

Badanie SHIFT — co nowego wnosi do naszej wiedzy o iwabradynie?

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

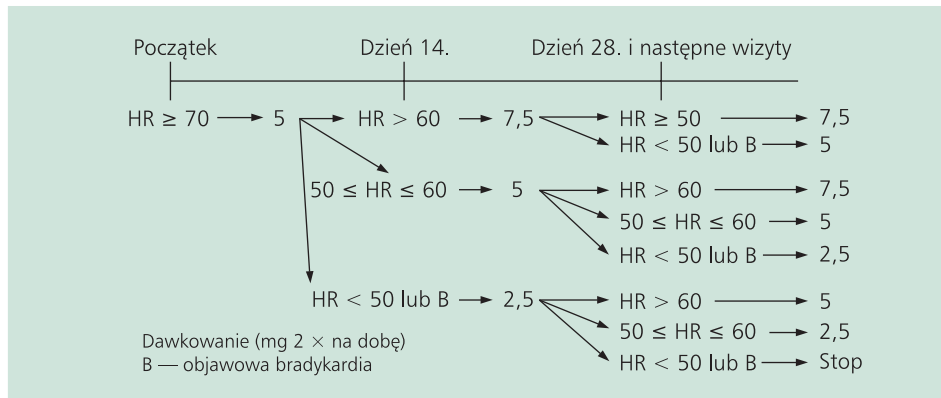
I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny; Przewodniczący Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej PTK



Z perspektywy października 2010 roku, tuż po ogłoszeniu wyników badania SHIFT, wyłania nam się chyba już pełny obraz korzyści ze stosowania iwabradyny — leku selektywnie zwalniającego częstość akcji serca u osób z rytmem zatokowym. Ten obraz naszkicowałbym następująco, podobnie jak opisałem to w komentarzu do właśnie wydanej, najpełniejszej polskiej

monografii tego leku autorstwa prof. Marcina Gruchały (seria Biblioteka czasopisma *Cardiology Journal*, Via Medica, Gdańsk 2010):

- Nie ulega wątpliwości, że obniżanie częstości akcji serca poniżej tego, jakim charakteryzują się typowi pacjenci leczeni z powodu choroby niedokrwiennej serca z uszkodzoną frakcją wyrzucania lewej komory (badanie BEAUTIFUL), osoby z niewydolnością serca (badanie SHIFT), jak i zapewne pacjenci z chorobą wieńcową bez uszkodzenia frakcji wyrzucania lewej komory (trwające obecnie badanie SIGNIFY), przekłada się na istotne korzyści kliniczne.
 - Teoretycznie takie efekty mogłyby być uzyskane za pomocą zwiększania dawki leków beta-adrenolitycznych (choćby hipoteza ta wymagałaby przeprowadzenia odrębnych randomizowanych badań typu *head-to-head* strategii dodawania iwabradyny v. strategia podwyższenia dawek leków beta-adrenolitycznych), wiadomo jednak, że konstrukcja badań BEAUTIFUL i SHIFT zakładała dodawanie iwabradyny „*on top*” (dokładanie leku lub placebo) do istniejącej farmakoterapii, uznanej przez lekarza-badacza za optymalną. Na podstawie analizy dawek leków beta-adrenolitycznych można stwierdzić, że stosowanie większych dawek nie było zapewne możliwe w tej populacji. Działania niepożądane tych leków (w niewydolności serca — najczęściej hipotonia, w chorobie wieńcowej — hipotonia, indukowanie bloków przewodzenia przedsionkowo-komorowego, zaostrzenie chorób płuc) ograniczają w codziennej praktyce możliwości
- pełnego wykorzystania kardioprotekcyjnych właściwości beta-adrenolityków, dlatego też pojawienie się możliwości „dokładania” iwabradyny można nazwać istotną zmianą paradygmatów leczenia choroby wieńcowej i niewydolności serca.
- Jak dalej widziałbym scenariusze rozwoju praktyki stosowania iwabradyny, co jeszcze istotnego może się wydarzyć w badaniach nad tym lekiem? Co jeszcze należy ustalić? Na tak zadane pytania odpowiedziałbym w następujący sposób:
- Obecnie, po zakończeniu badania SHIFT, randomizowane, prospektywne badania nad iwabradyną obejmują już ponad 20 000 pacjentów; lek można zatem uznać za znakomicie przebadany, rokujący pomyślnie co do wprowadzenia wniosków z przeprowadzonych badań do obowiązujących standardów postępowania w chorobie wieńcowej i niewydolności serca. Zmian takich należy oczekiwać w najbliższej przyszłości.
 - Tym, którzy podkreślają, że wyniki badania SHIFT wskazują głównie na redukcję częstości hospitalizacji w niewydolności serca przy stosowaniu iwabradyny, a nie na efekt przedłużenia życia, należy przypomnieć, że tym bardziej lek ten powinien być pilnie refundowany. Pomijając kwestię jakości życia, same koszty hospitalizacji z powodu niewydolności serca to według wyliczeń europejskich ok. 70% kosztów leczenia tej choroby (wg Stewart S. i wsp. *Eur Heart Failure*, 2002; 4: 361). Stosowanie iwabradyny może zatem w znaczący sposób zmniejszyć farmakoekonomiczne aspekty leczenia tej choroby.
 - Jeżeli stosowanie iwabradyny jako dodatku do leku beta-adrenolitycznego stanie się powszechnym standardem w niewydolności serca czy w chorobie wieńcowej (w tym drugim przypadku zarejestrowane wskazanie kliniczne dla podgrupy pacjentów z chorobą wieńcową na podstawie badania BEAUTIFUL już istnieje), należy zastanowić się nad ideą „*polypill*”, łączącą w przyszłości w jednej tabletkie zarówno podstawową dawkę beta-adrenolityku, jak i iwabradynę. Taka „*polypill*” obniżająca częstość akcji serca byłaby podstawowym czwartym lekiem



Rycina 1. Algorytm dobierania dawki iwabradyny na podstawie pomiaru częstości akcji serca (HR) w 2. i 4. tygodniu od włączenia leku, stosowany w badaniu SHIFT. Dawki iwabradyny podano w miligramach (dawka stosowana mg 2 × na dobę)

- wieńcowym, oprócz preparatu przeciwplatekowego, hamującego układ renina–angiotensyna oraz statyny. Mogłaby również zająć podstawowe miejsce, obok inhibitora konwertazy angiotensyny i antagonisty aldosteronu, wśród leków przedłużających życie w niewydolności serca. Dla osób z przeciwwskazaniem do stosowania beta-adrenolityków iwabradyna musi być również (najstarsze zarejestrowane wskazanie kliniczne) dostępna w tradycyjnej formie, bez połączeń z innymi lekami.
- Osobny rozdział przyszłej historii iwabradyny mogą stanowić niezwykle interesujące prace z podawaniem dożylną formy tego leku, np. w ciężkim zaostrzeniu niewydolności serca. Ta swoista „pustynia terapeutyczna”,

- z mało skuteczną farmakoterapią dożylną, wciąż czeka na nowe odkrycia i nowe pomysły farmakologiczne.
- Nadal będą potrzebne badania nad ustaleniem optymalnej częstości akcji serca w różnych populacjach pacjentów z chorobą wieńcową i niewydolnością serca. Istnieje teoretyczne ryzyko, że wprowadzenie części chorych w zbyt dużą bradykardię może wywołać np. więcej napadów migotania przedsionków, co nie byłoby korzystne z punktu widzenia odległego rokowania. Tym bardziej warto przypominać bardzo udany algorytm dobierania dawek iwabradyny zastosowany w badaniu SHIFT (ryc. 1), omówiony również krótko w streszczeniu badania autorstwa dra Łukasza Kołtowskiego.