

# Rola iwabradyny w leczeniu niewydolności serca — stan wiedzy na rok 2014

Jarosław D. Kasprzak

Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź



## NIEWYDOLNOŚĆ SERCA W POLSCE — RANGA PROBLEMU

Poprawa wyników leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego, jaka nastąpiła w Polsce w dwóch ostatnich dekadach, wiąże się przede wszystkim ze skuteczniejszą terapią stanów ostrych, zwłaszcza ostrych zespołów wieńcowych. W związku ze zmianami sytuacji demograficznej i poprawą wyników leczenia ostrych zespołów wieńcowych będziemy musieli zmierzyć się w niedalekiej przyszłości z problemem rosnącej populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (HF). Częstość występowania tego schorzenia istotnie wzrasta wraz z wiekiem, osiągając wynik 1:50 w grupie wiekowej 65–69 lat oraz 1:11 w grupie pacjentów po 85. rż. Szacuje się, że co trzecia osoba przekraczająca 65. rż. zachoruje na HF. Liczbę chorych w Europie określa się na kilkanaście milionów, a w Stanach Zjednoczonych na ponad 5 milionów. Niewydolność serca stanowi jedną z najważniejszych pozycji na liście wydatków w budżetach medycznych (obecnie 40 mld dolarów rocznie w Stanach Zjednoczonych, z czego ponad połowa to koszt hospitalizacji). Biorąc pod uwagę starzenie się polskiego społeczeństwa, poważne konsekwencje tej jednostki chorobowej dla polskiego pacjenta i systemu ochrony zdrowia stają się oczywiste. W polskim rejestrze ZOPAN wykazano, że pacjenci z HF, przeważnie osoby starsze, z nadciśnieniem tętniczym lub po przebytych zawałach serca, w ciągu 6 miesięcy wymagają ok. 3 nieplanowanych wizyt u lekarza, a niemal co trzeci chory musi być poddany hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych [1].

## CZĘSTOTLIWOŚĆ RYTMU SERCA A WYTYCZNE DOTYCZĄCE TERAPII

Częstotliwość rytmu serca jest jednym z najłatwiej dostępnych wskaźników jego pracy, który powinno się oceniać w rutynowym badaniu klinicznym. Stanowiła ona od zarania medycyny najbardziej podstawowy sposób oceny funkcjonowania

układu sercowo-naczyniowego, co potwierdzają chociażby dokumenty z czasów faraonów (egipskie papiirusy Ebersa [2]; ryc. 1). Dane uzyskane w ostatnich dekadach potwierdzają niekorzystne konsekwencje tachykardii zarówno w populacji ogólnej, jak i w wybranych sytuacjach klinicznych. Badania epidemiologiczne wskazują m.in., że (szczególnie u mężczyzn) szybsza praca serca koreluje z zagrożeniem nagłym zgonem sercowym i śmiertelnością całkowitą. Często jest współwystępowanie przyspieszonego rytmu serca z typowymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, takimi jak otyłość, cukrzyca, hiperlipidemia, zła kondycja fizyczna, a także HF.

W ostatniej dekadzie znaczenie częstotliwości rytmu serca zostało „odkryte na nowo” i uznane za istotne dla terapii wielu schorzeń. Istotny problem wynikał jednak z braku do-

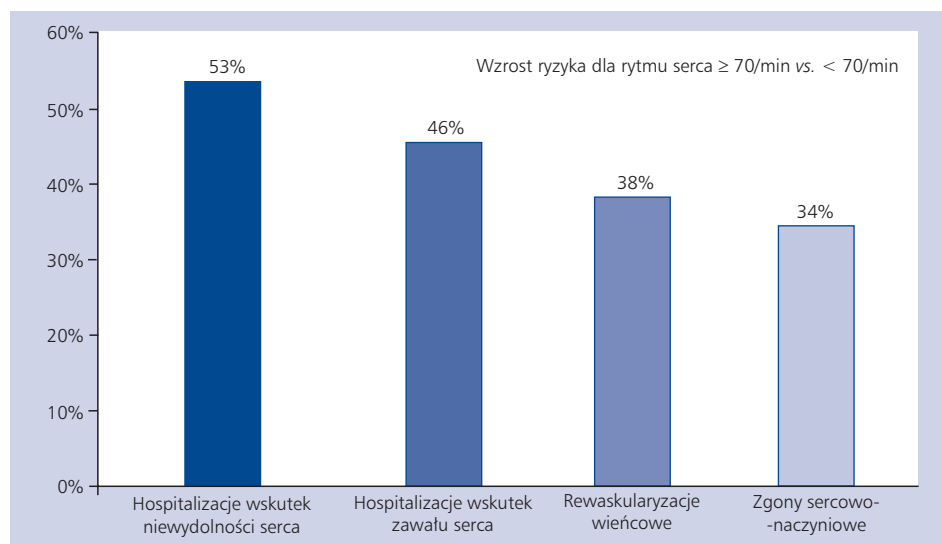


Rycina 1. Fragment papiirusu Ebersa — najstarszego dokumentu medycznego poświęconego sercu [2]

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jarosław D. Kasprzak, Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Szpital im. Biegańskiego, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91–347 Łódź, tel/faks: +48 42 653 99 09, e-mail: kasprzak@ptkardio.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne



**Rycina 2.** Konsekwencje tachykardii w niewydolności serca — zwiększenie ryzyka powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z niewydolnością serca i rytmem zatokowym  $\geq 70/\text{min}$

stępnosci środków o selektywnym działaniu chronotropowo ujemnym. Próby ich uzyskania podejmowano od ponad 20 lat, testując dwie grupy leków — pochodne fentolaminy i klonidyny (do testów klinicznych dotarły alinidyna i cząsteczka ZD-7855) oraz pochodne werapamilu — falipamil, zatebradynę, cilabradynę oraz iwabradynę. Ten ostatni związek zaspokoił w końcu kliniczną potrzebę uzyskania leku o dużej selektywności w stosunku do kanału jonowego  $f$  regulującego szybkość spontanicznej depolaryzacji komórek węzła zatokowo-przedsionkowego, pozbawionego istotnych wad poprzedników (jak chociażby hamowania kanału potasowego). W konsekwencji wielu ważnych danych dotyczących pacjentów z niedokrwinną dysfunkcją lewej komory oraz HF dostarczył właśnie program badawczy BEAUTIFUL, w którym oceniono efekty terapeutyczne iwabradyny [3]. Uzyskano za jego pomocą m.in. innowacyjne dane wskazujące na lepsze rokowanie chorych z rytmem zatokowym, u których częstotliwość pracy serca nie przekraczała  $70/\text{min}$  (ryc. 2) [4]. Odkrycie to dało asumpt do zakończonych sukcesem dalszych badań nad tym lekiem w objawowej HF, co spowodowało niedawne wprowadzenie zmian w algorytmie terapii.

Wiedza na temat znaczenia częstotliwości pracy serca w schorzeniach serca rozwija się dynamicznie, lecz jest wciąż niekompletna, np. niezbadane pozostaje zagadnienie optymalnych częstotliwości rytmu w wadach serca (choć i tutaj pojawiają się dane dotyczące iwabradyny na tle mniej skutecznych  $\beta$ -adrenolityków [5]). Wydaje się jednak, że liniowy związek zwiększonej częstotliwości pracy serca z powikłaniami i śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych nakazuje traktowanie jej równie poważnie, jak np. rokowniczych wskaźników biochemicznych (np. glikemii czy stężenia

cholesterolu frakcji LDL). W naszym kraju problem ten został syntetycznie opracowany w postaci stanowiska grupy ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, opublikowanego na łamach „Kardiologii Polskiej” w 2012 r. [6].

### STARE I NOWE METODY KONTROLI CZĘSTOTLIWOŚCI RYTMU SERCA

W 2014 roku w praktyce klinicznej jest dostępnych kilka leków o działaniu chronotropowo ujemnym, chociaż ich wykorzystanie podlega znaczącym praktycznym ograniczeniom. Najczęściej stosuje się:

- digoksynę — lek o wąskim oknie terapeutycznym i znacznym ryzyku toksyczności, najbardziej przekonujące korzyści uzyskano u pacjentów z migotaniem przedsionków;
- amiodaron — duże problemy z tolerancją w przypadku długotrwałego stosowania (wiele działań niepożądanych: tarczycowych, płucnych, okulistycznych), liczne interakcje;
- werapamil i diltiazem — słaby efekt chronotropowy połączony z obniżaniem ciśnienia, leki niewskazane w HF;
- $\beta$ -adrenolityki — podstawowa grupa leków stosowana w HF, zapewniają poprawę rokowania, jednak charakteryzują się istotnymi działaniami niepożądanymi (męczliwość, ryzyko hipotonii, pogorszenie przewodzenia wewnątrzsercowego, objawy wazo- i bronchospastyczne), ograniczają tolerancję leczenia u części chorych (co może uniemożliwiać ich stosowanie nawet u 20–25% pacjentów ze wskazaniami);
- iwabradynę — nowy lek o selektywnym działaniu spowalniającym rytm zatokowy serca i unikalnym mechanizmie działania.

Iwabradyna jest innowacyjnym lekiem wywierającym selektywne działanie chronotropowo ujemne dzięki blokowaniu niedawno poznanego kanału jonowego  $f$  w komórkach węzła zatokowo-przedsionkowego serca. Lek hamuje jonowy prąd rozrusznikowy  $I_f$  kontrolujący tempo samoistnej depolaryzacji węzła zatokowo-przedsionkowego w okresie rozkurczu, co modyfikuje częstotliwość rytmu zatokowego serca, bez wpływu na przewodzenie wewnątrzsercowe, repolaryzację komór, kurczliwość miokardium czy ciśnienie tętnicze. Lek nie jest zatem użyteczny w migotaniu przedsionków. Istnieją dane z badań laboratoryjnych wskazujące, że iwabradyna poprzez selektywne zwalnianie pracy serca wywiera efekty, które można określić jako plejotropowe [7], takie jak zmniejszenie stresu oksydacyjnego i dysfunkcji śródbłonna [8], a także działa przeciwmiażdżycowo. Inny potencjalnie korzystny wpływ może dotyczyć rekrutacji wieńcowego krążenia obocznego [9]. Takie działania byłyby bardzo pożądane u pacjentów z uszkodzeniem serca. Ponadto wstępne obserwacje wskazują na możliwość istnienia dodatkowego efektu cytoprotekcyjnego leku, niezależnego od zmniejszenia częstotliwości rytmu serca [10] — wymaga on jednak przeprowadzenia dalszych badań. Niedawno poznany mechanizm pośredniczącym w uzyskaniu korzystnego efektu klinicznego może być poprawa podatności tętnic, korygująca zaburzenia w sprzężeniu funkcji serca i tętnic (*ventriculo-arterial coupling*) [11]. Brak dodatkowych, zbędnych działań farmakologicznych, takich jak typowe dla  $\beta$ -adrenolityków ujemne działanie inotropowe czy kurczące mięśnie gładkie, może wpływać na możliwość powszechniejszego stosowania u pacjentów z astmą lub obturacyjną chorobą płuc [12, 13], miażdżycą tętnic obwodowych lub hipotonią tętniczą, a np. u osób z HF — poprawiać jakość życia. Przekłada się to na znamienne korzystniejsze efekty kliniczne chociażby w porównaniu z digoksyną [14].

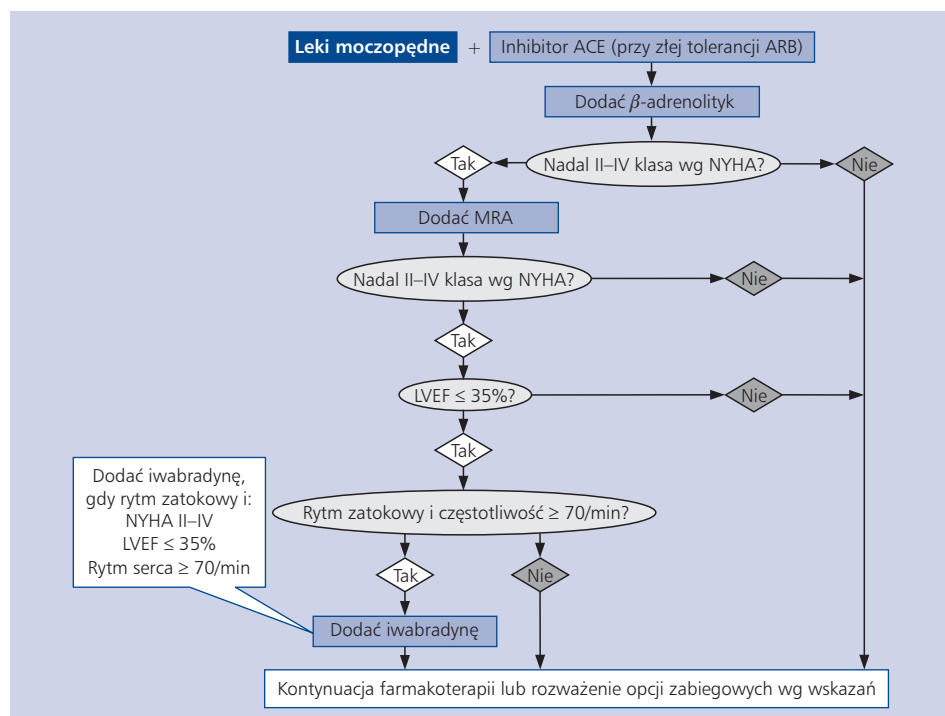
## IWABRADYNA — OD FARMAKOLOGII DO DANYCH KLINICZNYCH

Ograniczenia w stosowaniu dotychczas dostępnych leków zwalniających pracę serca dobrze uwidaczniają międzynarodowe i polskie rejestry. Zarówno wśród pacjentów z chorobą wieńcową (polski rejestr RECENT [15], europejskie badanie *Euro Heart Survey* [16], rejestr CLARIFY [17]), jak i z HF (rejestr ZOPAN [1], DATA-HELP [18]) cele kontroli częstotliwości pracy serca nie są realizowane. Według wyników badania ZOPAN [1] 67% polskich chorych otrzymuje  $\beta$ -adrenolityk wskazany w leczeniu HF, jednak zaledwie 22% osób w dawce zalecanej, zapewniającej realizację celów terapeutycznych. Dane z DATA-HELP [18] wskazują, że chociaż 96% polskich pacjentów z HF przyjmuje  $\beta$ -adrenolityk, to mediana ich częstotliwości rytmu zatokowego wynosi 75/min. Oznacza to, że u 50% osób z tą epidemicznie występującą jednostką chorobową istnieje ryzyko, które można wyeliminować za pomocą zoptymalizowanej farmakoterapii. Wymienione rejestry dokumentują istotną lukę między najnowszymi zaleceniami a krajową praktyką kliniczną (podobnie zresztą sytuacja

wygląda w innych krajach europejskich), której ograniczaniu może pomóc powszechniejsze zastosowanie iwabradyny u pacjentów nietolerujących leczenia dostatecznie dużymi dawkami  $\beta$ -adrenolityków.

Wiedza patofizjologiczna wskazuje, że zwolnienie pracy serca może być szczególnie korzystne u osób z chorobą wieńcową i HF. Podstawowe korzyści wynikające ze zwolnienia rytmu serca polegają na ograniczeniu potrzeb energetycznych miokardium, wydłużeniu czasu rozkurczu i perfuzji wieńcowej oraz ochronnym działaniu przeciwko procesom aterogenezy i destabilizacji miażdżycowej w ścianach tętnic wieńcowych. Dane te znalazły odzwierciedlenie w wynikach programu badań klinicznych dotyczących iwabradyny, początkowo dokumentujących efekty przeciwdławicowe w stabilnej chorobie wieńcowej (programy INITIATIVE [19], ASSOCIATE [20]), a następnie ukierunkowanych na ocenę efektu jej stosowania u pacjentów z niedokrwioną dysfunkcją lewej komory czy też z objawową HF (badania BEAUTIFUL [21], SHIFT [22]). Wolniejsza czynność niewydolnego serca prowadzi do przesunięcia charakterystyki pracy uszkodzonej komory w korzystniejszy punkt krzywej Franka-Starlinga, m.in. dzięki poprawie napełniania komór w fazie rozkurczu. Wyniki badania SHIFT [22] wykazały, że mechanizmem łączącym doraźną zmianę hemodynamiczną z długotrwałym efektem klinicznym może być zainicjowanie korzystnej odwrotnej przebudowy serca, prowadzącej do zmniejszenia objętości (zarówno końcowoskurczowej, jak i końcoworozkurczowej) komór i poprawy frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF). W 2010 r. Kramer i wsp. [23] w swojej metaanalizie dotyczącej badań nad HF silnie powiązali ten mechanizm z klinicznym efektem zmniejszenia śmiertelności. Znaczące korzyści wynikające ze stosowania iwabradyny u osób z HF doprowadziły do jej umieszczenia w najnowszym algorytmie leczenia przewlekłej HF Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ryc. 3) [24].

Kluczowe dla obecnego wskazania do stosowania iwabradyny u chorych z HF stały się wyniki ogłoszonego w 2010 r. badania SHIFT. Poprzedziło je badanie BEAUTIFUL zaprojektowane, aby ocenić, czy dodanie iwabradyny do standardowej terapii zmniejsza śmiertelność i chorobowość sercowo-naczyniową. Badaniem objęto 10917 pacjentów (średni wiek 65 lat, 83% mężczyzn) ze stabilną chorobą wieńcową i towarzyszącą dysfunkcją skurczową lewej komory (LVEF < 40%, wymiar końcoworozkurczowy lewej komory > 56 mm, dominująca klasa NYHA II). W grupie chorych z zachowanym rytmem zatokowym, o wyjściowej częstości  $\geq 60$ /min, intensywnie leczonej za pomocą standardowej farmakoterapii (leki przeciwplatekcyjne lub przeciwzakrzepowe: 94%, inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagoniści receptora angiotensyny: 90%,  $\beta$ -adrenolityki: 87%, leki hipolipemizujące: 74%) stwierdzono, że wyniki zależą od wyjściowej częstotliwości rytmu. W całej populacji badania nie osiągnięto pierwszoplanowego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy, hospitalizacja z powodu zawału serca i hospitalizacja z powodu nowej lub zaostrzonej HF — zaob-



**Rycina 3.** Uproszczony schemat farmakoterapii niewydolności serca zmodyfikowany wg wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2012 r. [24], ACE — enzym konwertujący angiotensynę; ARB — antagonist receptoru angiotensynowego; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; MRA — antagonist receptoru mineralokortykoidowego; NYHA — *New York Heart Association*

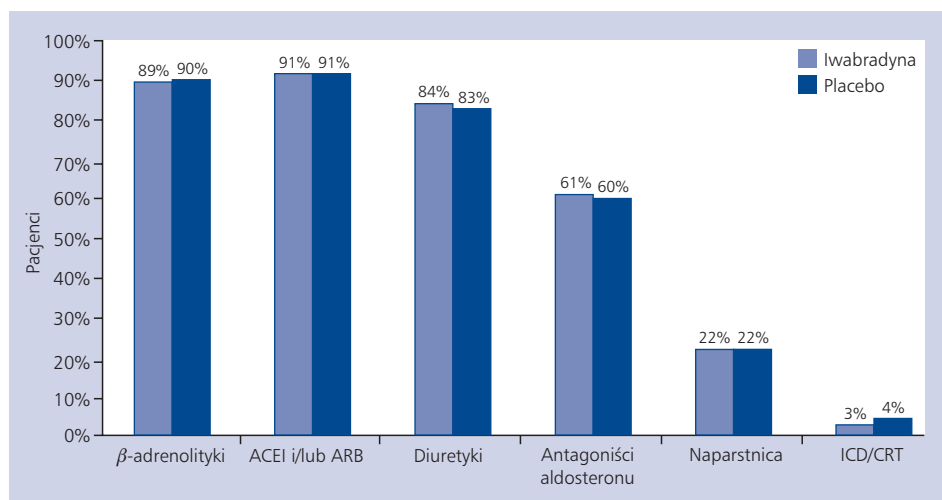
serwowano trend w kierunku spadku ryzyka o 9%;  $p = 0,17$ ), lecz zastosowanie iwabradyny przyniosło oczekiwane efekty w podgrupie osób z wyjściowym rytmem  $\geq 70$ /min. Podczas 19-miesięcznej obserwacji stwierdzono u tych chorych znaczne zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu zawału serca (w tym zakończonego zgonem) — o 36% ( $p < 0,001$ ) oraz z powodu różnych typów ostrego zespołu wieńcowego — o 22% ( $p < 0,023$ ), a także redukcję ryzyka rewaskularyzacji — o 30% ( $p < 0,016$ ).

Opisane obserwacje przyczyniły się do lepszego zrozumienia problemu częstotliwości rytmu serca i jego optymalnych zakresów w HF. Zostały one wykorzystane do skonstruowania zakończonego sukcesem, dedykowanego skurczowej HF, badania SHIFT, którego wyniki uwzględniono w najnowszych europejskich wytycznych na temat leczenia tej jednostki chorobowej. Celem badania było ustalenie, czy dodanie iwabradyny, leku o selektywnym działaniu obniżającym częstotliwość rytmu serca, poprawi wyniki standardowej terapii. W badaniu SHIFT uczestniczyło 6505 pacjentów z objawami HF w II-IV klasie wg NYHA, LVEF  $\leq 35\%$  oraz rytmem zatokowym i częstotliwością rytmu serca  $\geq 70$ /min, których przydzielano losowo do grupy otrzymującej iwabradynę (rozpoczynając od dawki  $2 \times 5$  mg, do docelowej dawki  $2 \times 7,5$  mg, którą osiągnięto u ponad 75% osób) lub placebo. Należy podkreślić, że pacjenci włączeni do badania SHIFT byli poddani niemal idealnej wg

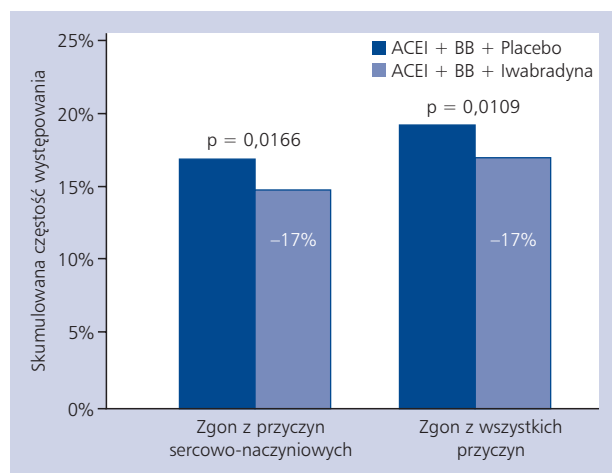
aktualnych poglądów farmakoterapii podstawowej (ryc. 4), nie można zatem korzyści z leczenia iwabradyną tłumaczyć terapią niezgodną z wcześniej obowiązującym standardem, a korzyści okazały się widoczne także u chorych stosujących najbardziej kompletny schemat leczenia [25].

Wyniki badania SHIFT potwierdziły podstawową hipotezę i wykazały wysoką skuteczność terapeutyczną iwabradyny. Po 23-miesięcznej obserwacji lek ten powodował znaczącą redukcję ryzyka złożonego punktu końcowego — o 18% (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacja z powodu HF; HR = 0,82;  $p < 0,0001$ ) oraz ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzeń HF — o 26% (HR = 0,74;  $p < 0,0001$ ), jak również zmniejszenie śmiertelności zależnej od HF (HR = 0,74;  $p = 0,014$ ). Stosowane dawki powodowały dobrze tolerowane hemodynamicznie zwolnienie częstotliwości rytmu serca o 15 uderzeń na minutę. Efekt redukcji częstości pierwotnego złożonego punktu końcowego był widoczny już po 3 miesiącach. Zagrożenie pacjentów rosło proporcjonalnie do stopnia wyjściowej tachykardii [26], a analiza podgrup wykazała najsilniejszy efekt działania iwabradyny u pacjentów o wyższej wyjściowej częstotliwości rytmu serca ( $\geq 75$ /min). Udowodniono, że ta populacja chorych (zgodna z określeniem grupy docelowej w europejskiej rejestracji leku) reaguje na iwabradynę spektakularną poprawą kliniczną, polegającą na wysoce znaczącym zmniejszeniu ryzyka hospitalizacji





**Rycina 4.** Profil terapii niewydolności serca stosowanej u pacjentów włączonych do obu ramion badania SHIFT; ACEI — inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB — antagoniści receptora angiotensyny; ICD — implantowany kardiowerter-defibrylator; CRT — stymulator resynchronizujący



**Rycina 5.** Zmniejszenie śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej w badaniu SHIFT w podgrupie pacjentów ( $n = 4150$ ) z wyjściową częstotliwością rytmu serca  $\geq 75$ /min; ACEI — inhibitor konwertazy angiotensyny; BB —  $\beta$ -adrenolityk

— o 18%, hospitalizacji spowodowanych HF — o 30%, śmiertelności z powodu HF — o 39%, a także śmiertelności całkowitej — o 17% (ryc. 5) [27]! Co bardzo ważne, przy współstosowaniu  $\beta$ -adrenolityku jego dawka nie determinuje korzyści z dołączenia iwabradyny — decydujące znaczenie ma wyjściowo osiągnięta częstotliwość pracy serca [28]. Zwolnienie rytmu następuje szybko i ściśle koreluje z korzystnym rokowniczo spadkiem stężenia peptydów natriuretycznych [29]. Korzyści z dołączenia iwabradyny zaobserwowano u pacjentów z wszystkich kategorii wiekowych, przy zachowaniu jednorodnego (i bardzo korzystnego) profilu bezpieczeństwa terapii [30].

Uzupełnieniem zasadniczych wniosków z badania SHIFT są obserwacje pochodzące z dwóch subanaliz opublikowanych w 2011 r., które dotyczyły przebudowy serca ocenianej z wykorzystaniem badania echokardiograficznego [31] i jakości życia pacjentów ze skurczową HF [32]. Postępująca patologiczna przebudowa lewej komory jest uznawana za główną przyczynę progresji HF, a zarazem parametr silnie korelujący z niekorzystnym rokowaniem. Wyniki badania SHIFT wykazały istotny, skorelowany ze zwolnieniem rytmu serca, spadek wartości wskaźnika objętości końcowoskurczowej lewej komory (LVESVI) w grupie leczonej iwabradyną, znacznie większy niż w grupie otrzymującej placebo. Wartości LVESVI  $> 59$  ml/m<sup>2</sup> wiązały się z ryzykiem zgonu i hospitalizacji z powodu HF. Wzrost LVEF przynajmniej o 5% wystąpił u 36% pacjentów leczonych iwabradyną i jedynie u 23% chorych z grupy przyjmującej placebo. Obserwacje te przekładają się na efekt o ważkim znaczeniu zarówno w aspekcie klinicznym, jak i farmakoekonomicznym — zmniejszenie częstości kosztownych, zależnych od zaostrzeń i progresji HF hospitalizacji [33].

Aspekty jakości życia uczestników badania SHIFT oceniano po upływie 2 lat przy użyciu kwestionariusza oceny kardiomiopatii — KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*), stanowiącego zvalidowane narzędzie oceny stanu zdrowia i jakości życia. W grupie przyjmującej lek poprawa pod względem wskaźnika objawów klinicznych oraz całościowego wskaźnika obejmującego aspekty funkcjonowania klinicznego i społecznego były prawie 2-krotnie większe niż w grupie kontrolnej. Wyniki te korelują z prowokującymi obserwacjami z odrębnej, niewielkiej próby klinicznej CARVIVA-HF, w której poprawa tolerancji wysiłku i jakości życia była znacznie wyraźniejsza u chorych poddanych terapii iwabradyną lub iwabradyną z karwedilem niż u pacjentów

leczonych jedynie karwedilolem [34]. Podobne dane uzyskano w obserwacyjnym badaniu APULIA, w którym porównano iwabradynę z karwedilolem i bisoprololem [35].

Podsumowując, najważniejsze obserwacje z badania SHIFT wskazują, że dodanie iwabradyny do dotychczasowego leczenia znamienne zmniejsza ryzyko zgonu i hospitalizacji zależnych od HF u chorych z częstotliwością rytmu serca  $\geq 70$ /min, a liczba osób, które należy leczyć przez rok, aby zapobiec jednemu zdarzeniu stanowiącemu główny punkt końcowy lub jednej hospitalizacji spowodowanej HF wynosi 26–27.

### BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA IWABRADYNY

Zarówno biorąc pod uwagę wyniki dużych prospektywnych badań klinicznych, jak i doświadczenia własne, autor niniejszej pracy może stwierdzić, że iwabradyna jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym, niewykazującym efektów tachyfilaksji lub odstawienia. Swoistym działaniem niepożądanym, jednak o niewielkim znaczeniu praktycznym, są tzw. fosfemy. Są to chwilowe zjawiska wizualne (błyski światła, zwykle odczuwane przy zmianie natężenia oświetlenia) spowodowane homologią kanałów jonowych siatkówki i serca. Co ważne, są one w pełni odwracalne i nie prowadzą do uszkodzenia widzenia, a jedynie incydentalnie wymuszają odstawienie leku. We wczesnych badaniach, w których stosowano dawkowanie  $2 \times 10$  mg, obserwowano je nawet u kilkunastu procent pacjentów, jednak w późniejszych badaniach, w których wykorzystywano typową dawkę nieprzekraczającą 15 mg/d., odsetek ten spadł do kilku procent. Konieczność odstawienia leku z tego powodu zdarza się z częstotliwością kilku osób na tysiąc (w badaniu BEAUTIFUL u 0,5% pacjentów leczonych iwabradyną).

Innym przewidywalnym działaniem niepożądanym może być nadmierna lub objawowa bradykardia, występująca podobnie często jak przy leczeniu  $\beta$ -adrenolitykami. Należy podkreślić, że stopień zwolnienia rytmu serca jest proporcjonalny do jej wyjściowej częstotliwości — osoby z wolniejszym rytmem są zatem mniej narażone na bradykardię polekową. Zarówno w długotrwałej terapii, jak i w testach pojedynczej dawki dożylniej nie zaobserwowano natomiast wpływu na inne parametry elektrofizjologiczne serca, poza zwolnieniem depolaryzacji węzła zatokowo-przedsionkowego. W szczególności nie stwierdzono wydłużenia odstępu QTc, podobnie jak wpływu inotropowego lub efektów naczyniowych leku. Obserwacje te potwierdzają selektywność działania chronotropowego iwabradyny i bardzo dobry profil bezpieczeństwa. Inne działania niepożądane występują bardzo rzadko i nie są swoiste dla leku — mają marginalne znaczenie kliniczne. Warto zwrócić uwagę na identyczny profil bezpieczeństwa stosowania iwabradyny we wszystkich grupach wiekowych.

### PERSPEKTYWY ZASTOSOWAŃ

W ostatnich latach coraz częściej pojawiają się publikacje opisujące efekty zastosowania iwabradyny w zaostrzonej HF. Są to wskazania pozarejestryjne, lecz duże zaintereso-

wanie badaczy tłumaczy korzystny profil bezpieczeństwa leku, zwłaszcza neutralność hemodynamiczna, dająca szansę przerwania mechanizmów błędnego koła patofizjologicznego poprzez selektywne zwolnienie zatokowego rytmu serca. Tego typu kazuistyczne korzyści zaobserwował także autor niniejszej pracy. Dostępne są wstępne doniesienia o efektach działania iwabradyny w przypadku 90-minutowego podania dożylnego u pacjentów w III klasie wg NYHA — zanotowano spadek częstotliwości rytmu o 25/min, a w konsekwencji wzrost objętości wyrzutowej o ponad 50% przy dobrej tolerancji [36]. W kolejnej subanalizie badania SHIFT potwierdzono bezpieczeństwo i efektywność leku u najcięższych chorych (w IV klasie wg NYHA lub z LVEF < 20%). Wyniki tej subanalizy są spójne z obserwacjami dokonanymi w szerszej populacji badania — w szczególności stwierdzono zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych aż o 32% [37]. Także niedawna publikacja dotycząca typowych pacjentów z zaostrzoną HF wskazuje na silną korelację poprawy klinicznej z uzyskaniem zwolnienia rytmu serca, jak również na bezpieczeństwo inicjacji leczenia iwabradyną u takich chorych (mimo możliwego przejściowego obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego) [38].

Odrębne pytanie dotyczy roli iwabradyny w całym spektrum rozwoju HF. Korzyści mogą wynikać z lepszej ochrony pacjenta podczas zawału serca prowadzącego w przyszłości do patologicznej przebudowy lewej komory — wstępne informacje wskazują na szansę zahamowania tego procesu za pomocą iwabradyny [39]. Dane z badania SHIFT można uogólnić na szerszą grupę chorych z niedokrwioną dysfunkcją lewej komory, na co wskazują wyniki połączonej analizy rezultatów badań BEAUTIFUL i SHIFT, potwierdzające znamienne korzyści kliniczne, czyli 13-procentowe zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji spowodowanej HF (hospitalizacje były rzadsze o 19%) [40]. Skrajny zakres sytuacji związanych ze skuteczniejszą terapią opartą na iwabradynie może stanowić np. lepsza kontrola częstotliwości rytmu u pacjentów z sercem przeszczepionym [41].

### IMPLIKACJE PRAKTYCZNE

Iwabradyna weszła na początku XXI wieku do wąskiego grona leków o udowodnionym korzystnym wpływie na znaczące zagrożenia towarzyszące HF, zmniejszając częstość hospitalizacji i zaostrzeń tego schorzenia, a w pewnych podgrupach chorych prawdopodobnie poprawiając także czas przeżycia. Co niezwykle istotne, w aktualnym algorytmie farmakoterapii HF włączenie leku należy rozważyć niezwłocznie po wdrożeniu blokady układu renina–angiotensyna–aldosteron (z uwzględnieniem antagonisty receptora mineralokortykoidowego) i receptorów  $\beta$ -adrenergicznych u każdego pacjenta z rytmem zatokowym o częstotliwości  $\geq 70$ /min (ta wartość progowa została przesunięta w zapisach EMA określających europejską rejestrację leku do  $\geq 75$ /min). W badaniu SHIFT pacjenci z częstotliwością rytmu serca  $\geq 75$ /min odpowiadali podgrupie, w której wykazano najwyraźniejsze korzyści

kliniczne, uzyskując wszystkie zakładane korzyści kliniczne, włącznie ze zmniejszeniem śmiertelności ogólnej. Warto podkreślić, że od uzyskania wyników badania SHIFT do uwzględnienia iwabradyny w europejskich wytycznych upłynęły zaledwie 2 lata. Stosowanie tego leku jest zatem wymogiem współczesnego postępowania w HF i stanowi konsekwencję zrozumienia niekorzystnych skutków tachykardii w patofizjologii tego schorzenia. Iwabradyna dołączyła zatem, po inhibitorach konwertazy angiotensyny,  $\beta$ -adrenolitykach i antagonistach receptora mineralokortykoidowego, jako kolejny, jedyny w swojej klasie terapeutycznej, lek korzystnie modyfikujący przebieg choroby i poprawiający rokowanie u pacjentów z niewydolnością serca.

**Konflikt interesów:** Autor otrzymał honoraria wykładowe od producentów leków stosowanych w niewydolności serca, w szczególności: Abbott, Adamed, AstraZeneca, Merck, Pfizer, Polpharma, Sandoz, Servier, jest też badaczem w programie SIGNIFY z iwabradyną oraz otrzymał granty badawcze sponsorowane przez firmę Servier.

### Piśmiennictwo

- Rywik TM, Kołodziej P, Targoński R et al. Characteristics of the heart failure population in Poland: ZOPAN, a multicentre national programme. *Kardiologia Pol*, 2011; 69: 24–31.
- The Papyrus Ebers. Geoffrey Bles, London 1930.
- Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; on behalf of the 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: 807–816.
- Fox K, Ford I, Steg PG et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 817–821.
- Parakh N, Chaturvedi V, Kurian S, Tyagi S. Effect of ivabradine vs atenolol on heart rate and effort tolerance in patients with mild to moderate mitral stenosis and normal sinus rhythm. *J Card Fail*, 2012; 18: 282–288.
- Kasprzak JD, Stępińska J, Woźakowska-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.
- Custodis F, Baumhäkel M, Schlimmer N et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, 2008; 117: 2377–2387.
- Orea-Tejeda A, Balderas-Muñoz K, Castillo-Martínez L et al. Effect of ivabradine on endothelial function in diastolic and right heart failure patients. *Cardiol Res Pract*, 2013; doi: 10.1155/2013/603913. Epub 2013 Oct 3.
- Gloekler S, Traupe T, Stoller M et al. The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease. *Heart*, 2014; 100: 160–166.
- Heusch G, Skyschally A, Gres P et al. Improvement of regional myocardial blood flow and function and reduction of infarct size with ivabradine: protection beyond heart rate reduction. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2265–2275.
- Reil JC, Tardif JC, Ford I et al. Selective heart rate reduction with ivabradine unloads the left ventricle in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 1977–1985.
- Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M et al.; for SHIFT Investigators. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an efficacy and safety analysis of SHIFT study. *Int J Cardiol*, 2013; 170: 182–188.
- Majewski S, Słomka S, Zielinska-Wyderkiewicz E et al. Heart rate-lowering efficacy and respiratory safety of ivabradine in patients with obstructive airway disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2012; 12: 179–188.
- Castagno D, Petrie MC, Claggett B, McMurray J. Should we SHIFT our thinking about digoxin? Observations on ivabradine and heart rate reduction in heart failure. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1137–1141.
- Banasiak W, Wilkins A, Pociupany R, Ponikowski P. Pharmacotherapy in patients with stable coronary artery disease treated on an outpatient basis in Poland. Results of the multicentre RECENT study. *Kardiologia Pol*, 2008; 66: 642–649.
- Daly CA, Clemens F, Sendon JL et al.; Euro Heart Survey Investigators. Inadequate control of heart rate in patients with stable angina: results from the European Heart Survey. *Postgrad Med J*, 2010; 86: 212–217.
- Steg G, Ferrari R, Ford I et al.; for the CLARIFY Investigators. Heart rate and use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease. *PLoS One*, 2012; 7: e36284.
- Jankowska E. Prevalence of high resting heart rate in the contemporary population of patients with systolic heart failure in real life: the results from DATA-HELP. *Heart Failure Belgrade 2012* (personal communication).
- Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K; 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: 2529–2536.
- Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*, 2009; 30: 540–548.
- Fox K, Ferrari R, Tendera M, Steg PG, Ford I; BEAUTIFUL Steering Committee. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morBidity-mortality EvAlUaTion of the I(f) inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL) study. *Am Heart J*, 2006; 152: 860–866.
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010; 376: 875–885.
- Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM et al. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 392–406.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1787–1847.
- Komajda M, Böhm M, Borer J et al. Influence of background treatment with mineralocorticoid receptor antagonists on ivabradine's effects in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2013; 15: 79–84.
- Böhm M, Swedberg K, Komajda M et al.; for SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010; 376: 886–894.

27. Böhm M, Borer J, Ford I et al. 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.
28. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al.; for 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: 1938–1945.
29. Sargento L, Satendra M, Longo S et al. Early NT-proBNP decrease with ivabradine in ambulatory patients with systolic heart failure. *Clin Cardiol*, 2013; 36: 677–682.
30. Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M et al.; for SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum: insights from the SHIFT study. *Eur J Heart Fail*, 2013; 15: 1296–1303.
31. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodeling and function: results from the SHIFT echocardiography study. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2507–2515.
32. Ekman I, Chassany O, Komajda M et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2395–2404.
33. Borer JS, Böhm M, Ford I et al.; for SHIFT Investigators. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2813–2820.
34. Volterrani M, Cice G, Caminiti G et al. Effect of carvedilol, ivabradine or their combination on exercise capacity in patient with heart failure (the CARVIVA HF trial). *Int J Cardiol*, 2011; 151: 218–224.
35. Riccioni G, Masciocco L, Benvenuto A et al. Ivabradine improves quality of life in subjects with chronic heart failure compared to treatment with beta-blockers: results of a multicentric observational APULIA study. *Pharmacology*, 2013; 92: 276–280.
36. De Ferrari GM, Mazzuero A, Agnesina L et al. Favourable effects of heart rate reduction with intravenous administration of ivabradine in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2008; 10: 550–555.
37. Borer JS, Böhm M, Ford I et al.; for SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study). *Am J Cardiol*, 2014; 113: 497–503.
38. Sargento L, Satendra M, Longo S et al. Heart rate reduction with ivabradine in patients with acute decompensated systolic heart failure. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2014 Jan 23 [Epub ahead of print].
39. Gerbaud E, Montaudon M, Chasseriaud W et al. Effect of ivabradine on left ventricular remodelling after reperfused myocardial infarction: a pilot study. *Arch Cardiovasc Dis*, 2014; 107: 33–41.
40. Fox K, Komajda M, Ford I et al. Effect of ivabradine in patients with left-ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials. *Eur Heart J*, 2013; 34: 2263–2270.
41. Zhang R, Bobylev D, Stiefel P et al. Lasting reduction of heart transplant tachycardia with ivabradine is effective and well tolerated: results of 48-month study. *Clin Res Cardiol*, 2012; 101: 631–636.