

Marcin Barylski¹, Małgorzata Lelonek², Artur Mamcarz³, Agnieszka Mastalerz-Migas⁴

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii II Wydziału Lekarskiego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Stanowisko grupy ekspertów dotyczące miejsca iwabradyny w optymalizacji terapii u chorych z przewlekłą niewydolnością serca

Expert group consensus regarding the place of ivabradine in therapy optimisation in patients with chronic heart failure

Streszczenie

Zwiększona częstość rytmu serca (*heart rate* – HR) stanowi czynnik ryzyka śmiertelności ogólnej oraz sercowo-naczyniowej w różnych populacjach pacjentów. Stosowanie klasycznych leków zwalniających HR, takich jak β -adrenolityki czy niedihydropirydynowi antagoniści kanału wapniowego (werapamil i diltiazem), jest często ograniczone z powodu ich działań niepożądanych. Iwabradyna jest unikatowym, nowoczesnym lekiem, którego mechanizm działania polega na blokowaniu prądu I_f w węźle zatokowo-przedsionkowym. Przekłada się to na zmniejszenie częstości HR – parametru związanego z niekorzystnym rokowaniem u pacjentów z niewydolnością serca. Poniższy dokument stanowi opinię grupy ekspertów będącą podsumowaniem aktualnej wiedzy dotyczącej iwabradyny i jej zastosowania w populacji chorych z niewydolnością serca.

Słowa kluczowe

optymalizacja terapii, niewydolność serca, iwabradyna

Abstract

Accelerated heart rate is a risk factor of general and cardiovascular mortality in different populations. The classical treatment to achieve heart rate reduction by β -blockers and calcium channel antagonists from the group of non-dihydropyridines (verapamil and diltiazem) is often limited by contraindications or adverse reactions. Ivabradine is a unique, modern drug, the mechanism of action of which is blocking the I_f current in the sinoatrial node. This translates into a reduction in heart rate – a parameter associated with poor prognosis in patients with heart failure. The following document contains the opinion of an expert group summarising current knowledge on ivabradine and its use in the population of patients with heart failure.

Key words

therapy optimisation, heart failure, ivabradine

Wstęp

Niewydolność serca (*heart failure* – HF) jest obecnie jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotnych Polaków. Szacuje się, że w Polsce na HF może chorować nawet około miliona osób, a liczba nowych przypadków szacowana jest na 220 tys. w ciągu roku [1]. Niewydolność serca jest globalnym problemem zdrowia publicznego dotyczącym aż 23 mln osób. W Stanach Zjednoczonych liczbę przypadków HF szacuje się na 5,7 mln [2]. W krajach reprezentowanych w Europejskim Towarzystwie Kardiologicznym (*European Society of Cardiology* – ESC) liczba pacjentów z HF wynosi ok. 15 mln [3]. Biorąc pod uwagę fakt, że do HF prowadzą takie patologie, jak choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy otyłość, a także zwiększającą się populację osób starszych, z całą pewnością można stwierdzić, że pacjentów z HF będzie istotnie przybywać. Ryzyko wystąpienia HF w populacji europejskiej dla osoby w wieku 55 lat wynosi 33% u mężczyzn i 29% u kobiet, po 85. roku życia zrównuje się ono dla obu płci i wynosi 17,4% [4, 5].

Mimo znacznego postępu medycyny rokowanie w HF jest nadal poważne. W ciągu 5 lat umiera 60% mężczyzn i 40% kobiet. Śmiertelność całej populacji chorych z HF, niezależnie od etiologii, wynosi ok. 10% rocznie. Liczba pacjentów z tą chorobą jest 2,5 razy większa niż liczba chorujących na wszystkie nowotwory łącznie. Codziennie 117 Polaków umiera z powodu HF, co oznacza 43 tys. zgonów rocznie [6]. Aż połowa pacjentów umiera w ciągu 5 lat od rozpoznania choroby [4]. Są to istotnie gorsze dane statystyczne niż w przypadku raka sutka, jajnika czy prostaty. W związku z powyższym należy dołożyć wszelkich starań, aby poprawić rokowanie dzięki kompleksowemu, zgodnemu z wytycznymi leczeniu.

Hospitalizacja w niewydolności serca – aspekty ekonomiczne

Roczne koszty leczenia chorych z HF w Polsce zwiększyły się do 1,7 mld zł i stanowią już 3,2% budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [1]. Według danych Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia w 2009 r. wszystkie rozpoznania w ramach HF stanowiły 7,17% hospitalizacji ogółem wśród kobiet powyżej 65. roku życia i 6,77% wśród mężczyzn powyżej 65. roku życia. W 2012 r. NFZ sfinansował świadczenia dla pacjentów leczonych z powodu HF w wysokości ponad 672 mln zł. Najwięcej wydano na świadczenia szpitalne – 635 mln zł (94%), następnie na rehabilitację leczniczą – 26 mln zł (4%) oraz ambulatoryjną opiekę specjalistyczną – 10 mln zł (2%).

Udział tych kosztów w całości świadczeń wyniósł 2,2% w przypadku leczenia szpitalnego, 1,3% w przypadku rehabilitacji oraz 0,2% w przypadku ambulatoryjnej opieki specjalistycznej [7].

Niewydolność serca jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji osób po 65. roku życia. W 2012 r. NFZ rozliczył leczenie tej choroby w grupie 288 tys. pacjentów ogółem, przy czym 158 tys. stanowiły osoby powyżej 69. roku życia [7]. Prawie 83% ogólnej liczby przyjęć do szpitali stanowiły przyjęcia w trybie nagłym. W 2012 r. w Polsce 187 tys. chorych przyjęto do szpitala z powodu HF, a co czwarty pacjent był ponownie hospitalizowany w czasie krótszym niż 30 dni od wypisania.

Polska znalazła się na pierwszym miejscu wśród 30 krajów OECD (*Organisation for Economic Co-operation and Development*) pod względem liczby hospitalizacji z powodu HF, wyprzedzając Stany Zjednoczone, Niemcy i Austrię [8]. Liczba hospitalizacji w naszym kraju dwukrotnie przekracza średnią dla OECD.

W 2012 r. koszty związane z hospitalizacją 187 500 pacjentów wynosiły 635 mln zł, co daje średnio ok. 3400 zł/rok/pacjenta. Średni okres hospitalizacji pacjentów z HF (grupa E53; HF u osób > 69. roku życia lub z powikłaniami i chorobami współistniejącymi) w 2012 r. w Polsce wynosił 6 dni (mediana) [7]. Przewiduje się, że przy wzroście liczby chorych z HF o 25% w ciągu najbliższych 20 lat koszty związane z jej leczeniem wzrosną dwukrotnie.

Optymalna częstość rytmu serca – cel terapii kardiologicznej

Przyspieszony rytm serca (*heart rate* – HR) jest jednym z podstawowych i wczesnych objawów HF. Koreluje on z zaawansowaniem choroby niezależnie od jej etiologii i jest uznanym objawem o wartości prognostycznej. Samo przyspieszenie pracy serca, jeśli jest znaczne i trwa odpowiednio długo, może pogarszać kurczliwość i stać się wyłączną przyczyną HF. Stan taki określa się jako kardiomiopatię tachyarytmiczną, która wg obowiązującej klasyfikacji należy do grupy pierwotnych kardiomiopatii nabytych [9]. Tachykardia jest także uznanym czynnikiem zaburzającym napełnianie komór serca i nasilającym objawy dysfunkcji rozkurczowej lub HF z zachowaną frakcją wyrzutową (*ejection fraction* – EF). Niedokrwienie prowokowane przez niedostatecznie kontrolowaną HR może prowadzić do hibernacji miokardium i odwracalnego pogorszenia funkcji skurczowej komór.

Zgodnie z wynikami licznych badań zarówno śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i śmiertelność całkowita u chorych z HF jest wprost proporcjonalna do HR.

Kluczowe dane definiujące $HR \geq 70$ uderzeń/min jako powiązany z gorszym rokowaniem uzyskano w badaniu BEAUTIFUL, które dotyczyło standardowo leczonej populacji z niedokrwinną dysfunkcją lewej komory serca. Co niezwykle ważne – zwolnienie HR pozwala na obniżenie śmiertelności w tej grupie pacjentów. Stało się to podstawą zastosowania leków, dzięki którym HR jest stosunkowo łatwo modyfikowalnym parametrem wpływającym na rokowanie w HF.

Wyniki licznych badań klinicznych potwierdziły wysoką skuteczność terapeutyczną zwalniania HR w HF – początkowo uzyskiwanego wyłącznie dzięki lekom β -adrenolitycznym. Zmiana HR nie jest jedynym skutkiem działania β -adrenolityków – poza działaniem chronotropowo ujemnym efekt blokowania aktywacji układu adrenergicznego powoduje m.in. redukcję groźnych zaburzeń rytmu serca, zmniejsza niedokrwienie i pozawałowe uszkodzenie mięśnia sercowego oraz przeciwdziała remodelingowi lewej komory. Osiągnięty podczas leczenia HR jest ponadto dobrym wskaźnikiem jego skuteczności – metaanaliza McAlistera i wsp. oparta na danych z 23 badań dotyczących skurczowej HF wykazała, że z korzyściami klinicznymi koreluje stopień zwolnienia HR, a nie dawka β -adrenolityku. Przy redukcji śmiertelności w całej grupie o średnio 24% wykazano, że zwolnienie HR o 5 uderzeń/min (ale nie osiągnięcie określonej dawki leku) zmniejsza śmiertelność o 18% ($p = 0,006$) [10].

Te silne dowody na zmniejszanie śmiertelności u chorych z HF w II–IV klasie NYHA i obniżenie ryzyka innych kluczowych powikłań powodują, że β -adrenolityki należą od lat do pierwszej linii leczenia skurczowej HF i są rekomendowane łącznie z inhibitorami konwertazy angiotensyny u wszystkich pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory (*left ventricular ejection fraction* – LVEF) $< 40\%$ w celu redukcji częstości hospitalizacji z powodu HF i ryzyka przedwczesnego zgonu. Co istotne, zalecenia nie uznają efektu klasy i dotyczą leków przebadanych w prospektywnych próbach klinicznych: metoprololu o przedłużonym uwalnianiu, bisoprololu, karwedilolu i – mimo braku pełnych dowodów na zmniejszenie śmiertelności ogólnej – nebiwololu.

Powszechne stosowanie β -adrenolityków wiąże się jednak z ryzykiem działań niepożądanych, nierzadkich u chorych z HF. Stanowią one główną przyczy-

nę niedostatecznego dawkowania lub niewłączenia tej grupy leków mimo oczywistych korzyści. Do najczęstszych należą hipotonia, nasilenie chromania przestankowego lub objawów bronchospastycznych. W pewnym odsetku przypadków stosowanie β -adrenolityków nawet w prawidłowo dobranej dawce powoduje pogorszenie parametrów układu oddechowego. Choć w mięśniach gładkich drzewa oskrzelowego dominują receptory β -2, to ocenia się, że odsetek receptorów β -1 sięga 20% i dlatego także stosowanie preparatów działających selektywnie na receptory β -1 może wywołać zaostrzenie przebiegu astmy oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Prowadzi to do potwierdzonej luki terapeutycznej – zaledwie 22% polskich pacjentów z HF przyjmuje optymalną dawkę β -adrenolityku, a 23% nie otrzymuje go w ogóle [11]. Również dane z rejestru DATA HELP wskazują, że mediana HR polskich pacjentów z HF przekracza 70 uderzeń/min [12, 13]. Niewątpliwie najbardziej newralgicznym okresem po wypisaniu pacjenta ze szpitala jest pierwszych kilka tygodni, kiedy to ryzyko zgonu i ponownej hospitalizacji z powodu HF jest największe [14]. Badania pokazują, że w obu przypadkach ryzyko było najwyższe w ciągu miesiąca od wypisu do domu, a następnie stopniowo spadało, w szczególności w odniesieniu do zgonów spowodowanych postępowaniem HF i nagłych zgonów sercowych. Omawiane ryzyko zgonu jest tym wyższe, im dłużej pacjent był hospitalizowany (co zapewne wiąże się z bardziej zaawansowaną HF) i im więcej hospitalizacji doświadczył w przeszłości. Niestety, znaczna część pacjentów wypisywanych ze szpitala po zaostrzeniu HF ma wciąż podwyższoną częstość HR [15]. W grupie ocenianej w rejestrze OPTIMIZE-HF jedynie 73% osób wypisywanych ze szpitala było leczonych β -adrenolitykiem. U chorych, u których nie zastosowano β -adrenolityku, mediana HR wynosiła 80 uderzeń/min (IQR 70–89 uderzeń/min), w porównaniu z HR 78 uderzeń/min (IQR 69–88 uderzeń/min) u pacjentów przyjmujących $< 25\%$ dawki docelowej, HR 75 uderzeń/min (IQR 66–85 uderzeń/min) u pacjentów przyjmujących 25–49% dawki docelowej, HR 74 uderzeń/min (IQR 66–82 uderzeń/min) u pacjentów przyjmujących 55–99% dawki docelowej oraz HR 72 uderzeń/min (IQR 65–80 uderzeń/min) u pacjentów, u których udało się osiągnąć 100% docelowej dawki β -adrenolityku. Dane z przywołanego rejestru pokazują, że 71% pacjentów wypisywanych jest ze szpitala z HR ≥ 70 uderzeń/min, w tym 63% stanowią osoby wypisane w trakcie przyjmowania $\geq 50\%$ dawki docelowej

β -adrenolityku. Niestety dalsza optymalizacja dawki leków β -adrenolitycznych w warunkach ambulatoryjnych nie jest realizowana, co potwierdzono również w rejestrze OPTIMIZE-HF. Zgodnie z danymi z cytowanego rejestru po 60 i 90 dniach od wypisu aż 70–75% pacjentów (w zależności od rodzaju przyjmowanego β -adrenolityku) zażywało identyczną dawkę leku z zaordynowaną przy wypisie ze szpitala, a u 9–13% chorych dawkę zredukowano. Jedynie w ok. 15% przypadków podjęto próbę zwiększenia dawki i dalszej optymalizacji leczenia β -adrenolitycznego. Po 60 i 90 dniach od wypisu tylko odpowiednio 17,5% oraz 7,9% pacjentów było leczonych docelową dawką β -adrenolityku [16]. Dlatego pacjenci w momencie wypisu ze szpitala, zwłaszcza jeśli byli hospitalizowani z powodu HF, powinni otrzymać optymalne leczenie modyfikujące dalszy przebieg choroby i mieć odpowiednio zredukowany HR. Każda ponowna hospitalizacja może świadczyć o nieskuteczności dotychczasowego schematu lub strategii leczenia i powtarzanie go bez zmian (obejmujących również adekwatną modyfikację HR) nie gwarantuje uniknięcia ponownej hospitalizacji.

Należy w tym miejscu wspomnieć również o rejestrze QUALIFY, który jest międzynarodowym, prospektywnym, obserwacyjnym badaniem dotyczącym 7092 pacjentów z HF, którzy w okresie 1–15 miesięcy poprzedzających włączenie do badania byli hospitalizowani z powodu HF. W badaniu analizowano, ilu chorych po wypisaniu ze szpitala przestrzega wytycznych dotyczących stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny, β -adrenolityków, sartanów, antagonistów aldosteronu i iwabradyny. Wyniki pokazały, że 67% pacjentów przestrzega zaleceń w stopniu dobrym, 25% w umiarkowanym, a 8% chorych w stopniu złym. Z danych polskich pacjentów rejestru QUALIFY wynika, że w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny jedynie 27% pacjentów ambulatoryjnych osiągało dawkę docelową, w przypadku sartanów – 4%, w przypadku β -adrenolityków – 17,7%, a w przypadku antagonistów aldosteronu – 66% [17]. W porównaniu z danymi światowymi polscy pacjenci rejestru QUALIFY częściej są leczeni rekomendowanymi w wytycznych standardowymi grupami leków (inhibitory konwertazy angiotensyny lub sartany, β -adrenolityki i antagoniści aldosteronu) z wyjątkiem iwabradyny (33% wyniki *baseline* na świecie vs 13,9% w Polsce) [17]. Na świecie już co 3. pacjent jest leczony iwabradyną, natomiast w Polsce stosuje się ją u co 7. ambulatoryjnego pacjenta z HF, choć aż u 25% polskiej

populacji rejestru QUALIFY rejestrowano rytm zatokowy o częstości ≥ 75 uderzeń/min [17]. Ponadto jedynie 39,2% chorych z rytmem zatokowym osiągało spoczynkowy HR < 70 uderzeń/min.

Dane te pokazują, że w Polsce nie wykorzystujemy możliwości optymalizacji terapii pacjentów z HF w kontekście zwolnienia HR. Dowodzą także, że stosowanie w codziennej praktyce wszystkich rekomendowanych terapii, w tym iwabradyny, jest jedyną drogą do dalszej poprawy rokowania w tej trudnej grupie pacjentów. Warto również podkreślić, że dawkowanie iwabradyny nie jest skomplikowane, wymaga analizy rytmu w elektrokardiogramie i kontroli częstości rytmu w celu ustalenia dawkowania, co powinno pozostawać w gestii lekarza POZ czy kardiologa ambulatoryjnego.

Iwabradyna – charakterystyka leku

Działanie

Iwabradyna należy do nowej klasy leków wybiórczo zwalniających HR. Mechanizm jej działania polega na selektywnym i specyficznym hamowaniu prądu jonowego I_f w komórkach węzła zatokowego [18]. Wchodzi one w skład grupy komórek rozrusznikowych, mających zdolność do spontanicznego wytwarzania potencjałów czynnościowych. W mechanizmie automatyzmu komórek rozrusznikowych biorą udział cztery typy kanałów błonowych i płynące przez nie prądy jonowe, w tym prąd rozrusznikowy I_f płynący przez kanał f. Kanał f należy do rodziny kanałów jonowych HCN (*hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel*), których obecność stwierdzono jedynie w sercu, w niektórych okolicach mózgu i w siatkówce oka, a fakt, że wystąpienie prądu I_f jest inicjowane przez hiperpolaryzację, czyni go na tyle nietypowym, że w momencie wykrycia w 1979 r. nazwano go *funny* (zabawny, dziwny). Do tego momentu uważano, że kanały jonowe w komórkach sercowych są aktywowane jedynie w wyniku depolaryzacji błony komórkowej [19].

Kanały f podlegają także bezpośredniej aktywacji przez cząsteczki cyklicznego adenozylo-3'-5'-monofosforanu (cAMP), które znajdują się wewnątrz komórek. Stymulacja receptorów β -adrenergicznych prowadzi do aktywacji cyklazy adenylanowej, która powoduje zwiększenie stężenia cAMP, co prowadzi do aktywacji prądu I_f , skrócenia czasu rozkurczowej depolaryzacji, skrócenia fazy rozkurczu oraz przyspieszenia częstości rytmu serca [4, 20, 21].

W wyniku blokowania kanału f następuje więc zwolnienie spoczynkowej depolaryzacji węzła zatokowe-

go w okresie rozkurczu, a w efekcie zwolnienie HR. Iwabradyna działa wyłącznie na węzeł zatokowy i nie wpływa na czas przewodnictwa w przedsionkach, w węzle przedsionkowo-komorowym lub w komorach serca ani na kurczliwość mięśnia sercowego (poza działaniem wynikającym ze zwolnienia HR) lub repolaryzację komory. Uważa się, że ma nieznaczny i klinicznie nieistotny wpływ na ciśnienie krwi i opór naczyniowy [22, 23]. W badaniach przedklinicznych nie obserwowano istotnego wpływu iwabradyny na czas trwania skorygowanego odstępu QT ani PR [24], jednak u ludzi w niektórych przypadkach stosowanie iwabradyny i związane z tym zwolnienie HR może nasilić wydłużenie odstępu QT. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność lub unikać stosowania iwabradyny u pacjentów z zespołem długiego odstępu QT lub przyjmujących leki wydłużające odstępek QT [23].

Selektywne działanie iwabradyny na węzeł zatokowy jest unikatową cechą wśród leków stosowanych w celu zwolnienia HR. Pozostałe substancje, w tym β -adrenolityki, niedihydropirydynowe pochodne antagonistów wapnia (werapamil i diltiazem), amiodaron czy digoksyna, wywołują jednocześnie efekt hipotensyjny, zmniejszają kurczliwość mięśnia sercowego i mogą działać proarytmicznie, co w przypadku pacjentów z HF stanowi istotne ograniczenie ich stosowania [13].

W zalecanych dawkach iwabradyna zwalnia HR w spoczynku, a także w trakcie wysiłku o ok. 10 uderzeń/min. Jej siła blokowania If zwiększa się wraz z HR, tak więc im większa jest częstość HR przed włączeniem leczenia, tym większy efekt terapeutyczny [18].

Iwabradyna zwiększa objętość wyrzutową serca, co przy jednoczesnym zwolnieniu jego czynności powoduje, że pojemność minutowa serca pozostaje niezmienną. Jest to cecha odróżniająca iwabradynę od β -adrenolityków, które poprzez zmniejszenie kurczliwości serca prowadzą do zmniejszenia jego pojemności wyrzutowej oraz minutowej [25, 26]. Chociaż kanały f obecne są także w niższych piętrach mięśnia sercowego, w warunkach fizjologicznych pozostają nieaktywne, dlatego iwabradyna zmniejsza HR tylko u pacjentów z rytmem zatokowym [25].

Warto podkreślić, że iwabradyna wykazuje zdolność wiązania z kanałem f tylko wtedy, kiedy jest on otwarty. Dlatego też skuteczniej łączy się ze swoim miejscem wiązania wówczas, gdy szybko zachodzą po sobie cykle zamykania i otwierania kanału f, czyli – jak wspomniano wyżej – gdy HR jest większa.

Z drugiej strony dzięki tej właściwości lek działa tym słabiej, im jest ona wolniejsza i w efekcie zmniejsza się ryzyko ciężkiej bradykardii [27].

Farmakokinetyka i farmakodynamika

Po podaniu doustnym iwabradyna szybko i prawie całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego, T_{max} po podaniu na czczo wynosi 1 godzinę. Dostępność biologiczna, ze względu na efekt pierwszego przejścia w jelitach i wątrobie, wynosi ok. 40%. Pokarm opóźnia wchłanianie leku o blisko 1 godzinę i zwiększa ekspozycję na niego w osoczu o 20–30%. Iwabradyna w ok. 70% wiąże się z białkami osocza. W znacznym odsetku jest metabolizowana w wątrobie i w jelitach w procesie oksydacji wyłącznie przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P-450. Głównym czynnym metabolitem jest pochodna N-demetylowa. Ekspozycja na tę substancję odpowiada ok. 40% ekspozycji na substancję macierzystą. Metabolizm tego czynnego metabolitu również zachodzi z udziałem izoenzymu CYP3A4. Iwabradyna charakteryzuje się małym powinowactwem do CYP3A4, nie wykazuje klinicznie istotnego działania pobudzającego lub hamującego ten izoenzym, dlatego uważa się za mało prawdopodobne, aby wpływała na metabolizm innych jego substratów lub stężenia tych substancji w osoczu. Substancje o silnym działaniu hamującym lub pobudzającym CYP3A4 mogą mieć duży wpływ na stężenia iwabradyny w osoczu. $T_{1/2}$ w fazie eliminacji wynosi 2 godziny, a efektywny $t_{1/2}$ – 11 godzin. Metabolity są wydalane w podobnym stopniu z kałem i moczem, ok. 4% dawki wydalana się z moczem w postaci niezmiennionej. Podeszły wiek oraz zaburzenia funkcji nerek nie wpływają na farmakokinetykę leku. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stężenia iwabradyny i jej głównego metabolitu są o ok. 20% większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Lek jest przeciwwskazany w ciąży i w okresie karmienia piersią, a kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w trakcie terapii [23]. Możliwe jest też dożylnie podanie iwabradyny, jednak obecnie nie istnieje parenteralna postać tego leku [28].

Wskazania do stosowania

Od 2005 r. iwabradyna znajduje zastosowanie w leczeniu objawowej przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u osób z chorobą niedokrwienną serca i z prawidłowym rytmem zatokowym. Zaleca się ją

u pacjentów z nietolerancją lub z przeciwwskazaniami do stosowania β -adrenolityków.

Od 2009 r., po badaniu ASSOCIATE, dopuszczono ją do stosowania w skojarzeniu z β -adrenolitykami u osób, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli za pomocą optymalnej dawki β -adrenolityku i z HR ≥ 70 uderzeń/min.

W lutym 2012 r., po ogłoszeniu wyników badania SHIFT, pojawiło się kolejne wskazanie do stosowania iwabradyny – przewlekła HF w II–IV klasie NYHA z zaburzeniami czynności skurczowej u pacjentów z rytmem zatokowym z HR ≥ 75 uderzeń/min, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z β -adrenolitykiem, lub gdy leczenie β -adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane [23].

Działania niepożądane

Iwabradyna jest uważana za lek relatywnie bezpieczny, wywołuje działania niepożądane u niewielkiego odsetka pacjentów, a jeżeli się one pojawiają, to zwykle są niegroźne. Najczęściej występują zaburzenia widzenia (mogą dotyczyć ok. 14,5% leczonych pacjentów), opisywane jako przemijające wrażenia widzenia silnego światła w części pola widzenia (zazwyczaj wywołane przez nagłe zmiany natężenia światła, na ogół występują w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia). Nieco rzadziej (1–10% pacjentów) pojawiają się: niewyraźne widzenie, bradykardia (szczególnie w ciągu pierwszych 2–3 miesięcy, w tym u 0,5% pacjentów ciężka bradykardia < 40 uderzeń/min), blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, dodatkowe skurcze komorowe, bóle głowy (głównie w 1. miesiącu leczenia), zawroty głowy (prawdopodobnie związane z bradykardią), niekontrolowane ciśnienie tętnicze i migotanie przedsionków. Dzięki zdolności wiązania się iwabradyny z kanałem f tylko wtedy, kiedy jest on otwarty – czyli w efekcie słabszemu działaniu przy wolniejszym HR, o czym pisano wyżej – HR nie może ulec zwolnieniu bardziej niż o 18–20% wartości wyjściowej [27, 29]. Dodatkową ochroną jest fakt, że podczas stosowania iwabradyny w wyższych dawkach, np. 20 mg dwa razy na dobę, zmniejszenie HR nie jest proporcjonalne do stężenia iwabradyny w osoczu i obserwuje się tendencję do wystąpienia *plateau* [23].

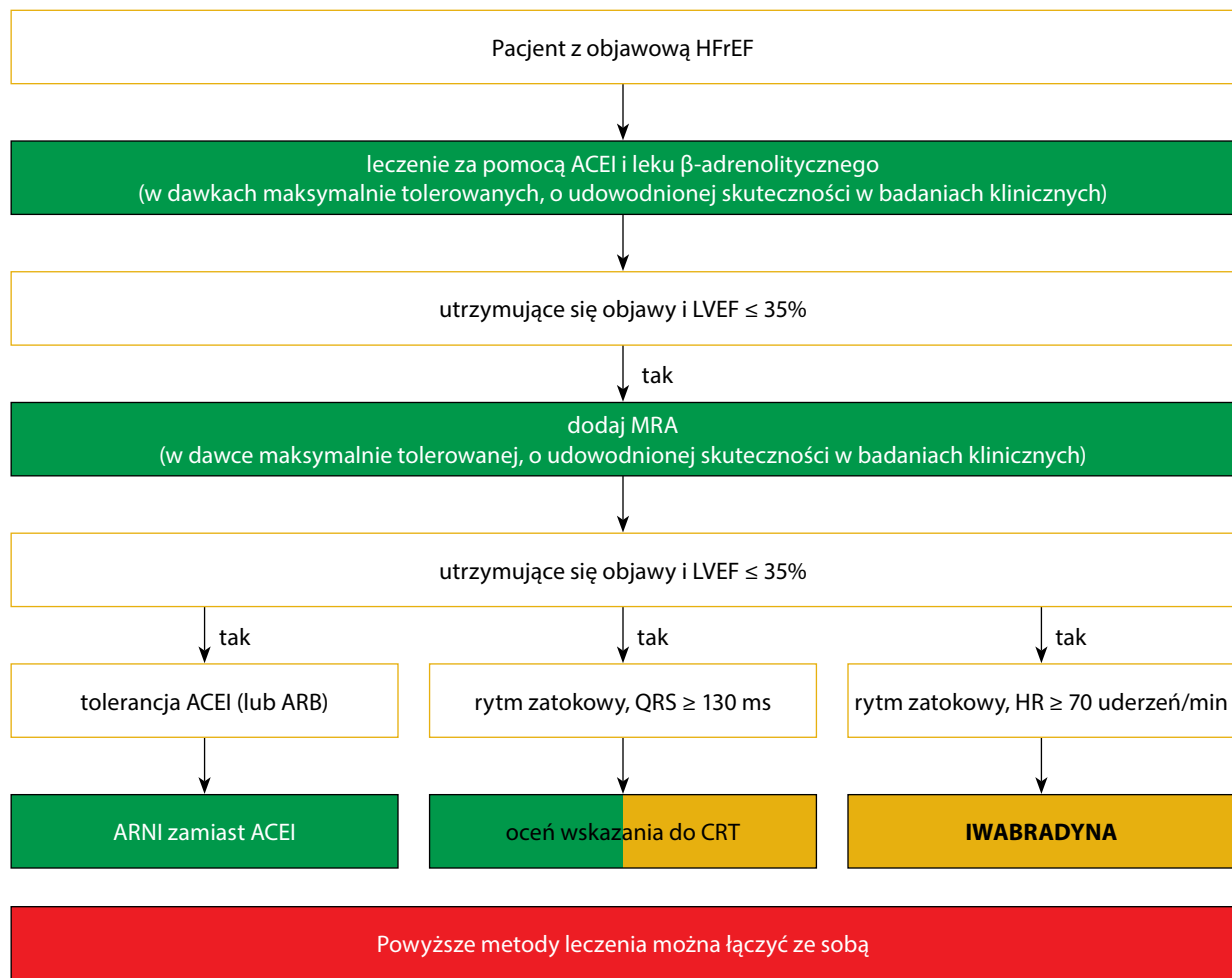
Interakcje

Iwabradyna jest metabolizowana wyłącznie przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P-450 i jest bardzo słabym inhibitorem tego izoenzymu, nie wpływa

więc na metabolizm innych substratów CYP3A4 i ich stężenia w osoczu. Należy jednak pamiętać, że inhibitory CYP3A4 zwiększają stężenie iwabradyny w osoczu, natomiast substancje o działaniu pobudzającym ten izoenzym zmniejszają jej stężenie. Zwiększone stężenia iwabradyny w osoczu mogą powodować ryzyko nasilonej bradykardii, dlatego przeciwwskazane jest równoległe stosowanie iwabradyny z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak: azolowe pochodne przeciwgrzybicze (flukonazol, itraconazol, ketokonazol), antybiotyki makrolidowe (erytromycyna, jozamicyna, klarytromycyna, telitromycyna), inhibitory proteazy HIV (nelfinawir, rytonawir) i nefazodon. Silne inhibitory CYP3A4, ketokonazol (200 mg na dobę) oraz jozamicyna (1 g dwa razy na dobę), zwiększają 7–8-krotnie średnią ekspozycję na iwabradynę w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania iwabradyny z lekami wydłużającymi odstęp QT, np. chinidyną, dizopiramidem, beprydylem, sotalolem, ibutyliDEM, amiodaronem, pimozydem, zyprazydonem, sertyndolem, meflochiną, halofantryną, pentamidyną, cisaprydem, erytromycyną *i.v.* Jeśli takie skojarzenie jest konieczne, należy ściśle monitorować HR. Podawanie iwabradyny w skojarzeniu z diltiazemem lub werapamilem powodowało zwiększenie jej stężenia w osoczu oraz dodatkowe zmniejszenie HR o 5 uderzeń/min, dlatego jednoczesne stosowanie tych leków z iwabradyną jest przeciwwskazane. Picie soku grejpfrutowego w trakcie leczenia zwiększa 2-krotnie siłę działania iwabradyny, dlatego należy ograniczyć jego spożycie podczas leczenia. Leki pobudzające CYP3A4, w tym ryfampicyna, barbiturany, fenytoina oraz preparaty dziurawca zwyczajnego, mogą zmniejszać stężenie iwabradyny w osoczu i tym samym osłabiać jej działanie [23].

Miejsce i dawkowanie iwabradyny w przewlekłej niewydolności serca

Od 2012 r. mamy do dyspozycji nowy lek o unikatowym działaniu, dzięki któremu, jak wykazały wyniki badania SHIFT, możliwe jest aż 26-procentowe zmniejszenie ryzyka hospitalizacji pacjentów z HF oraz 26-procentowe zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu niewydolności serca jako pompy [30, 31]. Leczenie iwabradyną należy rozpocząć u osób ze stabilną HF, u których pomimo zastosowania standardowego leczenia (tj. inhibitora konwertazy angiotensyny lub w przypadku jego nietolerancji sartanu, β -adrenolityku oraz antagonisty receptora mineralokortykoidowego) utrzymują się objawy



■ klasa I ■ klasa IIa

ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca, MRA – antagonista aldosteronu, ARB – sartan, QRS – szerokość zespołu QRS w zapisie elektrokardiograficznym, HR – częstość akcji serca, ARNI – antagonist receptoru dla angiotensyny i inhibitor neprylizyny, CRT – elektryczna terapia resynchronizująca

Rycina 1. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 r. – fragment algorytmu terapii pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF), zmodyfikowano na podstawie [32]

w II–IV klasie NYHA, z LVEF $\leq 35\%$, z rytmem zatokowym i HR ≥ 70 uderzeń/min (ryc. 1) [32]. Podawanie iwabradyny w wyżej wymienionej grupie można rozważyć także u pacjentów nietolerujących β -adrenolityków [32].

Stosując algorytm przedstawiony na rycinie 1, warto sugerować się następującymi praktycznymi wskazówkami:

- pierwszeństwo stosowania elektrycznej terapii resynchronizującej powinno dotyczyć pacjentów z blokiem lewej odnogi pęczka Hisa i szerokością zespołów QRS > 150 ms (ta grupa najbardziej korzysta z tej formy terapii),
- pierwszeństwo stosowania iwabradyny powinno dotyczyć pacjentów z rytmem zatokowym i HR ≥ 75 uderzeń/min pomimo stosowania optymalnej dawki β -adrenolityku lub przy jego nietolerancji albo przeciwwskazaniach do jego stosowania,
- pierwszeństwo stosowania antagonistów receptora dla angiotensyny i inhibitorów neprylizyny zamiast dotychczasowych inhibitorów konwertazy angiotensyny powinno dotyczyć pacjentów mających nadal objawy, LVEF $\leq 35\%$ oraz podwyższone stężenia peptydów natriuretycznych (BNP ≥ 150 pg/ml lub NT-pro-BNP ≥ 600 pg/ml).

Warto jednak pamiętać, że wszystkie trzy sposoby postępowania można ze sobą dowolnie łączyć. W tym miejscu należy zwrócić uwagę na różnicę pomiędzy wytycznymi a zarejestrowanym wskazaniem do stosowania iwabradyny. Otóż w rejestracji Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency* – EMA), a tym samym w charakterystyce produktu leczniczego, wskazaniem do włączenia iwabradyny jest HR ≥ 75 uderzeń/min, natomiast według wytycznych ESC ta wartość jest niższa i wynosi ≥ 70 uderzeń/min. Wyniki subanalizy

badania SHIFT wykazały istotną korzyść z dołączenia iwabradyny w podgrupie chorych ze spoczynkową HR ≥ 75 uderzeń/min – stąd ta rozbieżność. Należy jednak oczekiwać ujednoczenia wskazań [23, 32].

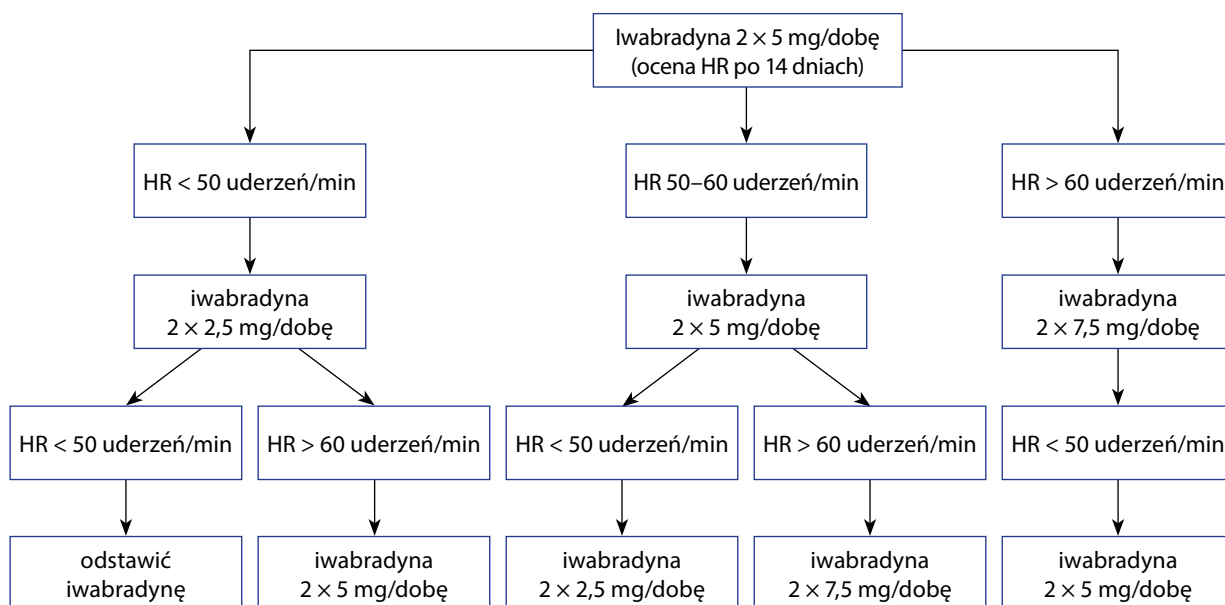
Leczenie iwabradyną (ryc. 2) zaczyna się zwykle od dawki 5 mg dwa razy na dobę, po 2 tygodniach dawkę można zwiększyć do 7,5 mg dwa razy na dobę, jeśli HR w spoczynku wynosi stale > 60 uderzeń/min, lub zmniejszyć do 2,5 mg dwa razy na dobę (1/2 tabl. po 5 mg dwa razy na dobę) w przypadku wystąpienia subiektywnych objawów bradykardii lub długotrwałego zmniejszenia HR < 50 uderzeń/min. Gdy HR wynosi 50–60 uderzeń/min, należy utrzymać dawkę 5 mg dwa razy na dobę. Jeśli podczas leczenia HR w spoczynku zmniejszy się trwale do < 50 uderzeń/min lub jeśli pojawią się objawy związane z bradykardią, to u pacjentów otrzymujących dawkę 7,5 mg dwa razy na dobę lub 5 mg dwa razy na dobę należy ją zmniejszyć. Jeśli HR w spoczynku zwiększy się trwale do > 60 uderzeń/min, to u pacjentów otrzymujących 2,5 mg dwa razy na dobę lub 5 mg dwa razy na dobę dawkę można zwiększyć. Leczenie należy przerwać, jeśli HR pozostaje < 50 uderzeń/min lub utrzymują się objawy bradykardii. U osób w podeszłym wieku należy rozważyć zastosowanie dawki początkowej 2,5 mg dwa razy na dobę. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u osób z klirensiem kreatyniny > 15 ml/min. U osób z klirensiem kreatyniny < 15 ml/min należy zachować szczególną ostrożność, gdyż brakuje

danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania iwabradyny w tej grupie. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u osób z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby, przy zaburzeniach umiarkowanych należy natomiast zachować ostrożność [23]. Szczegółnie zainteresowanie budzi możliwość stosowania iwabradyny u chorych, u których powinno się unikać podawania β -adrenolityków (w przypadku bloku przewodnictwa przedsionkowo-komorowego I stopnia, choroby naczyń obwodowych, astmy oskrzelowej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc). W przeciwieństwie do β -adrenolityków iwabradynę można również stosować w naczynioskurczowych postaciach dławicy, ponieważ nie zaburza ona równowagi naczynioruchowej naczyń wieńcowych. Iwabradyna wydaje się również ważną opcją terapeutyczną u osób przyjmujących agonistów receptorów β -adrenergicznych z następczą tachykardią, u mężczyzn w średnim wieku, u których szczególnie dotkliwe są potencjalne zaburzenia funkcji seksualnych po zastosowaniu β -adrenolityków, oraz u starszych pacjentów z wydłużeniem odstępu PR.

Badania z iwabradyną

Badanie BEAUTIFUL

W latach 2008–2009 opublikowano wyniki badania BEAUTIFUL, które miało ocenić wpływ iwabradyny dodanej do standardowego leczenia choroby niedokrwiennej serca na śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych. Było to



Uwaga: Leczenie należy przerwać, jeżeli po zmniejszeniu dawki do 2 x 2,5 mg/dobę utrzymuje się HR < 50 uderzeń/min lub jeśli utrzymują się objawy bradykardii, takie jak zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub niedociśnienie.

HR – częstość akcji serca

Rycina 2. Schemat dawkowania iwabradyny u pacjentów z niewydolnością serca [25]

pierwsze tak duże badanie z iwabradyną, obejmujące ponad 10 tys. pacjentów z udokumentowaną stabilną chorobą wieńcową, dysfunkcją skurczową lewej komory (LVEF < 40% i wymiarem końcoworozkurczowym lewej komory w osi krótkiej > 56 mm) i rytmem zatokowym w spoczynku > 60 uderzeń/min. Pierwotny złożony punkt końcowy obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i leczenie szpitalne z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego oraz nowej lub zaostrzonej HF. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały dodatkowo śmiertelność ogólną, śmiertelność z powodu choroby niedokrwiennej serca i HF oraz hospitalizacje z powodu choroby niedokrwiennej serca, HF lub konieczności rewaskularyzacji. Badanie nie wykazało różnicy w częstości występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego w grupie otrzymującej iwabradynę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Natomiast u pacjentów z HR \geq 70 uderzeń/min iwabradyna istotnie zmniejszała ryzyko zawału mięśnia sercowego – o 36% ($p < 0,001$) oraz ryzyko rewaskularyzacji wieńcowej – o 30% ($p = 0,016$) [33].

Analiza pacjentów leczonych standardowo (grupa kontrolna) wykazała, że HR \geq 70 uderzeń/min znacznie zwiększa ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego – o 34% ($p = 0,0041$), hospitalizacji z powodu HF – o 53% ($p < 0,001$), hospitalizacji z powodu zawału serca – o 46% ($p = 0,0066$) i rewaskularyzacji wieńcowej – o 38% ($p = 0,037$). Przyspieszenie spoczynkowej HR o każde 5 uderzeń/min zwiększało ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego o 8% ($p = 0,0005$), hospitalizacji z powodu HF o 16% ($p < 0,001$), hospitalizacji z powodu zawału serca o 7% ($p = 0,052$) i rewaskularyzacji wieńcowej o 8% ($p = 0,034$). Wyniki te sugerują, że ryzyko zgonu oraz wystąpienia punktu końcowego związanego z HF wzrasta w sposób ciągły przy HR > 70 uderzeń/min, podczas gdy taki związek w przypadku wieńcowych punktów końcowych jest mniej wyraźny [34].

Badanie ASSOCIATE

W badaniu ASSOCIATE wykazano, że w połączeniu z atenolem iwabradyna wykazuje dodatkowe działanie przeciwdławicowe i powoduje poprawę parametrów testu wysiłkowego na bieżni, bez wpływu na tolerancję i bezpieczeństwo leczenia. W badaniu wzięło udział 889 chorych z przewlekłą stabilną chorobą wieńcową otrzymujących atenolol w dawce 50 mg/dobę, randomizowanych do grupy leczonej iwabradyną w dawce 5 mg, a następnie 7,5 mg dwa razy na dobę lub placebo.

Uczestników próby trzykrotnie poddano testom wysiłkowym: wyjściowo oraz po 2 i 4 miesiącach terapii. Po 4 miesiącach w grupie iwabradyny odnotowano m.in. istotne wydłużenie całkowitego czasu trwania wysiłku (o $24,3 \pm 65,3$ s w grupie iwabradyny w porównaniu z $7,7 \pm 63,8$ s w grupie placebo; $p < 0,001$), czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm (o $45,7 \pm 93$ s w grupie iwabradyny w porównaniu z $15,4 \pm 86,6$ s w grupie placebo; $p < 0,001$) oraz czasu do wystąpienia dolegliwości dławicowych (odpowiednio $49,1 \pm 83,3$ s oraz $22,7 \pm 79,1$ s; $p < 0,001$) [35]. Rezultaty badania ASSOCIATE wraz z wynikami badania BEAUTIFUL stanowiły zielone światło dla jednoczesnego stosowania β -adrenolityków z iwabradyną.

Badanie SHIFT

Wiadomo, że wysoka częstość HR wiąże się z gorszym rokowaniem w wielu chorobach sercowo-naczyniowych, m.in. w HF, i nie obniża się u wielu pacjentów pomimo stosowania β -adrenolityków. Autorzy badania SHIFT zadali sobie pytanie, czy dodanie iwabradyny do standardowego leczenia HF może wpłynąć na zmniejszenie liczby hospitalizacji [31].

Odpowiedź na to pytanie od 2010 r. znają już wszyscy kardiolodzy. Po 23 miesiącach obserwacji stwierdzono istotną (o 18%) redukcję częstości występowania głównego punktu końcowego, na który składały się zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacja z powodu dekomensacji HF. Korzyści obserwowano prawie we wszystkich prospektywnie zdefiniowanych podgrupach pacjentów. Jak wynika z analizy poszczególnych składowych głównego punktu końcowego, iwabradyna zmniejsza o 9% ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego (różnica nieistotna statystycznie) oraz aż o 26% ryzyko hospitalizacji z powodu dekomensacji HF ($p < 0,0001$) [31].

Ciekawa jest obserwacja płynąca z subanalizy echokardiograficznej badania SHIFT, w której okazało się, że iwabradyna wpływa na remodeling i funkcję mięśnia lewej komory. W grupie pacjentów leczonych iwabradyną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo obserwowano zmniejszenie indeksu objętości końcowoskurczowej lewej komory (LVESVI) o $7 \pm 16,3$ ml/m² vs $0,9 \pm 17,1$ ml/m² ($p < 0,001$), zmniejszenie indeksu objętości końcoworozkurczowej lewej komory (LVEDVI) o $7,9 \pm 18,9$ ml/m² vs $1,8 \pm 19$ ml/m² ($p = 0,002$) oraz zwiększenie LVEF o $2,4 \pm 7,7\%$ vs $0,1 \pm 8\%$ ($p < 0,001$) [36]. Na początku niniejszego stanowiska podkreślono znaczenie starzenia się populacji oraz prognoz

dotyczących rosnącej liczby pacjentów z HF. Biorąc pod uwagę, że hospitalizacja jest jednym z najsilniejszych niezależnych czynników złego rokowania w HF, pogarsza jakość życia, a z ekonomicznego punktu widzenia stanowi najważniejszą część kosztów związanych z leczeniem HF, fakt redukcji ryzyka hospitalizacji o ponad 25% w wyniku stosowania iwabradyny w badaniu SHIFT, a tym samym w praktyce klinicznej, nabiera szczególnego znaczenia.

Badanie SIGNIFY

Badanie, którego wyniki ogłoszono we wrześniu 2014 r., miało odpowiedzieć na pytanie, czy redukcja HR za pomocą iwabradyny przełoży się na zmniejszoną zachorowalność i śmiertelność pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, z zachowaną funkcją lewej komory i bez klinicznych cech HF.

W badaniu wzięło udział 19 102 pacjentów z ponad 1139 ośrodków. Włączono do niego chorych w wieku ≥ 55 lat, ze stabilną chorobą wieńcową, z LVEF $> 40\%$, z rytmem zatokowym o wyjściowej częstości ≥ 70 uderzeń/min, obciążonych co najmniej jednym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. Chorych losowo przydzielono do grupy leczonej iwabradyną (9550 osób) w dawce dostosowywanej tak, by osiągnąć spoczynkową HR 55–60 uderzeń/min, lecz nie większej niż 20 mg na dobę (dawka dwa razy 10 mg nie jest zarejestrowana do stosowania) oraz do grupy placebo [37].

Włączenie iwabradyny spowodowało zmniejszenie spoczynkowej HR o 10 uderzeń/min (9,7/min; 95% CI), jednak w okresie prawie 28 miesięcy obserwacji nie odnotowano różnic w częstości występowania złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub niezakończony zgonem zawał serca pomiędzy obiema grupami (6,8% dla iwabradyny vs 6,4% dla placebo; $p = 0,20$; hazard ratio = 1,08).

Wyniki badania SIGNIFY nie zmieniają roli iwabradyny w terapii HF, gdyż dotyczyły innej populacji pacjentów. Na pewno każą zachować ostrożność i zdrowy rozsądek w dążeniu do uzyskania optymalnej HR, której dolna granica wciąż pozostaje nieznaną, a jak wiadomo z doświadczenia, najlepszy jest zawsze złoty środek.

Badanie ETHIC-AHF

Niekorzystnym czynnikiem rokowniczym przy wypisywaniu ze szpitala chorego z HF jest wysoka częstość HR. U części chorych w takiej sytuacji już na etapie szpitalnym może być przydatne dołączenie iwabradyny do leczenia β -adrenolitykiem. Tego

typu strategia wydaje się korzystna u pacjentów z rytmem zatokowym i HR ≥ 70 uderzeń/min, hospitalizowanych po raz kolejny z powodu zaostrzenia HF. Ponowna hospitalizacja wskazuje, że dotychczasowa strategia leczenia okazała się nieskuteczna i bez modyfikacji nie daje możliwości uniknięcia ponownego pobytu w szpitalu.

Celem badania ETHIC-AHF była ocena wpływu wczesnego jednoczesnego podawania iwabradyny (5–7,5 mg dwa razy na dobę) z β -adrenolitykiem (bisoprololem lub karwedilolem) – grupa badana, w porównaniu z monoterapią β -adrenolitykiem w optymalnej dawce (bisoprolol 10 mg/dobę, karwedilol 50 mg/dobę) lub w maksymalnej dawce tolerowanej – grupa kontrolna, u pacjentów z HF z obniżoną LVEF. Autorzy przeanalizowali wyniki rocznej obserwacji, porównując te dwie strategie leczenia u chorych z rytmem zatokowym i HR > 70 uderzeń/min [38].

Do badania zakwalifikowano 71 chorych (33 w grupie badanej i 38 w grupie kontrolnej). Po 28 dniach częstość HR była niższa w grupie badanej (64,3 \pm 7,5 vs 70,3 \pm 9,3 uderzenia/min, $p = 0,01$), i różnica ta utrzymała się również po roku terapii (61,8 \pm 5,5 vs 68,4 \pm 9,3 uderzenia/min, $p = 0,01$). Dawki β -adrenolityków były podobne w obu grupach [38]. Frakcja wyrzutowa lewej komory po rocznej obserwacji była znacznie wyższa w grupie badanej (48,2 \pm 17% vs 41,8 \pm 10%, $p = 0,002$). Ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego było o 26% niższe w grupie iwabradyny, jednak w porównaniu z grupą kontrolną nie osiągnięto istotności statystycznej [38].

Badanie ETHIC-AHF było niewielką próbą kliniczną, ale udowodniło, że intensyfikacja leczenia ma szczególne znaczenie w okresie największej wrażliwości po hospitalizacji – w ciągu pierwszych 30 dni, a jednoczesne podawanie β -adrenolityku i iwabradyny chorym ustabilizowanym po dekomensacji powoduje istotne zwolnienie HR i poprawę LVEF, zarówno w obserwacji krótkoterminowej, jak i długotrwałej [38].

Podsumowanie

Profil pacjenta z HF istotnie się zmienił w ostatnich latach. Współcześni pacjenci mają nie tylko inną charakterystykę kliniczną, ale także inne potrzeby niż leczeni jeszcze kilka lat temu. Obecnie potrzebne są leki, które nie tylko obniżają ryzyko zgonu pacjentów z HF, lecz także wpływają korzystnie na ryzyko powtórnych hospitalizacji, normalizują parametry hemodynamiczne i poprawiają tolerancję wysiłku. Takim lekiem okazała się iwabradyna,

która istotnie zmniejsza HR i korzystnie wpływa na wszystkie wymienione wyżej parametry, stanowiąc jednocześnie najnowocześniejszą formę leczenia pacjentów z HF. Tylko dalsza optymalizacja farmakoterapii – zwłaszcza z zastosowaniem leków o dobrze udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie – może się przyczynić do poprawy długoletniego przeżycia w tej grupie.

Konflikt interesów

Grupa ekspertów dąży do zapewnienia niezależności i obiektywizmu we wszystkich swoich działaniach edukacyjnych. Celem działań grupy ekspertów, które doprowadziły do powstania niniejszego opracowania, nie jest promowanie, popieranie lub zalecanie w szczególny sposób produktu handlowego, którego opis znalazł się w artykule.

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Czech M, Opolski G, Zdrojewski T i wsp. The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care: POLKARD. *Kardiologia Polska* 2013; 71: 224-232.
- Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA i wsp. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127: 606-619.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD i wsp. 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.
- Wożakowska-Kapłon B, Mamcarz A, Filipiak KJ. Iwabradylna w terapii niewydolności serca – od teorii do praktyki. Medical Education, Warszawa 2014.
- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC i wsp. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1614-1619.
- Rywik TM, Koziarek J, Piotrowski W i wsp. Trends in heart failure mortality in Poland between 1980 and 2010. *Pol Arch Med Wewn* 2013; 123: 664-671.
- Gierczyński J, Gryglewicz J, Karczewicz E, Zalewska H. Niewydolność serca – analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Instytut Zarządzania w ochronie zdrowia 2013. http://niewydolnosc-serca.pl/ns_raport2013.pdf (dostęp 04.12.2018).
- OECD 2015 Avoidable hospital admissions in Health at a Glance 2015: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22177en/s22177en.pdf> (dostęp 06.12.2018).
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G i wsp. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 2006; 113: 1807-1816.
- McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA i wsp. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009; 150: 784-794.
- Rywik TM, Kołodziej P, Targoński R i wsp. Characteristics of the heart failure population in Poland: ZOPAN, a multicentre national programme. *Kardiologia Polska* 2011; 69: 24-31.
- Jankowska E, Ponikowski P. 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, Belgrad* 2012.
- Kasprzak JD, Stępińska J, Wożakowska-Kapłon B i wsp. Optymalna częstość rytmu serca – aktualny cel terapii kardiologicznej. Stanowisko grupy ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska* 2012; 70: 1081-1094.
- Solomon SD, Dobson J, Pocock S i wsp. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1482-1487.
- DeVore AD, Mi X, Mentz RJ i wsp. Discharge heart rate and β -blocker dose in patients hospitalized with heart failure: Findings from the OPTIMIZE-HF registry. *Am Heart J* 2016; 173: 172-178.
- Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM i wsp. Dosing of beta-blocker therapy before, during, and after hospitalization for heart failure (from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure). *Am J Cardiol* 2008; 102: 1524-1529.
- Opolski G, Ozierański K, Lelonek M i wsp. Adherence to the guidelines on the management of systolic heart failure in ambulatory care in Poland. Data from the international QUALIFY survey. *Pol Arch Med Wewn* 2017; 127: 657-665.
- DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs* 2004; 64: 1757-1765.
- Accili E, Proenza C, Baruscotti M i wsp. From funny current to HCN channel: 20 years of excitation. *News Physiol Sci* 2002; 17: 32-37.
- DiFrancesco D, Tortora P. Direct activation of cardiac pacemaker channels by intracellular cyclic AMP. *Nature* 1991; 351: 145-147.
- DiFrancesco D. Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Ann Rev Physiol* 1993; 55: 455-472.
- Bucchi A, Tognati A, Milanese R i wsp. Current-dependent block of rabbit sino-atrial node I(f) channels by ivabradine. *J Gen Physiol* 2002; 120: 1-15.
- Charakterystyka produktu leczniczego Ivohart 5 mg; 7,5 mg, tabletki powlekanie, zatw. 12.05.2018.
- Thollon C, Bidouard JP, Cambarrat C i wsp. Stereospecific in vitro and in vivo effects of the new sinus node inhibitor (+)-S 16257. *Eur J Pharmacol* 1997; 339: 43-51.
- 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.
- 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 Heart Circ Physiol* 2002; 282: H672-679.
- Berdeaux A. Preclinical results with I(f) current inhibition by ivabradine. *Drugs* 2007; 67 (supl. 2): 25-33.

28. De Ferrari GM, Mazzuero A, Agnesina L i wsp. 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.
29. Borer J, 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.
30. Swedberg K, Komajda M, Bohm M i wsp. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-885.
31. Swedberg K, Komajda M, Bohm M i wsp. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 75-81.
32. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD i wsp. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiologia* 2016; 74: 1037-1147.
33. Beautiful Study Group: Ferrari R, Ford I, Fox K i wsp. The BEAUTIFUL study: randomized trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction – baseline characteristics of the study population. *Cardiology* 2008; 110: 271-282.
34. Fox K, Ford I, Steg PG i wsp.; BEAUTIFUL Investigators. 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.
35. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T i wsp. Effects of ivabradine in patients with stable angina receiving β -blockers according to baseline heart rate: an analysis of the ASSOCIATE study. *Int J Cardiol* 2013; 168: 789-794.
36. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M i wsp. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J* 2011; 32: 2507-2515.
37. Fox K, Ford I, Steg PG i wsp. Ivabradine in Stable Coronary Artery Disease without Clinical Heart Failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 1091-1099.
38. Hidalgo FJ, Carrasco F, Castillo JC i wsp. Early Therapy with Beta Blockers Plus Ivabradine Versus Beta Blockers Alone in Patients Hospitalised with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (ETHIC-AHF Study): Results at One-Year Follow-Up. *Int J Clin Cardiol* 2017; 4: 093.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Barylski, FESC
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii
Medycznej, Centralny Szpital Weteranów
pl. Hallera 1
90-647 Łódź
tel./faks: +48 42 639 30 80
e-mail: mbarylski3@wp.pl