

## Iwabradyna – stare i nowe strategie lecznicze *Ivabradine – old and new treatment strategies*

**Olga Staszak, Dariusz Kozłowski**

Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny

### Streszczenie

Zarejestrowana w 2004 roku iwabradyna, poprzez wybiórcze hamowanie prądu rozrusznikowego  $I_f$ , jest pierwszym lekiem selektywnie zmniejszającym częstość akcji serca. W związku z tym znalazła zastosowanie u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, bowiem w wielu badaniach wykazano, że zmniejszenie częstości akcji serca jest związane między innymi z poprawieniem tolerancji wysiłku, zmniejszeniem częstości ataków dławicowych, a także ze zmniejszeniem częstości hospitalizacji i zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca. Dlatego też iwabradyna jest alternatywną dla chorych, u których stosowanie samego betaadrenolityku nie pozwala na osiągnięcie docelowych wartości HR oraz u grupy pacjentów z różnych względów nietolerujących betaadrenolityków.

Jest możliwe, że iwabradyna znajdzie również swoje miejsce w leczeniu coraz większej grupy pacjentów z niewydolnością serca (trwające obecnie badanie SHIFT), a także w innych schorzeniach, gdzie dotychczasowe stosowanie betaadrenolityków było niezadowalające. *Geriatrics 2010; 4: 123-129.*

*Słowa kluczowe: iwabradyna, częstość akcji serca,  $I_f$  inhibitor*

### Summary

Ivabradine registered in 2004 is the first drug selectively reducing heart rate by blocking the 'If currents' in the sinus node. It is developed for the treatment of chronic stable angina pectoris, because was proved that reducing heart rate improves prognosis by preventing myocardial infarction and death and minimizes or abolishes symptoms. That is why ivabradine can be an alternative when beta-blockers are contraindicated or when beta-blockers alone are insufficient.

It is also possible that ivabradine can be used in treatment of more and more common heart failure (SHIFT study) or in other diseases in which beta-blockers are ineffective. *Geriatrics 2010; 4: 123-129.*

*Keywords: ivabradine, heart rate,  $I_f$  inhibitor*

Już prawie 70 lat temu wysnuto hipotezę, że zwiększenie częstości akcji serca jest bezpośrednio powiązane ze śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dokonano tego zarówno poprzez obserwacje retrospektywne, jak i kierując się znajomością patofizjologii układu krążenia.

Samo zwiększenie częstości akcji serca jest przejawem wzrostu napięcia układu współczulnego. Towarzyszy temu również wzrost ciśnienia tętniczego poprzez skurcz naczyń i aktywację układu renina-angiotensyna aldosteron oraz niekorzystne zmiany metaboliczne: między innymi wzrost stężenia glukozy we krwi. Spoczynkowe zwiększenie akcji serca ma też

samo w sobie niekorzystne działanie: obciąża ściany naczyń krwionośnych, co z kolei może prowadzić do uszkodzenia śródbłonna, a poprzez zwiększenie jego przepuszczalności dla lipidów bezpośrednio przyczynia się do powstawania blaszki miażdżycowej [1]. Potwierdzono tę hipotezę w kilku badaniach eksperymentalnych – m.in. w 1987 Kaplan i wsp. stwierdzili, że u makaków częstość akcji serca jest bezpośrednio związana z nasileniem procesów miażdżycowych [2], natomiast w 1993 roku w badaniu SHEP Sutton-Tyrell i wsp. zaobserwowali zależność pomiędzy częstością akcji serca a zaawansowaniem miażdżycy w tętnicach szyjnych u ludzi starszych [3].

Co więcej, przyspieszenie akcji serca, może też sprzyjać nie tylko rozwojowi procesów miażdżycowych w ścianie naczyń, ale również, poprzez zwiększenie obciążenia ścian naczyń, powodować destabilizację blaszki miażdżycowej i zwiększenie ilości epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego [4]. Aronow i wsp. w 1996 roku opublikowali wynik swoich 4letnich obserwacji pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową i stwierdzili, że istnieje wyraźny związek pomiędzy częstością występowania incydentów wieńcowych, a stwierdzaną na podstawie 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera częstością akcji serca [5].

Tendencja do częstszych nawrotów objawów choroby niedokrwiennej serca związana może być też z innym faktem – przyspieszenie częstości akcji serca związane jest ze skróceniem fazy rozkurczu serca. Jako że przepływ przez naczynia wieńcowe odbywa się głównie w fazie rozkurczu, zmniejszenie długości tej fazy wiąże się ze zmniejszeniem perfuzji mięśnia sercowego i częstszym występowaniem objawów dławicowych.

Związek pomiędzy częstością akcji serca a zapadalnością i śmiertelnością z powodu chorób sercowo-naczyniowych został udowodniony również w wielu innych badaniach. W wieloletnim badaniu Framingham stwierdzono wyraźną zależność pomiędzy tymi czynnikami [6]. Potwierdzono to m.in. w opublikowanym 2005 roku badaniu CASS dotyczącym prawie 25-tysięcznej populacji pacjentów z podejrzaną lub rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca [7].

Nic więc dziwnego, że związek akcji serca z zapadalnością na choroby sercowo-naczyniowe i idącą za tym śmiertelnością żywo zainteresował klinicystów poszukujących metod terapeutycznych.

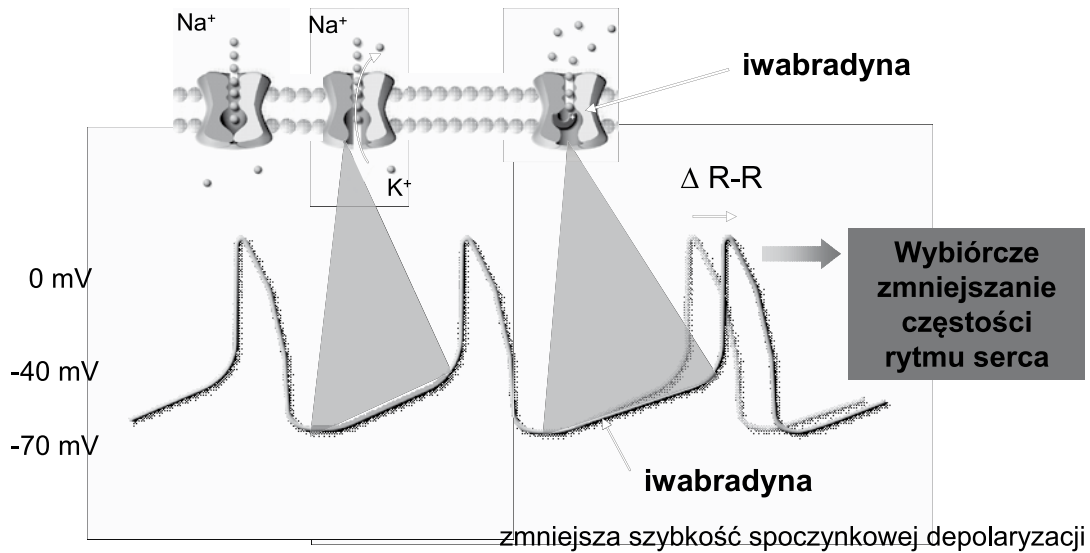
Pierwsza grupą leków, które wpływają na śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych poprzez zwalnianie akcji serca, są betaadrenolityki. Poprzez blokowanie w sercu receptorów adrenergicznych  $\beta_1$  zwalniają czynność serca i zmniejszają kurczliwość mięśnia sercowego, przez co bezpośrednio redukują zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen. Wykazano, że jako jedne z nielicznych leków przedłużają życie u chorych po zawale serca lub z niewydolnością mięśnia sercowego, a także poprawiają tolerancję wysiłku oraz zmniejszają częstotliwość dolegliwości dławicowych. Poprzez swoje działania zmniejszają również ciśnienie tętnicze i aktywację układu współczulnego, chociaż nie udowodniono, aby akurat ten wpływ wiązał się z obniżeniem śmiertelności ogólnej [8,9].

Nie są jednak pozbawione działań niepożądanych. Poprzez swoje nieselektywne działanie mogą wywoły-

wać hipotonię, skurcz tętnic obwodowych, co sprzyja upośledzeniu perfuzji tkanek obwodowych, skurcz oskrzeli, przez działanie inotropowe ujemne nasilają objawy ciężkiej niewydolności serca, mogą wywoływać bóle głowy, zaburzenia afektywne, jak również mogą powodować utratę libido. Maskują również niektóre ostrzegawcze objawy hipoglikemii.

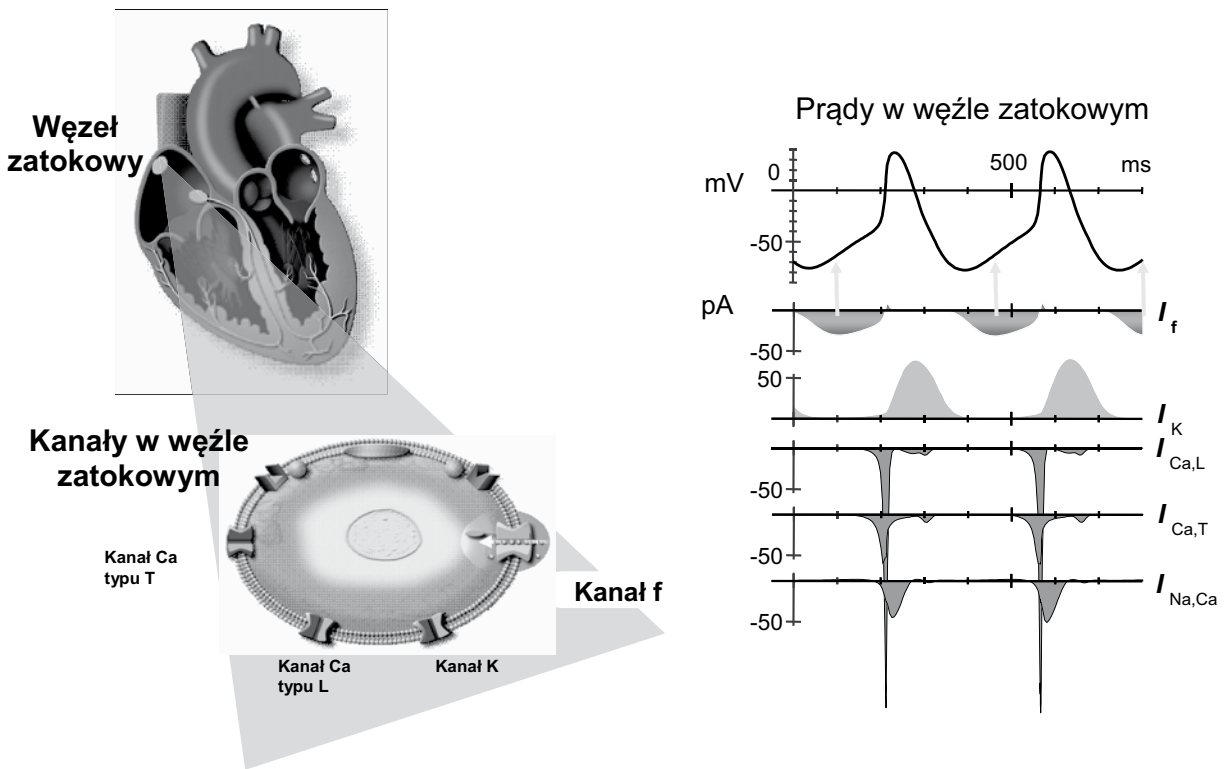
Te wszystkie działania niepożądane sprawiły, że zaczęto poszukiwać innych rozwiązań terapeutycznych, mających na celu zwolnienie akcji serca.

Pierwszym lekiem, w większości pozbawionym działań ubocznych betaadrenolityków, jest iwabradyna. Iwabradyna jest selektywnym inhibitorem kanałów f (Rycina 1), które znajdują się w sercu, siatkówce oka i niektórych okolicach mózgu. Jest to jeden z typów kanałów jonowych znajdujący się w komórkach węzła zatokowego, który jest fizjologicznym rozrusznikiem serca. Płynący przez kanał f prąd sodowo-potasowy bierze udział w spontanicznym wytwarzaniu potencjału czynnościowego i reguluje częstość pracy serca. Działa wyłącznie w obrębie węzła zatokowego, nie zwalnia przewodzenia w przedsionkach, węzle przedsionkowo-komorowym ani w komorach, nie wpływa również na kurczliwość ani repolaryzację komór (Rycina 2). Skuteczność iwabradyny jest zależna od dawki, choć wykazano, że w dawkach przekraczających terapeutyczne jej działanie ograniczone jest wystąpieniem efektu plateau. Jest to działanie korzystne, bowiem zmniejsza niebezpieczeństwo wystąpienia objawowej bradykardii. Również mimo faktu, że iwabradyna blokuje kanały f całkowicie, jej efekt zwalniający częstość akcji serca jest tylko częściowy, bowiem kanał f nie jest jedynym, który odpowiada za spontaniczną aktywność węzła zatokowego. Iwabradyna jest lekiem bardzo selektywnym. Blokuje tylko i wyłącznie kanały f, a jej działanie dotyczy narządów, w których te kanały się znajdują. Nie jest oczywiście pozbawiona działań niepożądanych. Większość z nich zależy od dawki leku i jest związana z jego działaniem farmakologicznym. U 3,3% pacjentów stwierdzono bradykardię, w tym u 0,5% bradykardię rzędu 40/min lub mniej, często stwierdzano również wydłużenie odstępu PQ oraz dodatkowe skurcze komorowe. Ze względu na podobieństwa pomiędzy prądami jonowymi  $I_f$ , który znajduje się w sercu, a  $I_h$ , znajdującym się w siatkówce oka, może dojść do częściowego zahamowania prądu  $I_h$ . Skutkować to może zaburzeniami widzenia pod postacią przemijającego wrażenia widzenia silnego światła w ograniczonej części pola widzenia, zwłaszcza przy nagłych zmianach



Ryc.1 Selektywne hamowanie prądu  $I_f$  prowadzi do wybiórczego zmniejszenia częstości rytmu serca

źródło: Thollon C et al. Br J Pharmacol 1994;112:37-42 DiFrancesco D et al. Drugs 2004;64:1757-1765

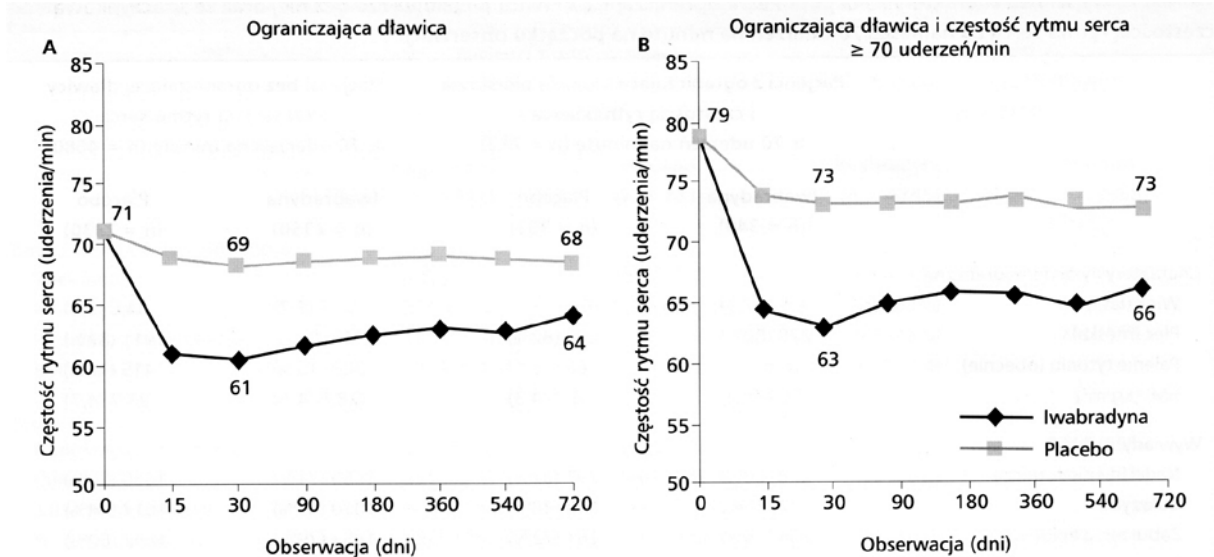


Ryc.2 Prąd  $I_f$  w węźle zatokowym jest głównym czynnikiem decydującym o częstości rytmu serca

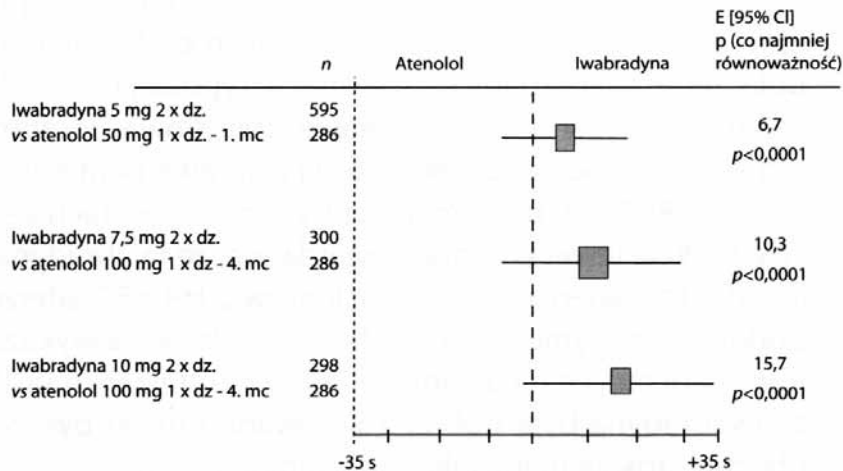
źródło: Robinson RB, DiFrancesco D. Fundamental and Clinical Cardiology;NY;Marcel Decker;2001:151-170

natężenia światła. Stanowi to najczęstsze działanie niepożądane iwabradyny, które wystąpiło u 14,5% pacjentów przyjmujących lek. Do innych, rzadszych działań niepożądanych należą: bóle i zawroty głowy, uczucie kołatania serca oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Widać więc, że iwabradyna w znacznej mierze pozbawiona jest działań ubocznych charakterystycznych dla betaadrenolityków [10].

Iwabradyna z założenia miała w terapii choroby niedokrwiennej serca wykazywać działanie przeciwdławicowe i przeciwniedokrwienne (Rycina 3). Efektywność leku oceniano w randomizowanych badaniach z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby (trzy badania z grupą kontrolną placebo, jedno badanie z grupą kontrolną przyjmującą atenolol i jedno badanie z grupą kontrolną przyjmującą amlodypinę).



Rycina 3. Spoczynkowa częstota rytmu serca u pacjentów z ograniczającą dławicą piersiową na początku obserwacji (A) oraz u pacjentów z ograniczającą dławicą piersiową i spoczynkową częstotą rytmu serca  $\geq 70$  uderzeń/min na początku obserwacji (B). cyt. za [16]



Rycina 4. Działanie przeciwniedokrwienne iwabradyny w porównaniu z atenolelem w grupie 939 pacjentów ze stabilną dławicą piersiową źródło: Tardif i wsp [14]

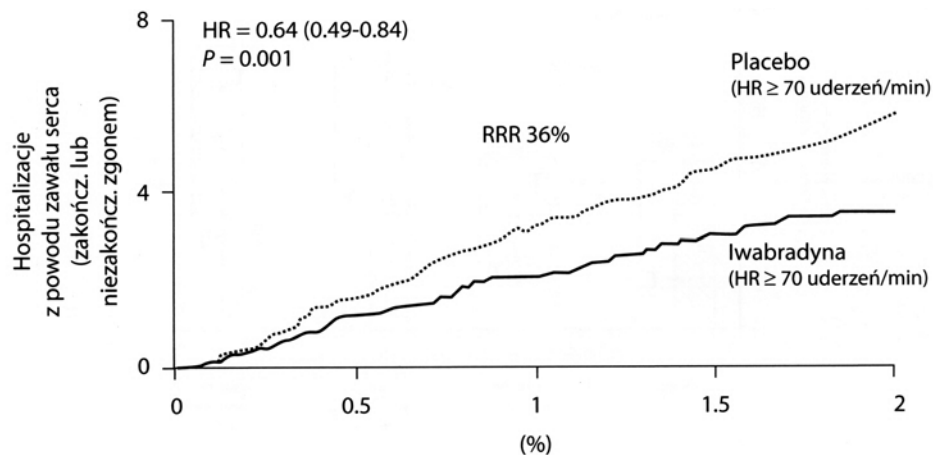
W jednym z tych badań, opublikowanym w 2003 roku przez Borera i wsp. wykazano, że iwabradyna, zależnie od dawki, zmniejsza częstość akcji serca w spoczynku i podczas wysiłku, w grupie otrzymującej największą dawkę o 15/min w porównaniu z grupą otrzymująca placebo. Stwierdzono również, że przyjmowanie iwabradyny wydłuża czas do wystąpienia objawów niedokrwienia w trakcie próby wysiłkowej oraz zmniejsza liczbę nawrotów ataków dławicowych [11]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu INITIATIVE. Iwabradyna okazała się równie skuteczna jak atenolol, poprawiając wszystkie parametry testu wysiłkowego po 1 i 3 miesiącach terapii [12]. Nie wykazano również statystycznie istotnej różnicy w działaniu przeciwdławicowym u pacjentów przyjmujących iwabradynę oraz antagonistę kanału wapniowego (amlodypinę) [13].

W badaniu ASSOCIATE wykazano natomiast, że w połączeniu z atenolem iwabradyna wykazuje dodatkowe działania przeciwdławicowe i poprawę parametrów testu wysiłkowego na bieżni, nie wpływając jednocześnie na tolerancję i bezpieczeństwo leczenia [14] (Rycina 4).

Wszystko to sprawia, że iwabradyna obecnie jest wymieniana w najnowszych wytycznych ESC dotyczących leczenia stabilnej choroby wieńcowej. Jest ona alternatywą dla chorych, którzy z różnych względów nie mogą przyjmować betaadrenolityków, a także dla chorych, których kontrola częstości akcji serca osiągana za pomocą betaadrenolityków jest niewystarczająca [15].

Jednak nie wszystkie badania są tak korzystne dla iwabradyny jak wyżej wymienione. W roku 2008/2009 opublikowano wyniki badania BEAUTIFUL. Badanie to miało ocenić wpływ dodania iwabradyny do standardowego leczenia choroby niedokrwiennej serca na śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych. Badanie objęło ponad 10 tys chorych (2,5 raza więcej niż dotychczas w pozostałych badaniach łącznie) z udokumentowaną stabilną chorobą wieńcową, dysfunkcją skurczową lewej komory (z frakcją wyrzutową <40% i wymiarem końcoworozkurczowym lewej komory w osi krótkiej >56 mm) i rytmem zatokowym w spoczynku > 60/min. Początkowa dawka leku w grupie iwabradyny wynosiła 5 mg podawana 2 razy dziennie, a następnie była korygowana pod kontrolą częstości akcji serca do maksymalnie 7,5 mg 2 razy dziennie. Pierwotny złożony punkt końcowy obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, leczenie szpitalne z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego oraz nowej lub zaostrzonej niewydolności serca. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały dodatkowo śmiertelność ogólną, śmiertelność z powodu choroby niedokrwiennej serca i niewydolności serca oraz hospitalizacje z powodu CHNS, niewydolności serca lub konieczności rewaskularyzacji. Mediana okresu obserwacji wynosiła 18 miesięcy.

Badanie nie wykazało różnicy w częstości występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego w grupie otrzymującej iwabradynę w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (Rycina 5).



Rycina 5. W badaniu BEAUTIFUL wykazano, że leczenie iwabradyną wiąże się z 36 % zmniejszeniem ryzyka względnego hospitalizacji z powodu zawału serca (zakończonego lub niezakończonego zgonem). cyt. za [15]

Pierwszorzędowy punkt końcowy w grupie chorych z dusznicą powodowaną wysiłkiem wystąpił u 88 (12,0%) chorych w grupie leczonej iwabradyną i u 120 (15,5% chorych) w grupie placebo (HR 0,76; 95% CI 0,58–1,00; p=0,05). Również w podgrupie chorych z czynnością serca  $\geq 70$  bpm nie obserwowano różnic pomiędzy grupami i punkt pierwszorzędowy stwierdzono u 43 (12,3%) chorych w grupie leczonej iwabradyną i u 65 (17,9%) chorych w grupie placebo (HR 0,69; 95% CI 0,47–1,01; p=0,06). Jeśli chodzi o drugorzędowe punkty końcowe, istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy iwabradyny stwierdzono biorąc pod uwagę częstość hospitalizacji z powodu zawału serca u chorych z dusznicą powodowaną wysiłkiem oraz u chorych z akcją serca  $> 70$ /min.

Podsumowując, wyniki badania wskazują, że iwabradyna może zmniejszać liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z dusznicą bolesną powodowaną wysiłkiem z dysfunkcją skurczową lewej komory. Hipoteza ta wymaga jednak dalszej weryfikacji. Niewątpliwą porażką iwabradyny jest nieosiągnięcie żadnego z elementów pierwszorzędowego punktu końcowego [16].

Jednocześnie z badaniem BEAUTIFUL toczy się międzynarodowe, wielośrodkowe badanie SHIFT (*Systolic heart failure treatment with the I<sub>1</sub>inhibitor iva-*

*bradine trial*). Ocenia ono wpływ zmniejszenia akcji serca na obniżenie ilości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca oraz dysfunkcją skurczową lewej komorowy. Badanie obejmuje około 6,5 tys. pacjentów z 37 różnych krajów z akcją serca w spoczynku powyżej 70/min, ze stabilną objawową przewlekłą niewydolnością krążenia (chorzy w II, III i IV klasie NYHA) oraz z dysfunkcją skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa  $= < 35\%$ ). Chorzy są randomizowani do dwóch grup – placebo i grupy leczonej iwabradyną docelowo 2 x 7,5 mg. Punktem końcowym badania jest ocena liczby zgonów i hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności krążenia. Wyniki badania mają być ogłoszone na kongresie ESC w Sztokholmie bieżącego roku [17]. Czy iwabradyna znajdzie swoje zastosowanie w leczeniu przewlekłej niewydolności krążenia, podobnie jak w leczeniu choroby wieńcowej? Zobaczmy.

Adres do korespondencji:

Olga Staszak  
Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7; 80-211 Gdańsk  
Tel.: (+48 58) 349 39 10  
E-mail: olga.staszak@gmail.com

## Piśmiennictwo

1. Palatini P. Elevated heart rate as a predictor of increased cardiovascular morbidity. *J Hypertens Suppl* 1999;17:S3-10.
2. Kaplan JR, Manuck SR, Clarkson TB. The influence of heart rate on coronary artery atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10 Suppl 2:S100-2.
3. Sutton-Tyrrell K, Alcorn HG, Wolfson SK Jr, et al. Predictors of carotid stenosis in older adults with and without isolated systolic hypertension. *Stroke* 1993;24:355-61.
4. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001;104:1477-82.
5. Aronow WS, Ahn C, Mercado AD, Epstein S. Association of average heart rate on 24-hour ambulatory electrocardiograms with incidence of new coronary events at 48-month follow-up in 1,311 patients (mean age 81 years) with heart disease and sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1996;78:1175-6.
6. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489-94.
7. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-74.
8. Thackray SD, Ghosh JM, Wright GA, et al. The effect of altering heart rate on ventricular function in patients with heart failure treated with beta-blockers. *Am Heart J* 2006;152:9-13.
9. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:2088-93.

10. EMEA. Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR). Procoralan. Dostępne na: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/procoralan/procoralan.htm>
11. Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I (f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003;107:817-23.
12. Tardiff 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;26:2529-36.
13. Rużyło 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.
14. Tardiff JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4 month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540-8. [Epub ahead of print] 2009 Mar; [PMID]: 19136486.
15. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): 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;27:1341-81.
16. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; on behalf of the BEAUTIFUL investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;30:2337-45. [PMID]: 19720635.
17. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer J, Ford I, Tavazzi L. Rationale and design of a randomised, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart failure treatment with If inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). *Eur J Heart Failure* 2010;12:75-81.