich pacjentów z niewydolnością serca również jest nadal zbyt wielu.

KONFLIKT INTERESÓW

Honoraria wykładowe, uczestnictwo w komitetach doradczych następujących producentów iwabradyny: Krka, Servier.

PIŚMIENNICTWO

1. Aydin F, Bektur S, Taşdelen Y, et al. How does ivabradine effect erectile dysfunction in patients with heart failure? *Kardiol Pol.* 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.5603/KPa.2017.0095](https://doi.org/10.5603/KPa.2017.0095), indexed in Pubmed: [28541595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28541595/).
2. Mert KU, Mert GÖ, Morrad B, et al. Effects of ivabradine and beta-blocker therapy on dobutamine-induced ventricular arrhythmias. *Kardiol Pol.* 2017; 75(8): 786–793, doi: [10.5603/KPa.2017.0094](https://doi.org/10.5603/KPa.2017.0094), indexed in Pubmed: [28541596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28541596/).
3. Frommeyer G, Sterneberg M, Dechering DG, et al. Effective suppression of atrial fibrillation by ivabradine: novel target for an established drug? *Int J Cardiol.* 2017; 236: 237–243, doi: [10.1016/j.ijcard.2017.02.055](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.055), indexed in Pubmed: [28262346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262346/).
4. Kacijan B, Novak Z, Jug B, et al. Heart-rate reduction with adjusted-dose ivabradine in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: a randomized trial. *J Comput Assist Tomogr.* 2017; 41(3): 360–363, doi: [10.1097/RCT.0000000000000556](https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000556), indexed in Pubmed: [27861199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27861199/).
5. Iellamo F, Werdan K, Narkiewicz K, et al. Practical applications for single pill combinations in the cardiovascular continuum. *Card Fail Rev.* 2017; 3(1): 40–45, doi: [10.15420/cfr.2017.5:1](https://doi.org/10.15420/cfr.2017.5:1), indexed in Pubmed: [28785474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28785474/).