Současný pohled na ivabradin v léčbě kardiovaskulárních onemocnění

Jiří Slíva

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Souhrn

Kardiovaskulární onemocnění patří dlouhodobě k chorobám s nejvyšší prevalencí a současně jsou i dominantní příčinou úmrtí ve většině zemí Evropy. Nabídka účinné léčby těchto chorob je proto zcela klíčová. Tento text se zaměřuje na současné terapeutické využití ivabradinu ve schválených indikacích stabilní chronické anginy pectoris a chronického srdečního selhání, a to v kontextu dosud publikovaných relevantních klinických studií.

Klíčová slova: angina pectoris – bradiny – I_f kanál – ischemická choroba srdeční – ivabradin – srdeční selhání

A present view on ivabradine in the therapy of cardiovascular diseases

Summary

Cardiovascular illnesses belong to diseases with the highest prevalence. They are also the most predominant reason of death in the vast majority of European countries. Hence, the offer of effective treatment of these diseases is absolutely crucial. This text focuses on the current therapeutical use of ivabradine in its approved indications – chronic stable angina pectoris and chronic heart failure – in the context of so far published relevant clinical trials.

Key words: angina pectoris – bradines – heart failure – I_f current – ischemic heart disease – ivabradine

Úvod

Dlouhodobý výskyt vyšší srdeční frekvence je v kontextu závěrů dosud uskutečněných klinických studií považován z pohledu kardiovaskulárního rizika za významný negativní prognostický faktor. Tuto skutečnost nejlépe dokládá Framinghamská studie, v níž se mimo jiné tato závislost potvrdila jak u mladších, tak i starších osob – vyšší srdeční frekvence zde úzce korelovala s vyšší mortalitou [1]. Analogický závěr popisují autoři italské studie MATISS (Malattie Cardiovascolari Aterosclerotiche, Istituto Superiore di Sanità), a to s ohledem na kardiovaskulární mortalitu i mortalitu jiné etiologie [2]. V daném kontextu jsou zajímavé rovněž výsledky studie Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) prokazující, že rozdíl srdečních frekvencí mezi 1. a 5. kvintilem zvyšuje až 2,5násobně pravděpodobnost úmrtí, a to u obou sledovaných pohlaví [3]. K podobným závěrům dospěli rovněž autoři sledující tuto závislost u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. I zde byla vysoká klidová srdeční frekvence jasným korelátem výšky kumulativního přežití, a to opět ve vztahu k úmrtí z jakékoliv příčiny i úmrtí z kardiovaskulární (KV) příčiny [4]. Závislost mortality na srdeční frekvenci byla dále ukázána u pacientů po infarktu myokardu ve studii GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico) [5] či u pacientů se srdečním se-

lhaním ve studii CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) [6].

S odkazem na výše uvedené je dnes klidová srdeční frekvence nahlížena jako významný nezávislý rizikový faktor. Uvádí se, že každé zvýšení o 20 tepů/min je provázeno nárůstem rizika úmrtí z KV příčin přibližně o 40 %. Od efektivního snížení srdeční frekvence tak lze očekávat snížení rizika úmrtí u KV nemocných. Farmakoterapeutické nástroje s potenciálem snížení srdeční frekvence zahrnují dnes již spíše obsoletně nahlížené digitalisové alkaloidy, betablokátory, blokátory kalciových kanálů s bradykardizujícím účinkem (non-dihydropyridiny) a rovněž bradiny.

Ivabradin – jediný mezi bradiny

Dosud jedinou látkou ze skupiny bradinů uvedenou úspěšně do klinické praxe je ivabradin. Mechanismus jeho účinku spočívá v blokádě I_f kanálu v buňkách sinoatriálního uzlu, čímž významně zasahuje do procesu spontánní depolarizace. Za fyziologických okolností je tento kanál ovlivňován katecholaminy (pozitivně chronotropní účinek), resp. skrze n. vagus (negativně chronotropní účinek). Jedná se o vtokový Na^+/K^+ kanál směřující do buňky, který je aktivován při hyperpolarizaci a přímo modulován cyklickým adenosinmonofosfátem (cAMP). Jelikož ivabradin daný kanál blokuje, výrazně zpomaluje

diastolickou depolarizaci, a tedy i aktivaci sinoatriálního uzlu (schéma). Jelikož ostatní iontové kanály zůstávají ivabradinem neovlivněny, depolarizace zůstává umožněna a pravděpodobnost výrazné sinusové bradykardie zůstává poměrně nízká. Napříč klinickými studiemi je proto dosahováno snížení srdeční frekvence v průměru o 10–15 úderů za minutu.

Zpomalení srdeční frekvence je jednak podkladem pro následně sníženou potřebu kyslíku a živin buňkami pracovního myokardu jakožto důsledek menší potřeby energie, jednak prodloužení diastolické fáze srdečního cyklu, a tedy prodloužení doby pro možnou oxygenaci a dodávku živin. Těchto vlastností se dnes využívá v léčbě symptomatické ischemické choroby srdeční a chronického srdečního selhání.

Abychom zabránili možným výkyvům plazmatických hladin, doporučuje se užívat ivabradin současně s jídlem anebo vždy ve stejnou dobu nalačno, přičemž je plazmatické maxima dosaženo přibližně s odstupem 1 hod; absolutní biologická dostupnost je asi 40%. Současný příjem potravy sice zpomaluje absorpci asi o 1 hod, ovšem její rozsah se zvyšuje o 20–30 %. Distribuční objem (V_d) činí 100 l a na plazmatické bílkoviny se váže ze 70 %. V játrech a ve střevě je rozsáhle oxidován prostřednictvím cytochromu P450 3A4 za vzniku svého hlavního N-desmetylovaného derivátu. Aktivitu této izofory přitom nikterak významně neinhibuje ani neindukuje. Hodnota celkové clearance je 400 ml/min, renální clearance odpovídá 70 ml/min. Biologický poločas je 2 hod. V nezměněné formě jsou močí vyloučena pouze asi 4 % z podaného množství.

Klinické využití ivabradinu

Ivabradin je dnes využíván k symptomatické léčbě chronické stabilní anginy pectoris s normálním sinusovým rytmem a srdeční frekvencí 70 tepů/min a vyšší u osob netolerujících nebo nedostatečně reagujících na léčbu betablokátory, event. tehdy, jsou-li betablokátory kontraindikovány.

Druhou indikací je léčba chronického srdečního selhání (NYHA II–IV) se systolickou dysfunkcí u osob se sinusovým rytmem o frekvenci 75 tepů/min a výše. Nejvýznamnější dosud realizované klinické studie s ivabradinem jsou uváděny níže.

Dávku je třeba volit individuálně ve vztahu ke konkrétnímu nemocnému (např. nižší dávka u osob starších 75 let), přičemž v obou uváděných indikacích je jako startovací dávka doporučováno 5 mg 2krát denně. Dávku není třeba upravovat u nemocných se sníženou činností ledvin odpovídající clearance kreatininu nad 15 ml/min ani u osob s mírným snížením činnosti jater.

Ischemická choroba srdeční

Za klíčovou klinickou studii v problematice ischemické choroby srdeční lze bez okolků označit studii **BEAUTIFUL** (morBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left-ventricular dysfunction), v rámci které byl hodnocen

přínos ivabradinu přidaného ke standardní medikaci ve smyslu ovlivnění morbiditu či kardiovaskulární mortality u nemocných se stabilním onemocněním koronárních tepen a levostrannou systolickou dysfunkcí. Studie byla randomizovaná, dvojité zaslepená a v letech 2004–2006 se jí zúčastnilo celkem 10 917 nemocných z více než 780 center ze 33 zemí. Po randomizaci byl přibližně polovině nemocných ($n = 5\,479$) podáván ivabradin v počáteční dávce 5 mg (se zvýšením až na 7,5 mg 2krát denně); druhé skupině bylo podáváno placebo. Primárně sledovaným ukazatelem byla kardiovaskulární mortalita, hospitalizace z důvodu akutního infarktu myokardu či zhoršení srdečního selhání. Průměrná srdeční frekvence na počátku studie byla 71,6 tepů/min; průměrná doba sledování 19 měsíců. S odstupem 12 měsíců bylo zřejmé, že ivabradin snížil oproti placebo průměrnou srdeční frekvenci o 6 tepů/min. Třebaže 87 % zúčastněných bylo současně léčeno betablokátory, nebylo u nich pozorováno žádné zvýšení bezpečnostního rizika. V předem specifikované podskupině nemocných se srdeční frekvencí > 70 tepů/min ($n = 2\,693$) vedlo podávání ivabradinu k poklesu počtu hospitalizací z důvodu fatálního i nefatálního infarktu myokardu (hazard ratio – HR 0,64; 95% CI 0,49–0,84; $p = 0,001$) či k poklesu provedených revaskularizačních zákroků (HR 0,70; 95% CI 0,52–0,93; $p = 0,016$) [7,8].

Multicentrická 4měsíční studie **REDUCTION** (Reduction of ischemic events by reduction of heart rate in the treatment of stable angina with ivabradine) hodnotila význam ivabradinu u 4 954 osob se stabilní anginou pectoris. I zde ivabradin významně snižoval srdeční frekvenci, v průměru o $12,4 \pm 12,2$ tepů/min. V rámci sledování významně poklesl počet anginózních záchvatů z $2,4 \pm 3,1$ na $0,4 \pm 1,5$ /týden ($p < 0,000\,1$). Snížena byla rovněž spotřeba krátkodobě působících nitrátů z $3,3 \pm 4,4$ na $0,6 \pm 1,6$ /týden ($p < 0,000\,1$). Nejčastěji zaznamenaným nežádoucím účinkem byla nevolnost a závrať [9].

Studie **ASSOCIATE** (evaluation of the Antianginal efficacy and Safety of the aSSociation Of the If Current Inhibitor ivAbRadine with a beTa-blockEr) porovnávala antiischemickou účinnost/bezpečnost ivabradinu (5–7,5 mg 2krát denně) u nemocných s chronicky stabilní anginou pectoris dosud léčených atenololem v denní dávce 50 mg. Ivabradin v kombinaci s atenololem oproti ateno-

Schéma. Mechanismus účinku ivabradinu

lolu v kombinaci s placebem významně snižoval klidovou srdeční frekvenci a rovněž výrazně zvyšoval toleranci zátěže, byť se subjektivně zaznamenané ataky stenokardií mezi oběma skupinami nemocných svým počtem nikterak nelišily [10]. Podobně vyznívá též neintervennční studie **ADDITIONS** (Practical Daily efficacy and safety of Procoralan® In combination with beta-blockers) hodnotící přínos ivabradinu k současně podávanému betablokátoru u osob ($n = 2\,330$) se stabilní anginou pectoris. Po 4 měsících podávání ivabradinu v průměrné denní dávce $12,37 \pm 2,95$ mg snižoval srdeční frekvenci o $19,4 \pm 11,4$ tepů/min, počet anginózních atak o $1,4 \pm 1,9$ /týden a spotřebu nitrátů. Jeho léčba byla rovněž provázena zaznamenanou vyšší kvalitou života hodnoceného indexem EQ-5D [11].

S cílem lépe identifikovat vhodné pacienty pro léčbu ivabradinem byla provedena klinická studie **SIGNIFY** (Study assessing the morbidity-mortality benefits of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease) sledující, zdali ivabradin v dávkách 5, 7,5 a 10 mg 2krát denně u pacientů se stabilní ICHS ($n = 19\,102$) se zachovanou funkcí levé komory ($EF > 40\%$), sinusovým rytmem a srdeční frekvencí nad 70 úderů/min snižuje riziko vzniku závažných kardiovaskulárních (KV) příhod. Primárně sledovaný kompozitní ukazatel zahrnoval mortalitu z KV příčin a nefatální infarkt myokardu ($n = 19\,102$). Průměrná hodnota srdeční frekvence ve 3. měsíci byla dle očekávání výrazně nižší při léčbě ivabradinem: $60,7 \pm 9$ vs $70,6 \pm 10,1$ tepů/min u placeba. Při mediánu sledování 27,8 měsíců však bohužel nebyl přínos ivabradinu oproti placebu při hodnocení primárního ukazatele u nemocných se stabilní ICHS bez přítomného srdečního selhání prokázán. Signifikantně se zlepšily anginózní projevy. Dle autorů této studie je tak srdeční frekvenci u nemocných s ischemickým postižením koronárního řečiště třeba nahlížet spíše jako biomarker KV rizika než jako modifikovatelný rizikový faktor [12].

Chronické srdeční selhání

Zásadní studií v této indikaci je randomizovaná dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie **SHIFT** (Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial). Randomizováno bylo celkem 6 558 nemocných se symptomatickým levostranným srdečním selháním a ejekční frakcí levé komory $\leq 35\%$ a srdeční frekvencí > 70 úderů/min. Ivabradin byl titrován k maximální dávce 7,5 mg 2krát denně s mediánem sledování 22,9 měsíců. Primárně hodnocený kompozitní ukazatel sestával z úmrtí z KV příčin a hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání. Přínos ivabradinu lze vyčíst z nižšího výskytu sledovaného ukazatele: 24 % vs 29 % (HR 0,82; 95% CI 0,75–0,90; $p < 0,000\,1$). Při pohledu na obě komponenty je zřejmý větší benefit v ovlivnění počtu hospitalizací (21 % vs 16 %; HR 0,74; 95% CI 0,66–0,83; $p < 0,000\,1$) oproti poklesu úmrtí pro srdeční selhání (5 % vs 3 %; HR 0,74; 95% CI 0,58–0,94; $p = 0,014$). Ivabradinu byl rovněž vlastní příznivý bezpečnostní profil, přičemž oproti placebu byla jeho léčba provázena pouze

vyšší četností symptomatické bradykardie (5 % vs 1 %) a fosfenů (3 % vs 1 %) [13].

Randomizovaná otevřená studie **CARVIVA-HF** (effect of CARvedilol, IVAbrodine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure) sledovala vliv ivabradinu oproti karvedilolu a jejich kombinaci ($n = 121$). Srdeční frekvence poklesla ve všech skupinách, nejvýrazněji však u nemocných léčených kombinací. Ivabradin oproti karvedilolu a stejně tak i kombinace vedly k výraznějšímu zlepšení tolerované zátěže a ke zlepšení kvality života [14].

Závěr

Ivabradin je dnes bohatě využívanou látkou v léčbě srdečního selhání a stabilní anginy pectoris. Nejvýznamnějšími studiemi s ivabradinem jsou uvedené studie **BEAUTIFUL** a **SHIFT**. Jejich soubornou analýzou byl potvrzen jeho příznivý vliv na snížení kompozitního ukazatele složeného z kardiovaskulární mortality a hospitalizace pro srdeční selhání, přičemž dominantní benefit se týkal zejména hospitalizací. Signifikantní přínos se týká rovněž snížení kompozitního ukazatele, který zahrnuje mortalitu z kardiovaskulárních příčin, hospitalizaci pro srdeční selhání nebo infarkt myokardu [15]. Napříč studiemi je přitom zjišťován příznivý bezpečnostní profil, nelze však vyloučit možnost interakcí se současně podávanými látkami ovlivňujícími aktivitu cytochromu P450 3A4.

Literatura

1. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113(6): 1489–1494.
2. Seccareccia F, Pannozzo F, Dima F et al. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS project. *Am J Public Health* 2001; 91(8): 1258–1263.
3. Palatini P. Heart rate as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence and basic mechanisms. *Drugs* 2007; 67(Suppl 2): S3–S13.
4. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26(10): 967–974.
5. Tavazzi L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure? *Eur Heart J Suppl* 2003; 5(Suppl G): G15–G18.
6. Lechat P, Hulot JS, Escolano S et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 2001; 103(10): 1428–1433.
7. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9641): 807–816. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61170-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61170-8)>.
8. 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(9641): 817–821. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61171-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61171-X)>.
9. Koster R, Kaehler J, Meinertz T. [REDUCTION Study Group]. Treatment of stable angina pectoris by ivabradine in every day practice: the REDUCTION study. *Am Heart J* 2009; 158(4): e51–e57. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.06.008>>.
10. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Effects of ivabradine in patients with stable angina receiving beta-blockers according to baseline heart

rate: an analysis of the ASSOCIATE study. *Int J Cardiol.* 2013; 168(2): 789–794. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.011>>.

11. Werdan K, Ebelt H, Nuding S et al. Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study. *Clin Res Cardiol* 2012; 101(5): 365–373. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00392-011-0402-4>>

12. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(12): 1091–1099. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1406430>>.

13. Swedberg K, Komajda M, Bohm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376(9744): 875–885. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61198-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61198-1)>.

14. Volterrani M, Cice G, Caminiti G et al. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart

Failure (the CARVIVA HF trial). *Int J Cardiol.* 2011; 151(2): 218–224. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.06.098>>.

15. 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(29): 2263–2270. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh101>>.

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

✉ jiri.sliva@lf3.cuni.cz

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

www.lf3.cuni.cz

Doručeno do redakce 6. 3. 2017

Přijato po recenzi 24. 3. 2017