

Iwabradyna — alternatywa czy „wartość dodana” w stosunku do leków β -adrenolitycznych?

Przedrukowano z: *Choroby Serca i Naczyn* 2007; 4: 169–176

STRESZCZENIE

Iwabradyna jest pierwszym, nowoczesnym lekiem zsyntetyzowanym w celu selektywnego zwolnienia częstości rytmu serca (HR, *heart rate*); wybiórczo hamuje prąd rozrusznikowy I_f w komórkach węzła zatokowego. W przypadku leków β -adrenolitycznych dowiedziono, że ich efekt przeciwniedokrwienno jest konsekwencją działania zwalniającego HR. Tym bardziej, wybiórczy mechanizm działania iwabradyny budzi nowe nadzieje w terapii choroby niedokrwiennej serca. Lek ten u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca wykazuje dawkozależny efekt zmniejszający spoczynkowy i wysiłkowy HR, poprawia tolerancję wysiłkową, wydłuża czas do wystąpienia niedokrwienia indukowanego wysiłkiem oraz zmniejsza częstość ataków dławicy piersiowej, natomiast w przeciwieństwie do krótkodziałających β -adrenolityków nie wywołuje zjawiska odbicia, nie wykazuje też ujemnego działania inotropowego. Poza powolną spoczynkową depolaryzacją nie wpływa na inne parametry elektrofizjologiczne komórek sercowych. W konsekwencji nie oddziałuje na amplitudę i czas trwania potencjałów czynnościowych. Nie wpływa także na kurczliwość naczyń wieńcowych. Wobec braku innych niż zwalnianie czynności serca efektów w obrębie układu sercowo-naczyniowego, iwabradyna wydaje się interesującą alternatywą dla β -adrenolityku u części pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca. Szczególne zainteresowanie budzi możliwość stosowania jej u chorych, u których powinno się unikać podawania β -adrenolityków bądź u osób ze stwierdzoną obniżoną tolerancją tych leków. W próbach klinicznych iwabradyna okazała się równie skutecznym lekiem przeciwdławicowym jak β -adrenolityk. Istnieje liczna grupa pacjentów nieosiągających zakładanych wartości HR ($< 60/\text{min}$) mimo stosowania β -adrenolityków. Część z nich nie toleruje większych dawek tych leków i u tych właśnie chorych perspektywa włączenia leku dodatkowo zmniejszającego HR wydaje się interesująca.

Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 1, 65–75

słowa kluczowe: iwabradyna, inhibitor I_f , częstość rytmu serca, choroba niedokrwienno serca

Beata Przybysz,
Agnieszka Serafin,
Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii
Akademii Medycznej w Warszawie

Adres do korespondencji:
dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak
I Katedra i Klinika Kardiologii
Akademii Medycznej w Warszawie
SP Centralny Szpital Kliniczny
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa
e-mail: krzysztof.filipiak@amwaw.edu.pl

Copyright © 2008 Via Medica
ISSN 1897–3590

WPROWADZENIE

Zmniejszenie objawów dławicowych i poprawa jakości życia są integralną częścią terapii stabilnej choroby wieńcowej. Jednym z najważniejszych czynników determinujących zapotrzebowanie tlenowe mięśnia sercowego jest czynność rytmu serca (HR, *heart rate*). Duża częstość pracy serca nasila niedokrwienie i w następstwie zaostrza dławicę w mechanizmie zwiększania zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen i upośledzania perfuzji miokardium przez skrócenie czasu trwania fazy rozkurczu [1]. Może być także zaangażowana w progresję zmian miażdżycowych u pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych [2]. Duża częstość rytmu serca jest związana z ryzykiem pęknięcia blaszki miażdżycowej, prawdopodobnie w mechanizmie zwiększania stresu hemodynamicznego, niezależnie od ciśnienia tętniczego [3].

Iwabradyna — nowy lek zmniejszający częstość rytmu serca — jest selektywnym i specyficznym antagonistą kanału f , wybiórczo hamującym prąd rozrusznikowy I_f w komórkach węzła zatokowego. Do momentu wykrycia prądu rozrusznikowego I_f uważano, że kanały jonowe w komórkach sercowych są aktywowane wyłącznie w wyniku depolaryzacji błony komórkowej. Następnie stwierdzono, że w komórkach rozrusznikowych serca istnieje prąd jonowy aktywowany przez bodziec hiperpolaryzacyjny [4]. Nazwa kanału f pochodzi od angielskiego 'funny' (zabawny), ze względu na jego niezwykle w momencie odkrycia właściwości. Prąd I_f jest mieszanym prądem $Na^+ - K^+$, skierowanym do wewnątrz, aktywowanym przez hiperpolaryzację i modulowanym przez czynność układu autonomicznego. Kanał f należy do rodziny kanałów jonowych HCN (*hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated channels*). Jego aktywacja zależy bezpośrednio od wewnątrzkomórkowego stężenia $3',5'$ -cyklicznego adenosinomonofosforanu (cAMP, $2',5'$ -cyklic *adenosine monophosphate*), niezależnie od procesu

fosforylacji [5, 6]. Blokowanie kanału f wraz z płynącym przezeń prądem rozrusznikowym I_f powoduje zwolnienie czynności węzła zatokowego i tym samym częstości rytmu serca, a co za tym idzie — zmniejszenie objawów dławicy wysiłkowej u osób ze stabilną chorobą wieńcową. W przypadku leków β -adrenolitycznych dowiedziono, że ich efekt przeciwniedokrwienno jest konsekwencją działania zwalniającego HR. Tym bardziej zatem, wybiórczy mechanizm działania iwabradyny budzi nowe nadzieje w leczeniu choroby wieńcowej [4].

PODWYŻSZONA CZĘSTOŚĆ RYTMU SERCA — DLACZEGO TAK WAŻNA?

Przez wiele lat związek przyspieszonego spoczynkowego rytmu serca z chorobowością i śmiertelnością sercowo-naczyniową przysłały inne czynniki ryzyka: podwyższone ciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, zaburzenia lipidowe, cukrzyca. Podwyższoną wartość HR bardziej traktowano jako wskaźnik nieprawidłowości hemodynamicznych czy metabolicznych niż jako niezależny czynnik ryzyka. Obecny stan wiedzy pozwala jednak przekroczyć te swoiste bariery rozumowania i postrzegania HR [7]. Istnieje wiele dowodów epidemiologicznych wskazujących na ścisły związek między spoczynkową czynnością rytmu serca a śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych i z przyczyn ogólnych (śmiertelność całkowita). W klasycznym badaniu *Framingham* [8], obejmującym łącznie 5070 mężczyzn i kobiet obserwowanych przez 30 lat, korelacja spoczynkowej czynności rytmu serca, zarówno ze śmiertelnością ogólną, wieńcową, jak i sercowo-naczyniową, dotyczyła obu płci i osób w każdym przedziale wiekowym. Najmniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w trakcie obserwacji odnotowywano w grupie osób z wartościami HR mieszczącymi się w zakresie 30–67/min [7]. Podobną pod względem epidemiologicznym populację, obserwowaną w okresie 6–13 lat

i obejmującą łącznie 5995 osób, analizowano w amerykańskim badaniu epidemiologicznym *First National Health and Nutrition Examination Survey I* (NHANES I) [9]. Stwierdzono w nim najmniejszy odsetek zgonów całkowitych oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród mężczyzn i kobiet w najniższym z analizowanych tercyl spoczynkowej częstości rytmu serca poniżej 74/min. W opublikowanych w 2005 roku wynikach badania *Coronary Artery Surgery Study* (CASS) [10], obejmującego blisko 25 000 pacjentów włączanych do tego rejestru w latach 1975–1979 i obserwowanych średnio 15 lat, również zauważono podobne zależności. Badana populacja obejmowała osoby ze stabilną chorobą wieńcową i jest aktualnie jedną z największych pod względem liczby uczestników obserwacji tego typu prowadzonych w ostatnich latach. Osobną grupę prac stanowią doniesienia o istotnym wpływie spoczynkowej częstości rytmu serca na ryzyko zgonu u pacjentów po ostrych zespółach wieńcowych. W grupie tej HR koreluje istotnie z wielkością zawału i nasileniem objawów niewydolności serca, będąc wiarygodnym surogatem stopnia uszkodzenia mięśnia sercowego. Od dawna wiadomo, że w ostrym zawałe serca wysoka wartość HR i niskie skurczowe ciśnienie tętnicze rokuja najgorzej, nawet w grupie osób leczonych nowocześnie, z zastosowaniem pierwotnej, przeszłokórnej angioplastyki wieńcowej [7].

BETA-ADRENOLITYKI — HISTORYCZNA GRUPA LEKÓW ZMNIEJSZAJĄCYCH HR

Beta-adrenolityki były pierwszą grupą leków, w przypadku których na tak szeroką skalę pośrednio potwierdzono znaczenie obniżania podwyższonej częstości rytmu serca dla rokowania chorych. Zmniejszenie HR za pomocą leków β -adrenolitycznych — u pacjentów po zawałe serca i u chorych z niewydolnością serca — niewątpliwie przekłada się na przedłużenie życia. Z jednej strony, na liniową zależność między zakre-

sem redukcji HR a korzyściami w zakresie zmniejszenia śmiertelności i powtórnej zapadalności na zawał serca w przypadku stosowania różnych β -adrenolityków zwracał już uwagę w swojej klasycznej pracy z 1986 roku John K. Kjeksus [11]. Z drugiej strony, powszechne stosowanie β -adrenolityków w populacji niższego ryzyka, na przykład u chorych z nadciśnieniem tętniczym, wiąże się z pogorszeniem profilu metabolicznego w przypadku długotrwałego przyjmowania leków z tej grupy oraz ze wzrostem ryzyka rozwoju cukrzycy. Niektóre z doniesień dotyczących starszych leków β -adrenolitycznych (atenololu) wydają się wskazywać na zwiększone ryzyko udaru mózgu w przypadku ich wieloletniego stosowania, w porównaniu z innymi klasami leków hipotensyjnych. Beta-adrenolityki, zwłaszcza starsze preparaty, cechuje również istotna liczba działań niepożądanych ograniczających tolerancję tych leków [7].

INHIBITORY PRĄDU I_f — PRZYSZŁOŚĆ ZMNIEJSZANIA HR?

Iwabradyna jest pierwszym nowoczesnym lekiem zsyntetyzowanym w celu selektywnego zwolnienia częstości rytmu serca. W sercu kanały I_f występują w komórkach rozrusznikowych całego układu przewodzącego i na każdym jego piętrze biorą udział w wytwarzaniu spontanicznych pobudzeń. Charakteryzując iwabradynę, można mówić o dwóch poziomach selektywności. Na poziomie molekularnym lek ten jest selektywnym antagonistą tylko kanału f , zaś na poziomie narządowym wybiórczo (specyficznie) zwalnia czynność serca, nie wpływając na inne aspekty jego pracy. Mimo całkowitego zablokowania I_f jedynie częściowo zwalnia powolną spoczynkową depolaryzację w komórkach rozrusznikowych i jedynie częściowo zwalnia czynność serca, ponieważ funkcjonowanie I_f jest tylko jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za wytwarzanie pobudzeń w sercu. Poza powolną spoczyn-

kową depolaryzacją nie wpływa na inne parametry elektrofizjologiczne komórek sercowych. W konsekwencji nie oddziałuje na amplitudę i czas trwania potencjałów czynnościowych [4]. W próbach przedklinicznych iwabradyna nie zmieniała przewodnictwa sercowego, nie wywoływała zmian elektrokardiograficznych w odstępie PR i skorygowanym odstępie QR [12]. Jednorazowe dożylne podanie iwabradyny (0,2 mg/kg mc.) badanym z prawidłową czynnością elektrofizjologiczną zmniejszyło HR o około 13/min (po 30 min) i 14/min (po 1 h). Odstęp QT uległ wydłużeniu o około 38 s, jednak po korekcji o HR nie stwierdzono zmian QT (tzw. skorygowany QT-QTc). Iwabradyna nie zmieniała innych parametrów elektrofizjologicznych (szerokość QRS), nie wpływała także na okres refrakcji i szybkość przewodzenia w sercu [13].

IWABRADYNA — CO WIADOMO O JEJ EFEKTACH ZWALNIAJĄCYCH HR?

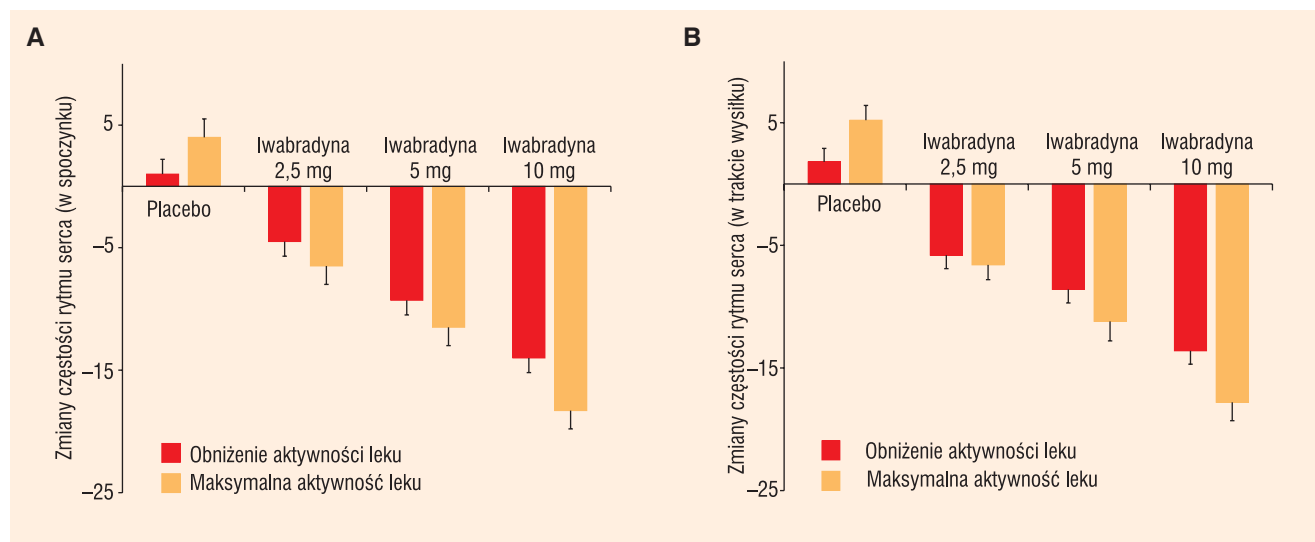
W modelach eksperymentalnych dowiedziono, że iwabradyna nie wywołuje wewnętrznego efektu inotropowego, a także nie wpływa na funkcję skurczową lewej komory i kurczliwość naczyń wieńcowych, zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku [1]. Manz i wsp. [14], badając wpływ pojedynczej dożylnej dawki iwabradyny na czynność lewej komory serca u pacjentów z dysfunkcją skurczową, w badaniu echokardiograficznym nie stwierdzili istotnej zmiany frakcji wyrzutowej lewej komory w porównaniu z zastosowaniem placebo.

Iwabradyna zmniejszała czynność rytmu serca w spoczynku i podczas wysiłku u zdrowych ochotników [15]. W randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, 360 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową otrzymywało placebo lub iwabradynę według jednego z trzech schematów terapeutycznych (2,5 mg, 5 mg lub 10 mg 2 razy/d.) przez 2 tygodnie. Następnie prowadzono fazę otwartą,

w której podawano 10 mg iwabradyny (173 pacjentów) w ciągu 3 miesięcy i ponownie metodą randomizacji przydzielono chorych do grup przyjmujących placebo lub iwabradynę w dawce 10 mg po tygodniowym okresie odstawienia. Wyeliminowano wpływ innych leków przeciwniedokrwienne lub oddziałujących na zmiany odcinka ST w zapisie elektrokardiograficznym, z wyjątkiem krótkodziałających azotanów. Iwabradyna zmniejszała częstość rytmu serca w spoczynku i podczas wysiłku. Efekt zależał od dawki i obserwowano go w odniesieniu do wszystkich dawek. W grupie otrzymującej największą dawkę iwabradyny — 10 mg 2 razy na dobę — obserwowano HR o 15/min niższy w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (ryc. 1) [16].

W tym samym badaniu, w grupach pacjentów leczonych iwabradyną, stwierdzono wydłużenie czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm w trakcie próby wysiłkowej, istotne w przypadku dawek 5 i 10 mg (ryc. 2). Czas do wystąpienia ataku dławicy wydłużał się znacząco w grupie otrzymującej 10 mg iwabradyny. Nie stwierdzono hipotonii w obrębie żadnej z grup leczonych iwabradyną, a zmiany średniego ciśnienia tętniczego były relatywnie niewielkie w stosunku do grupy otrzymującej placebo. W grupie przyjmującej iwabradynę liczba ataków dławicy zmniejszyła się w przebiegu badania z $4,14 \pm 5,59$ na tydzień do $0,95 \pm 2,24$ na tydzień ($p < 0,001$) w momencie zakończenia fazy otwartej [16].

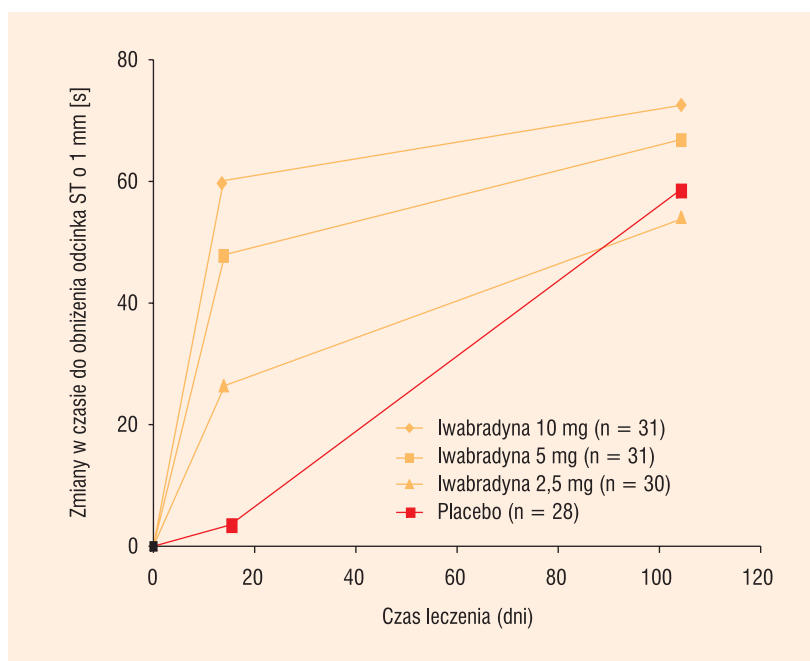
Częstość rytmu serca, jako łatwo modyfikowalna wielkość, może stanowić czynnik przywracający równowagę między zapotrzebowaniem a zaopatrzeniem mięśnia sercowego w tlen. Mechanizmy korzystnego działania iwabradyny przez zwalnianie czynności serca w chorobie wieńcowej wiążą się z redukcją zużycia tlenu przez serce oraz z wydłużeniem czasu trwania rozkurczu jako głównej determinanty podwsięrdziowego przepływu krwi [17]. Colin i wsp. [18] wyka-



Rycina 1. Zmiany w częstotliwości rytmu serca w spoczynku (A) i podczas wysiłku (B) [min^{-1}]. Zmodyfikowano na podstawie [16]

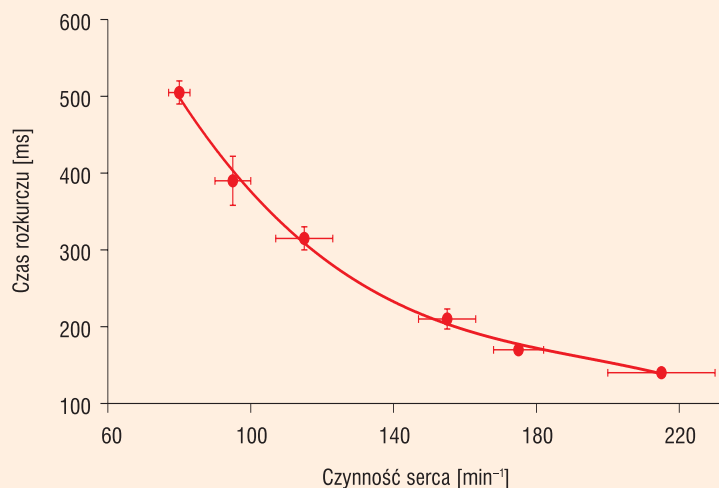
zali liniową zależność między HR a wartością odzwierciedlającą zużycie tlenu przez mięsień sercowy (MVO_2 , *myocardial volume oxygen consumption*), podając coraz większe dawki iwabradyny: 0,25, 0,5 i 1 mg/kg mc. *i.v.* w eksperymentalnym modelu zwierzęcym. Podobnie w sposób zależny od dawki iwabradyna wydłużała czas trwania rozkurczu, a zależność zachowała krzywoliniowy przebieg, co ponownie wskazuje na brak ujemnego inotropowego efektu działania tego leku (ryc. 3).

W 2005 roku Tardif i wsp. [19] przedstawili wyniki badania INITIATIVE, w którym oceniano skuteczność przeciwniedokrwinną iwabradyny w porównaniu z β -adrenolitykiem. Wieloośrodkowym badaniem, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, objęto 939 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Chorych przydzielono metodą randomizacji do grupy leczonej iwabradyną w dawce 5 mg w okresie 4 tygodni, następnie dawką 7,5 i 10 mg przez kolejne 12 tygodni oraz do grupy objętej schematem terapeutycznym, zgodnie z którym podawano atenolol w dawce 50 mg (4 tyg.) i 100 mg (12 tyg.). W celu oceny skuteczności leczenia pacjentów poddawano próbie wysiłkowej w momencie randomizacji (M_0), po

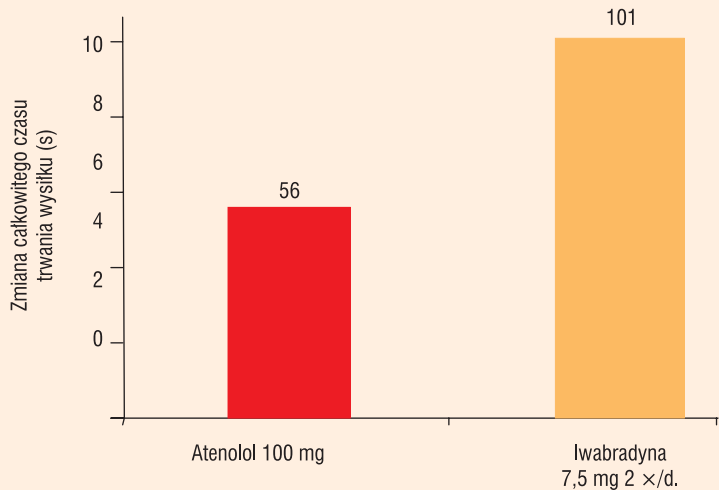


Rycina 2. Zmiany w czasie do obniżenia odcinka ST w trakcie próby wysiłkowej. Zmodyfikowano na podstawie [16]

4 (M_1) i po 16 tygodniach (M_4) okresu badania. Skuteczność terapii oceniano, analizując wydłużenie całkowitego czasu trwania wysiłku (TED, *total exercise duration*). W okresie badania (16 tyg.) iwabradyna zwiększyła TED o $86,8 \pm 129,0$ i $91,7 \pm 118,8$ s (odpowiednio dla dawek 7,5 mg oraz 10 mg), zaś atenolol — o $78,8 \pm 133,4$ s (100 mg).



Rycina 3. Zależność między czasem rozkurczu a częstością rytmu serca w eksperymencie z zastosowaniem iwabradyny. Zmodyfikowano na podstawie [18]



Rycina 4. Porównanie wpływu efektu przeciwniedokrwinnego iwabradyny i β -adrenolityku na czas trwania wysiłku w teście elektrokardiograficznym; iwabradyna zapewnia 2-krotnie większą skuteczność w przeliczeniu na redukcję częstości rytmu serca o jedno uderzenie/min. Zmodyfikowano na podstawie [19]

Wzrost TED wyniósł 10,3 s i 15,7 s, odpowiednio dla dawek 7,5 mg oraz 10 mg iwabradyny w stosunku do atenololu ($p < 0,001$). Mimo że obniżenie HR na szczycie próby wysiłkowej było większe w przypadku atenololu (14/min) niż w przypadku iwabradyny (8,6–10,3/min dla dawek 7,5–10 mg),

iwabradyna była porównywalna z atenololem w zakresie większości parametrów, takich jak czas do początku ataku dławicowego oraz czas do wystąpienia obniżenia odcinka ST w M_1 (5 mg iwabradyny vs. 50 mg atenololu) [19]. Było to podstawą istotnego i niezwykle interesującego wniosku, że skrócenie czasu do początku ataku dławicowego za pomocą iwabradyny wydaje się bardziej korzystne niż w przypadku stosowania β -blokad. Wniosek taki dokumentuje przeliczenie uzyskanych wyników na każde obniżenie częstości rytmu serca o 1 uderzenie/min (ryc. 4). Pozwala to mówić o szczególnej skuteczności iwabradyny w polepszaniu wydolności wysiłkowej, związanej z jej działaniem przeciwniedokrwinnym. W obu porównywanych grupach stwierdzono zmniejszenie o 2/3 liczby epizodów dławicy piersiowej.

Dużą próbę kliniczną prowadzono również, by dowiedzieć, że iwabradyna wykazuje podobne działanie niedokrwienne, jak antagonisty wapnia (amlodipina). Losowo 1195 pacjentów ze stabilną dławicą wysiłkową przydzielono do leczenia według następujących schematów terapeutycznych: stosowanie iwabradyny w dawce 7,5 i 10 mg 2 razy na dobę vs. podawanie amlodipiny w dawce 10 mg raz na dobę przez 3 miesiące. Próbę wysiłkową wykonywano w miesięcznych odstępach. Iwabradyna wykazała podobną skuteczność jak amlodipina, zarówno w zakresie oceny TED, jak i w odniesieniu do czasu do obniżenia odcinka ST w teście wysiłkowym. Iwabradyna powodowała obniżenie HR w spoczynku i na szczycie wysiłku (o 11–13/min i 12–15/min), natomiast amlodipina nie wywoływała takiego efektu. Zmalała częstość ataków dławicy, a przyjmowanie krótkodziałających azotanów było rzadsze we wszystkich grupach, bez istotnej statystycznie różnicy [20].

Wiele dowodów wskazuje, że terapia skojarzona może być bardziej skuteczna niż monoterapia w leczeniu dławicy piersiowej i taki algorytm postępowania przyjęto w najnowszych standardach Europejskiego Towarzy-

stwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) opublikowanych w 2006 roku [21]. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej z zastosowaniem iwabradyny udowodniono w trwającej rok obserwacji 386 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, otrzymujących wcześniej azotany lub dihidropirydynowych antagonistów wapnia. Iwabradyna w dawce 5 mg zmniejszała HR o 9/min, zaś w dawce 7,5 mg — o 12/min. Redukcję czynności rytmu serca utrzymano w okresie rocznej obserwacji. Jednocześnie znacząco zmalała deklarowana przez pacjentów liczba ataków dławicy [22].

IWABRADYNA — CZY JEST LEPSZA OD β -ADRENOLITYKÓW?

Iwabradyna, zwalniając czynność serca, prawdopodobnie wpływa na poprawę perfuzji warstwy subendokardium, zapobiegając niekorzystnej wysiłkowej redystrybucji w obszarze za stenozą od wierzchołka do nasierdZIA, co udowodniono w przypadku β -blokady [23]. Efekt przeciwniedokrwienno-lekowy leków β -adrenolitycznych przynajmniej częściowo wiąże się ze zmniejszeniem HR, jednak obserwuje się redukcję kurczliwości mięśnia sercowego, a także potencjalny efekt paradoksalnej wazokonstrykcji dużych tętnic nasierdziowych. W modelu eksperymentalnym iwabradyna, w przeciwieństwie do propranololu, nie powodowała skurczu dużych tętnic nasierdziowych w spoczynku i tylko nieznacznie redukowała zwiększenie średnicy w czasie wysiłku [24]. Zatem kolejną cechą iwabradyny, dającą temu lekowi potencjalną przewagę nad β -adrenolitykami, jest brak hamującego wpływu na wysiłkowy rozkurcz naczyń wieńcowych. W przypadku terapii β -adrenolitykami niekorzystny wpływ w tym zakresie może sprzyjać występowaniu paradoksalnych, wysiłkowych skurczów tętnic wieńcowych, zwłaszcza u chorych ze spastycznymi postaciami dławicy [4]. Iwabradyna powodowała też szybsze niż atenolol ustępowanie lokalnych zaburzeń

kurczliwości (ogłuszenia mięśnia sercowego indukowanego wysiłkiem) w okresie reperfuzji [25]. Sugeruje się potencjalne zastosowanie kliniczne inhibicji I_f w prewencji pozawałowego remodelingu lewej komory, a także w terapii niewydolności serca [26]. Stwierdzono istotną redukcję wymiaru końcowoskurczowego i korzystny wpływ na geometrię lewej komory (zmniejszenie zawartości włókien kolagenowych i zwiększenie gęstości unaczynienia) w eksperymentalnym modelu zastoinowej niewydolności serca [27]. Te potencjalne, nowe obszary zastosowań terapeutycznych iwabradyny są obecnie intensywnie badane.

Wobec braku innych niż zwalnianie czynności serca efektów w obrębie układu sercowo-naczyniowego iwabradyna wydaje się odpowiednim lekiem dla większości pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Szczególne zainteresowanie budzi możliwość stosowania jej u chorych, u których powinno się unikać podawania β -adrenolityków (w przypadku bloku przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, choroby naczyń obwodowych, choroby obturacyjnej płuc) bądź ze stwierdzoną obniżoną tolerancją β -adrenolityków lub niedihydropyridynowych antagonistów wapnia [28]. W przeciwieństwie do β -adrenolityków iwabradynę można stosować w naczynioskurczowych postaciach dławicy, ponieważ nie zaburza równowagi naczynioruchowej naczyń wieńcowych. Wydaje się szczególnie ważną opcją terapeutyczną w kilku grupach pacjentów z chorobą niedokrwieną serca: u osób przyjmujących agonistów receptorów β -adrenergicznych z następową tachykardią, u pacjentów, u których stosowanie β -adrenolityków może się wiązać z ryzykiem zaostrzenia skurczu oskrzeli, u mężczyzn w średnim wieku, u których szczególnie dotkliwe są potencjalne zaburzenia funkcji seksualnych po zastosowaniu β -blokady oraz u starszych pacjentów z wydłużeniem odstępu PR [1]. Przewagę iwabradyny w zakresie działań niepożądanych

Tabela 1

Efekt kliniczny i działania niepożądane iwabradyny, leków β -adrenolitycznych i antagonistów wapnia z grupy pochodnych niedihydropirydynowych (werapamil, diltiazem). Zmodyfikowano na podstawie [1, 4, 5, 29]

Efekt kliniczny	Iwabradyna	Leki β -adrenolityczne	Diltiazem, werapamil
Zwolnienie rytmu serca	+	+	+/-
Poprawa tolerancji wysiłku	+	+	+/-
Zmniejszenie liczby bólów dławicowych	+	+	+
Zachowanie kurczliwości mięśnia sercowego	+	-	-
Zachowanie przewodnictwa przedsionkowo-komorowego	+	-	-
Adaptacja tętnic wieńcowych do wysiłku	+	-	+/-
Działanie niepożądane	Iwabradyna	Leki β -adrenolityczne	Diltiazem, werapamil
Ryzyko hipotonii	-	+	+
Skurcz oskrzeli	-	+	-
Zaburzenia ukrwienia kończyn dolnych	-	+*	-
Zmęczenie	-	+	-
Depresja	-	+	-
Zaburzenia snu, koszmary	-	+*	-
Wpływ na glikemię i gospodarkę lipidową	-	+*	-
Impotencja/zaburzenia aktywności seksualnej	-	+*	-
Obrzęki obwodowe	-	-	+
Zaparcia	-	-	+
Efekt odbicia (paradoksalne przyspieszenie rytmu serca po nagłym odstawieniu leku)	-	+	-

(+) — obserwuje się taki efekt kliniczny/działanie niepożądane; (-) — nie obserwuje się takiego efektu klinicznego/działania niepożądanego; (+/-) — efekt kliniczny jest słabiej wyrażony; *nie dotyczy karwedilolu

w porównaniu z lekami β -adrenolitycznymi i antagonistami wapnia przedstawiono w tabeli 1.

IWABRADYNA A EVIDENCE-BASED MEDICINE — JAKIE SĄ AKTUALNE DANE?

Wyniki badania INITIATIVE stwarzają nową perspektywę leczenia osób ze stabilną chorobą wieńcową. Iwabradyna jest w tym przypadku równie skutecznym lekiem przeciwdławicowym jak β -adrenolityk. W uaktualnionych wytycznych ESC z 2006 roku iwabradyna pojawia się już jako alternatywna opcja terapeutyczna u pacjentów nietolerujących β -blokady [21]. Nadal jednak aktualna pozostaje próba odpowiedzi na pytanie, czy iwabradyna okaże się tylko alternatywą terapeutyczną dla pacjentów nietolerujących

β -adrenolityków, czy też lek ten stanowi istotne *novum*, przewyższające swoimi właściwościami te ostatnie. Najpierw jednak trzeba uzyskać odpowiedzi na kilka innych pytań — między innymi na pytanie, czy stosować iwabradynę tylko w sytuacji przeciwwskazań do stosowania β -adrenolityków i antagonistów wapnia, czy też łącznie z tymi lekami, a także jakie są potencjalne działania niepożądane długotrwałego przyjmowania iwabradyny [30].

Rzadkie, ale opisywane działania niepożądane w przypadku stosowania iwabradyny to: obecność wrażeń świetlnych (uczucie jasności w polu widzenia, nieostre widzenie), bradykardia, ból głowy, zawroty głowy, arytmia. Preparat iwabradyny dopuszczono

do obrotu w 2005 roku na terytorium całej Unii Europejskiej (decyzją Europejskiego Urzędu ds. Leków [EMA, *European Medicines Agency*]). Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) uznał, że iwabradyna cechuje się wystarczającą skutecznością przeciwdławicową i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, w związku z czym może stanowić alternatywną opcję terapeutyczną dla pacjentów z przewlekłą stabilną chorobą wieńcową z prawidłowym rytmem zatokowym, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania β -adrenolityków [31].

Iwabradyna wykazała bardzo dobry profil bezpieczeństwa w dużych badaniach klinicznych. Do obserwacji włączono ponad 5000 pacjentów, w tym 3500 przyjmujących iwabradynę, z czego 1200 leczono dłużej niż przez rok. Działania niepożądane w postaci przejściowego uczucia wzmożonej jasności w ograniczonym obszarze pola widzenia, głównie w przypadku nagłej zmiany oświetlenia, spowodowały odstawienie leku u mniej niż 1% badanych. Domniemywany mechanizm takiego działania iwabradyny wiąże się z jej wpływem na aktywowany hiperpolaryzacją, bramkowany przez cykliczne nukleotydy kanał HCN, obecny w siatkówce [1]. Co ważne, iwabradyna nie przekracza bariery krew–mózg, nie wpływa zatem na analogiczny prąd I_h w neuronach ośrodkowego układu nerwowego [32]. Wszystkie objawy wzrokowe ustępowały spontanicznie podczas kontynuacji terapii tym lekiem lub po jego odstawieniu. Ważny jest fakt, że po nagłym odstawieniu iwabradyny nie obserwowano efektu odbicia w stosunku do objawów dławicowych. Obserwowanym przez Tardiffa i wsp. [19] działaniem niepożądanym była bradykardia zatokowa u 2,2% oraz u 5,4% pacjentów w grupach otrzymujących odpowiednio iwabradynę w dawkach 7,5 mg i 10 mg oraz u 4,3% badanych w grupie leczonej atenololem

(100 mg). Ból głowy wystąpił odpowiednio u 2,6%, 4,8% (iwabradyna) i 1,6% pacjentów (atenolol). Bezpośrednie porównanie profilu bezpieczeństwa iwabradyny i atenololu nie było możliwe, gdyż około 2/3 badanych otrzymywało poprzednio β -adrenolityki, natomiast nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania leków z tej grupy stanowiły jedno z kryteriów wyłączenia.

Wpływ iwabradyny na tak zwane twarde punkty końcowe (chorobowość i śmiertelność) jest właśnie badany w toczącym się programie klinicznym *Morbidity-mortality evaluation of the I_f inhibitor ivabradine in patients with CAD and left ventricular dysfunction* (BEAUTY-UL). Jego celem jest wykazanie skuteczności iwabradyny stosowanej jako dodatek do terapii konwencjonalnej (obejmującej stosowanie β -adrenolityków — w przypadku ich tolerancji) w zakresie redukcji punktów końcowych (umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, zaostrzenie niewydolności serca u chorych ze stabilną chorobą wieńcową, rytmem zatokowym i dysfunkcją lewej komory). Do badania włączono około 11 000 pacjentów z rytmem zatokowym większym lub równym 60/min oraz frakcją wyrzutową równą lub poniżej 39%. W randomizowanym, podwójnie ślepych modelu pacjenci otrzymują 5 mg iwabradyny 2 razy na dobę; po 2 tygodniach następuje zmiana na schemat terapeutyczny, zgodnie z którym podaje się 7,5 mg iwabradyny lub placebo, przy utrzymaniu częstości rytmu serca poniżej 60/min [33]. Wyniki badania będą znane w 2008 roku.

Podsumowując zalety iwabradyny, należy ponownie podkreślić, że u osób ze stabilną chorobą wieńcową wykazuje ona dawkozależny efekt zwalniający spoczynkowy i wysiłkowy HR, poprawia tolerancję wysiłkową, wydłuża czas do wystąpienia niedokrwienia wywołanego wysiłkiem oraz zmniejsza częstość ataków dławicy, nie wywołuje natomiast zjawiska odbicia w przeciwieństwie do krótkodziałających β -adreno-

lityków [16]. Ponadto nie wykazuje ujemnego działania inotropowego i luzitropowego (odpowiednio na siłę skurczu i prędkość rozkurczu mięśnia sercowego) [18, 34]. Z ostatnimi wnioskami na temat iwabradyny należy jednak poczekać do zakończenia trwających prób.

Szczególnie ważne będzie udowodnienie korzyści z łącznego podawania β -adrenolityków i iwabradyny. Istnieje duża grupa pacjentów nieosiągających zakładanych wartości HR ($< 60/\text{min}$) mimo stosowania leków β -adrenolitycznych. Część z nich nie toleruje większych dawek tych leków i u tych właśnie

chorych perspektywa włączenia leku dodatkowo zmniejszającego HR wydaje się interesująca.

W toczącym się badaniu BEAUTIFUL aż 86% pacjentów przyjmuje łącznie β -adrenolityk i iwabradynę. Jak na razie wiadomo, że leczenie takie jest bezpieczne (okresowe raporty *Data Safety Monitoring Board*); o jego skuteczności autorzy wypowiedzą się po ogłoszeniu wyników badania. Warto jednak zaznaczyć, że w charakterystyce leku nie ma przeciwwskazań do terapii łącznej z β -adrenolitykiem. Otwiera to nowe perspektywy dla tego leku w przyszłości.

PIŚMIENNICTWO

1. Tardif J.-C. Ivabradine in clinical practice: benefits of I_f inhibition. *Eur. Heart J.* 2005; 7 (supl. H): H29–H32.
2. Perski A., Olsson G., Landou C. i wsp. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. *Am. Heart J.* 1992; 123: 609–616.
3. Heidland U.E., Strauer B.E. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477–1482.
4. Beręsewicz A. Zwalnianie czynności serca poprzez blokowanie prądu rozrusznikowego I_f . Nowa strategia terapeutyczna w kardiologii. *Folia Cardiol.* 2005; 12: 1–15.
5. Sulfi S., Timmis A.D. Ivabradine — the first selective sinus node I_f channel inhibitor in the treatment of stable angina. *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 60: 222–228.
6. Bucchi A., Baruscotti M., DiFrancesco D. Current-dependent block of rabbit sino-atrial node $I(f)$ channels by ivabradine. *J. Gen. Physiol.* 2002; 120: 1–13.
7. Filipiak K.J., Szmit S. Spoczynkowa czynność akcji serca — wciąż niedoceniany czynnik ryzyka. *Kardiolog. Dypl.* 2006; 5: 10–29.
8. Kannel W.B., Kannel C., Paffenburger R.S. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am. Heart J.* 1987; 6: 1489–1494.
9. Gillum R.F., Makuc D.M., Feldman J.J. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am. Heart J.* 1991; 121: 172–177.
10. Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C. i wsp. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 967–974.
11. Kjekshus J.K. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57: 43F–49F.
12. Thollon C., Bidouard J.P., Cambarrat C. Stereospecific in vitro and in vivo effects of the new sinus node inhibitor (+)-S 16257. *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 339: 43–51.
13. Camm A.J., Lau C.P. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine (S 16257) in adult patients with normal baseline electrophysiology. *Drugs R.D.* 2003; 4: 83–89.
14. Manz M., Reuter M., Lauck G. i wsp. 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: 149–155.
15. Ragueneau I., Laveille C., Jochemsen R. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effects of ivabradine, a direct sinus node inhibitor, on heart rate in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1998; 64: 192–203.
16. Borer J.S., Fox K., Jaillon P. i wsp. 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.
17. Tendera M. I_f inhibition: from pure heart reduction to treatment of stable angina. *Eur. Heart J.* 2005; 7 (supl. H): H3–H6.
18. Colin P., Ghaleh B., Monet X. i wsp. Effect of graded heart rate reduction with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time

- in exercising dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004; 308: 236–240.
19. Tardif J-C., Ford I., Tendera M. i wsp. Efficacy of ivabradine, a new selective I_f inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2529–2536.
20. Rużyłto W., Tendera M., Ford I. i wsp. Antianginal Efficacy and Safety of Ivabradine Compared with Amlodipine in Patients with Stable Effort Angina Pectoris: a 3-Month Randomised, Double-Blind, Multicentre, Noninferiority Trial. *Drugs* 2007; 67: 393–405.
21. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1341–1381.
22. Lopez-Bescos L., Filipova S., Martos R. Long-term safety and efficacy of ivabradine in patients with chronic stable angina. *Cardiology* 2007; 108: 387–396.
23. Matsuzaki M., Patrilli J., Tajimi T. i wsp. Effects of beta-blockade on regional myocardial flow and function during exercise. *Am. J. Physiol.* 1984; 247: H52–H60.
24. Simon L., Ghaleh B., Puybasset L. i wsp. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 275: 659–666.
25. Monnet X., Colin P., Ghaleh B. Heart rate reduction during exercise-induced myocardial ischaemia and stunning. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 579–586.
26. Fox K. Future perspectives of I_f inhibition in various cardiac conditions. *Eur. Heart J.* 2005; 7 (supl. H): H33–H36.
27. Mulder P., Barbier S., Chagraoui A. i wsp. Long-term heart rate reduction induced by the selective I_f current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation* 2004; 109: 1674–1679.
28. Tardif J-C., Berry C. From coronary artery disease to heart failure: potential benefits of ivabradine. *Eur. Heart J.* 2006; 8 (supl. D): D24–D29.
29. Borer J.S. Heart rate slowing by I_f inhibition: therapeutic utility from clinical trials. *Eur. Heart J.* 2005; 7 (supl. H): H22–H28.
30. Banasiak W., Ponikowski P., Reczuch K. Choroba niedokrwiennej serca i inne wybrane zagadnienia. W: *Postępy w kardiologii w 2005 roku — część I*. Med. Praktyczna 2006; 2: 31–101.
31. EMEA. Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR). Procoralan. Dostępne na: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/procoralan/32044705pl1.pdf>.
32. Savelieva I., Camm A.J. Novel I_f current inhibitor ivabradine: safety considerations. *Adv. Cardiol.* 2006; 43: 79–96.
33. Steg P.G. Overview of large morbidity/mortality trials with ivabradine: focus on the BEAUTIFUL study. *Eur. Heart J.* 2007; 9 (supl. F): F15–F19.
34. Colin P., Ghaleh B., Hittinger L. i wsp. Differential effects of heart rate reduction and beta-blockade on left ventricular relaxation during exercise. *Am. J. Physiol.* 2002; 282: H672–H679.