

Je nám jasné postavení ivabradinu?

prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC

3. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha

Ivabradin je prvním klinicky použitelným zástupcem nové skupiny léků, tzv. inhibitorů sinusového uzlu nebo bradinů, jejichž jediným farmakologickým účinkem je zpomalení srdeční frekvence. Mechanismem jeho účinku je blokáda kanálů If v buňkách sinoatriálního uzlu, proto podmínkou účinnosti je sinusový rytmus. Ivabradin je u nás registrován jednak pro léčbu stabilní anginy pectoris u nemocných, kteří mají kontraindikace betablokátorů nebo je netolerují nebo betablokátory v maximální tolerované dávce užívají, a přesto zůstávají symptomatictí. Kombinace betablokátoru a ivabradinu je bezpečná za předpokladu, že nemocný má srdeční frekvenci $\geq 60/\text{min}$. Druhou registrovanou indikací ivabradinu je léčba stabilizovaného chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí. Ivabradin opět může být použit jako alternativa k betablokátoru při jeho kontraindikaci nebo intoleranci nebo v kombinaci s betablokátozem při srdeční frekvenci $\geq 75/\text{min}$. Při této situaci ivabradin významně snižuje nejenom riziko hospitalizací pro zhoršení srdečního selhání, ale i kardiovaskulární a dokonce i celkovou mortalitu.

Klíčová slova: ivabradin, stabilní angina pectoris, chronické srdeční selhání.

Is the role of ivabradine clear?

Ivabradine is the first clinically used drug of the new class – so called sinus node inhibitors or bradins. Its only pharmacological effect is heart rate lowering. The mechanism of it is blockade of the If channels in the sinoatrial node cells, therefore it is effective in sinus rhythm only. In this country ivabradine is registered for the treatment of stable angina pectoris in patients who have contraindications or intolerance to betablockers or who are on betablockers in maximal tolerated daily dose and in spite of this are still symptomatic. The combination of betablocker and ivabradine is safe, if the patient's heart rate is $\geq 60/\text{min}$. The second registered indication of ivabradine is the treatment of stabilized chronic heart failure with low ejection fraction. Again, ivabradine can be used as an alternative to betablocker in the case of its contraindication or intolerance or in combination with betablocker, if the heart rate $\geq 75/\text{min}$. In this clinical setting ivabradine significantly reduces not only rate of hospitalization for heart failure worsening, but also cardiovascular and even all-cause mortality.

Key words: ivabradine, stable angina pectoris, chronic heart failure.

Interní Med. 2013; 15(8–9): 273–276

Farmakologie ivabradinu

Benzazepinový derivát ivabradin je látka, která selektivně inhibuje hyperpolarizací aktivovaný kanál If v buňkách sinoatriálního uzlu. Výsledkem je zpomalení srdeční frekvence. Kanál (nebo proud) If je hlavním kanálem, který je odpovědný za spontánní depolarizaci sinoatriálního uzlu a je regulován cyklickým adenosinmonofosfátem (cAMP). Selektivní inhibice kanálu If ivabradinem prodlužuje pomalou diastolickou depolarizaci sinusového uzlu, aniž jinak ovlivňuje charakter akčního potenciálu. Ivabradin zpomaluje srdeční frekvenci (SF) v závislosti na dávce, tím snižuje metabolické nároky myokardu a zlepšuje koronární perfuzi v průběhu diastoly (která se zpomalením SF prodlužuje). Přitom vůbec neovlivňuje produkci cAMP, kontraktilitu myokardu, komorovou repolarizaci nebo nitro-srdeční vedení vzruchu (1).

Po perorálním podání je ivabradin rychle vstřebáván, jeho maximální plazmatická koncentrace je dosažena během hodiny. Přibližně ze 70 % se váže na plazmatické bílkoviny. Je extenzivně metabolizován v játrech a ve střevě, výhradně cytochromem P450 (CYP) 3A4. Ivabradin je velmi slabým inhibitorem CYP3A4 a neovlivňuje významně metabolismus jiných substrátů tohoto cytochromu. Jeho lékové interakce jsou proto

minimální. Hlavní eliminační poločas a efektivní poločas ivabradinu je 2, respektive 11 hodin. Metabolická clearance ivabradinu představuje 80 %, zbývajících 20 % je vylučováno ledvinami (2).

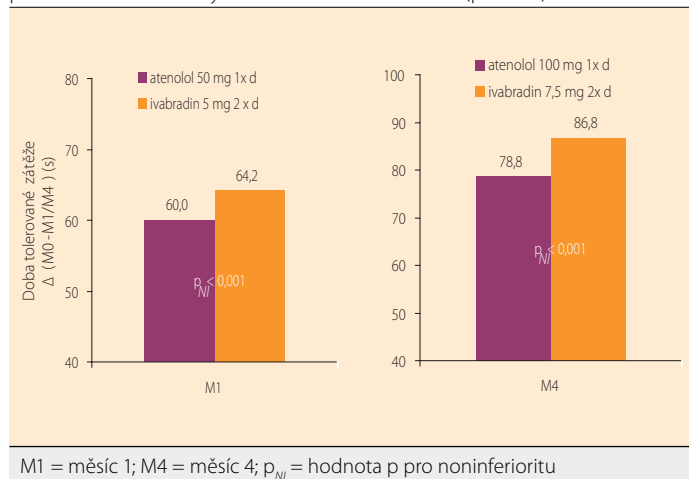
Ivabradin jako antianginózní lék

Srdeční frekvence (SF) je jednou z hlavních determinant spotřeby kyslíku v myokardu. Zvýšená SF je proto důležitým vyvolávajícím faktorem ischemie myokardu a anginózních potíží. Některé z nejdůležitějších léků, které používáme v prevenci i léčbě ischemie myokardu a anginy pectoris, jako jsou betablokátory a některé

blokátory kalciových kanálů (verapamil a diltiazem), účinkují právě zpomalením SF. Stávající doporučené postupy doporučují pro nemocné se stabilní anginou pectoris (AP) při léčbě betablokátory dosažení cílové SF $< 60/\text{min}$. (3, 4). Navíc, i přes významnou krátkodobou variabilitu SF, velké epidemiologické observační studie konzistentně prokázaly vztah mezi klidovou SF a dlouhodobým kardiovaskulárním rizikem, a to jak u zdravých lidí, tak u nemocných s kardiovaskulárními onemocněními: čím vyšší je klidová SF, tím vyšší je kardiovaskulární a dokonce i celková mortalita (5).

Tabulka 1. Účinek ivabradinu na výskyt klinických příhod ve studii SHIFT u nemocných se vstupní SF $\geq 75/\text{min}$ (n = 4150) ve srovnání s nemocnými se vstupní SF $< 75/\text{min}$ (n = 2351).

Klinická příhoda	Vstupní SF $\geq 75/\text{min}$		Vstupní SF $< 75/\text{min}$	
	HR (95 % CI)	Hodnota p	HR (95 % CI)	Hodnota p
Primární složený ukazatel (KV-úmrť nebo hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání)	0,76 (0,68–0,85)	< 0,0001	0,97 (0,82–1,16)	0,774
Celková mortalita	0,83 (0,72–0,96)	0,0109	1,11 (0,88–1,38)	0,382
Kardiovaskulární mortalita	0,83 (0,71–0,97)	0,0166	1,12 (0,88–1,43)	0,340
Mortalita na srdeční selhání	0,61 (0,46–0,81)	0,0006	1,39 (0,83–2,32)	0,211
Hospitalizace ze všech příčin	0,82 (0,75–0,90)	< 0,0001	1,04 (0,91–1,19)	0,560
Kardiovaskulární hospitalizace	0,79 (0,71–0,88)	< 0,0001	0,98 (0,84–1,14)	0,764
Hospitalizace pro srdeční selhání	0,70 (0,61–0,80)	< 0,0001	0,88 (0,70–1,09)	0,233

Obrázek 1. Studie INITIATIVE: ivabradin prodlužuje dobu tolerované zátěže po 1 i 4 měsících léčby srovnatelně s atenololem (podle 7)

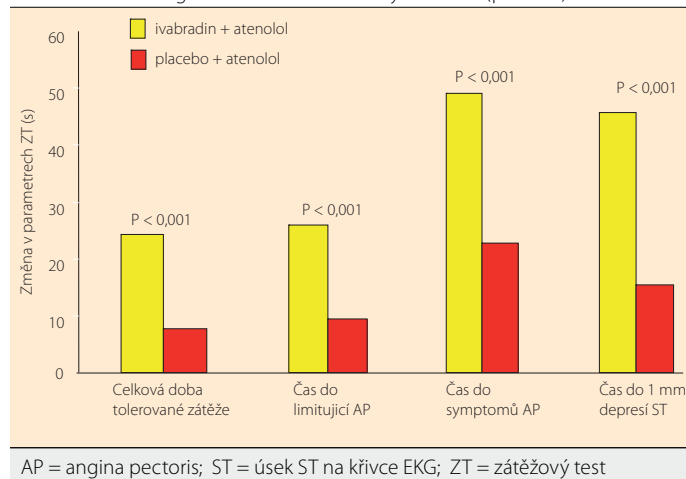
Ivabradin je prvním klinicky používaným přípravkem z nové skupiny bradykardizujících léků, tzv. bradinů nebo také inhibitorů sinového uzlu. Jak již bylo uvedeno výše, nemá jiné účinky než zpomalení SF. Neovlivňuje inotropii myokardu, elektrofyzilogické vlastnosti srdce ani krevní tlak. Protože zpomaluje SF, je účinným antianginózním lékem. U nemocných se stabilní AP zlepšuje v závislosti na podané dávce toleranci zátěže a brání vzniku zátěží vyvolané ischemie myokardu. Jak prokázaly klinické studie, jsou jeho antianginózní a antiischemické účinky srovnatelné s účinky konvenčních antianginózních léků – betablokátorů, blokátorů kalciových kanálů a dlouhodobě působících nitrátů (6). Například v mezinárodní klinické studii INITIATIVE byly randomizované a dvojitě zaslepeně porovnány účinky ivabradinu (v dávce 2×5 mg denně titrované do 2×10 mg denně) a atenololu (v dávce 50 mg denně titrované do 100 mg denně) u 939 nemocných se stabilní AP. Primárním hodnoceným ukazatelem účinnosti byla změna celkové doby tolerované zátěže při ergometrii na začátku a po 16 týdnech léčby. Sledována byla i řada dalších klinických a ergometrických ukazatelů. Výsledky jednoznačně prokázaly noninferioritu ivabradinu ve srovnání s atenololem ve všech hodnocených ukazatelích – obrázek 1 (7).

Sekundárně preventivní studie v osmdesátých letech minulého století prokázaly, že betablokátory zlepšují prognózu nemocných po prodělaném infarktu myokardu (IM). Pozdější klinické studie také prokázaly, že betablokátory významně snižují mortalitu nemocných s chronickým srdečním selháním. V obou indikacích přináší betablokátory tím větší prospěch, čím více zpomalí klidovou SF. Přestože u nemocných se stabilní AP nebyla žádná mortalitní studie s betablokátory provedena, přenášejí se automaticky výsledky sekundárně preventivních studií i na nemocné s chronickou

ICHs, kteří IM neprodělali. V současných guidelines jsou betablokátory u stabilní AP doporučovány jako antianginózní léky první volby (3, 4).

Protože však jak betablokátory, tak ivabradin zpomalují SF, je naprosto nezbytné vědět, zda lze oba léky bezpečně kombinovat a zda přidání ivabradinu nemocnému, který je již léčen betablokátozem, povede k lepší kontrole anginózních potíží a prevenci ischemie myokardu. K zodpovězení této otázky byla navržena a posléze i provedena klinická studie ASSOCIATE (8). Bylo v ní randomizováno 889 nemocných se stabilní AP, kteří byli léčeni atenololem v denní dávce 50 mg, buď k přidání ivabradinu v dávce 2×5 mg, titrované do $2 \times 7,5$ mg denně, nebo placebo. Nemocní absolvovali zátěžový test na běhátku podle Bruceho protokolu při randomizaci a po 2 a 4 měsících léčby. V ivabradinové skupině se prodloužil celkový čas tolerované zátěže o $24,3 \pm 65,3$ s ve srovnání se $7,7 \pm 63,8$ s v placebové větvi ($p < 0,001$). Ivabradin byl konzistentně lepší než placebo v ovlivnění všech ergometrických parametrů (celková doba zátěže, doba do vzniku AP i doba do objevení se depresí úseku ST na EKG o 1 mm), jak po 2 měsících (hodnoty p mezi 0,001 a 0,018), tak 4 měsících léčby ($p < 0,001$ pro všechny ukazatele) – obrázek 2.

Velká mortalitní a morbiditní studie BEAUTIFUL testovala hypotézu, že přidání ivabradinu ke standardní léčbě nemocných s chronickou ICHs, kteří mají sinusový rytmus a systolickou dysfunkci levé komory, zlepší jejich prognózu. Ve studii bylo randomizováno 10 917 nemocných, buď k léčbě ivabradinem nebo k přidání placebo. Jejich standardní léčba byla vynikající s vysokým procentem těch, kteří užívali sekundárně preventivní farmakoterapii včetně 87 % nemocných užívajících betablokátoři. Ivabradin v této studii neovlivnil výskyt

Obrázek 2. Studie ASSOCIATE: ivabradin přidaný k léčbě betablokátozem má aditivní antianginózní a antiischemický účinek (podle 8)

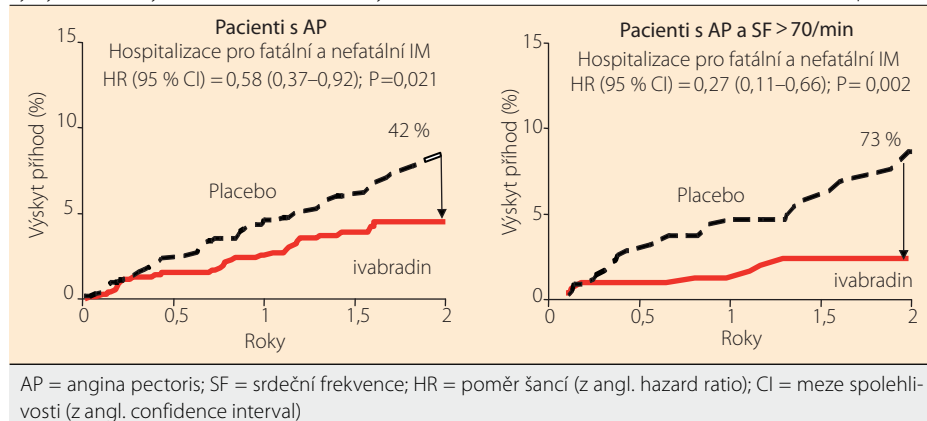
primárního kompozitního klinického ukazatele (kardiovaskulární mortalita + akutní infarkt myokardu + hospitalizace pro nové nebo akutně zhoršené srdeční selhání) – HR = 1,00 (95 % CI = 0,91 – 1,1; $p = 0,94$) (9). Ivabradin nicméně příznivě ovlivnil sekundární koronární ukazatele: snížil významně počet hospitalizací pro IM (HR = 0,64; 95 % CI = 0,49 – 0,84; $p = 0,001$) a počet koronárních revaskularizací (HR = 0,70; 95 % CI = 0,52 – 0,93; $p = 0,016$). Ve studii BEAUTIFUL mělo při randomizaci 13,8 % nemocných námahou AP. U těchto nemocných byla provedena post hoc analýza, jejíž výsledky byly přesvědčivé. Léčba ivabradinem snížila o 24 % výskyt primárního kompozitního ukazatele a o 42 % počet hospitalizací pro IM – obr. 3. U nemocných se SF ≥ 70 /min došlo ke snížení hospitalizací pro IM dokonce o 73 % a k poklesu koronárních revaskularizací o 59 % (10).

Ivabradin v léčbě chronického srdečního selhání

Léčba chronického systolického srdečního selhání (CHSS) se v průběhu posledních 20 let výrazně zlepšila. V důsledku toho se také dramaticky snížila mortalita i morbidita na CHSS. Tohoto zlepšení bylo dosaženo především rozvojem farmakoterapie. Ta je dnes založena na kombinaci inhibitorů systému renin-angiotenzin-aldosteron (především inhibitorů ACE a antagonistů mineralokortikoidních receptorů) a sympatoadrenálního systému (betablokátoři).

Příznivý účinek betablokátoři v léčbě CHSS zůstává ne zcela jasný. Zpočátku se přičítal zejména inhibici patologicky zvýšené neurohumorální aktivity sympatoadrenálního systému se všemi jejími nepříznivými účinky na selhávající myokard a jeho funkci. V poslední době se ale do popředí stále více dostává negativně chronotropní (bradykardizující) účinek betablokátoři.

Obrázek 3. Post hoc analýza nemocných s anginou pectoris ze studie BEAUTIFUL: Ivabradin významně snížil výskyt infarktů myokardu o 42 % a u nemocných s klidovou srdeční frekvencí ≥ 70 /min dokonce o 73 % (podle 10)



rů (11). Přesvědčivě bylo doloženo, že zvýšená klidová SF je nezávislým negativním rizikovým faktorem ve všeobecné populaci, u hypertoniků, při chronické ICHS, ale také u CHSS, jak nedávno jednoznačně prokázala analýza dat z klinické studie SHIFT (12). Rizikovým faktorem, který patří mezi modifikovatelné, protože SF je možno modulovat hned několika farmakologickými intervencemi – digoxinem, bradykardizujícími blokátory kalciových kanálů, betablokátory a nejnověji také inhibitory kanálů If v sinusovém uzlu ivabradinem.

To, že farmakologické zpomalení SF má u nemocných s CHSS příznivý klinický dopad, prokázaly v minulosti klinické studie s betablokátory (např. MERIT-HF s metoprololem ZOK nebo CIBIS II s bisoprololem) a nedávno také studie SHIFT s ivabradinem. Ve studii SHIFT byl ivabradin testován proti placebo u více než 6 500 nemocných s CHSS na podkladě systolické dysfunkce levé komory, kteří měli sinusový rytmus a klidovou SF ≥ 70 /min i přes léčbu betablokátorem. Přidaný ivabradin zpomalil ve srovnání s placebem SF v průměru o takřka 10/min, což mělo za následek pokles výskytu primárního kombinovaného klinického endpointu (KV-mortality a hospitalizací pro srdeční selhání) o 18%. Takřka všechen prospěch z léčby ivabradinem byl dán poklesem počtu hospitalizací pro srdeční selhání (HR = 0,74; $p < 0,0001$), KV-mortalita poklesla statisticky nevýznamně o 9%, celková mortalita nebyla ovlivněna vůbec (13).

Detailní analýza SF u nemocných ve studii SHIFT ukázala, že počínaje od SF 70/min každý další vzestup o 5/min progresivně zvyšoval riziko kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizace pro SS o 16% (12). Zatímco riziko hospitalizací pro srdeční selhání (tvořící jednu komponentu primárního složeného klinického ukazatele) jasně stoupalo již od SF 70/min, byl práh pro progresivní vzestup rizika kardiovaskulárního úmrtí až od SF 75/min. Na základě tohoto po-

zorování registrovala Evropská léková agentura (EMA – European Medicine Agency) ivabradin pro léčbu nemocných se systolickým CHSS, kteří jsou adekvátně léčeni podle guidelines včetně betablokátorů nebo při jejich kontraindikaci, a přitom mají klidovou SF ≥ 75 /min. Protože ale pro tuto skupinu nemocných nebyly k dispozici žádné důkazy z klinických studií, rozhodli se autoři provést dodatečnou detailní analýzu klinického účinku ivabradinu u nemocných ve studii SHIFT, kteří měli vstupní SF ≥ 75 /min, a porovnat ho s těmi, kteří měli vstupní SF < 75 /min. Při této analýze se ukázalo, že u nemocných se vstupní SF ≥ 75 /min ivabradin významně snížil nejenom výskyt primárního kombinovaného ukazatele (HR = 0,76; 95 % CI 0,68–0,85; $p < 0,0001$) a počet hospitalizací pro srdeční selhání (HR = 0,70; CI 0,61–0,80; $p < 0,0001$), ale také počet úmrtí na srdeční selhání (HR = 0,61; CI 0,46–0,81; $p < 0,0006$), kardiovaskulární mortalitu (HR = 0,83; CI 0,71–0,97; $p = 0,0166$) a dokonce i celkovou mortalitu (HR 0,83; CI 0,72–0,96; $p = 0,0109$) – viz tab 1 (14).

Výsledky této sekundární analýzy ze studie SHIFT dokládají, že u nemocných se systolickým CHSS, sinusovým rytmem a SF ≥ 75 /min, pro které nedávno EMA ivabradin schválila, snižuje tento lék významně výskyt všech protokolem specifikovaných klinických ukazatelů včetně kardiovaskulární i celkové mortality. V podskupině nemocných se SF < 75 /min nebyl pokles žádného klinického ukazatele statisticky významný. Vysvětlením může být nižší riziko nemocných s nižší SF – např. roční výskyt primárního ukazatele byl ve studii SHIFT u nemocných se vstupní SF < 75 /min 12% vs. 21% u nemocných se vstupní SF ≥ 75 /min. Jiným možným vysvětlením mohou být farmakologické vlastnosti ivabradinu. Lék totiž zpomaluje SF tím méně, čím je výchozí (vstupní) SF nižší. Tato vlastnost brání vzniku extrémní symptomatické bradykardie.

Závěr

Na základě výsledků výše popsaných klinických studií je v současnosti ivabradin v České republice registrován pro dvě indikace – léčbu stabilní anginy pectoris a léčbu chronického systolického srdečního selhání, obojí u nemocných se sinusovým rytmem. Podmínky pro úhradu z veřejného zdravotního pojištění jsou následující:

Léčba chronické ischemické choroby srdeční

Ivabradin smí předepisovat lékař se specializací internista nebo kardiolog pro symptomatickou léčbu stabilní anginy pectoris u dospělých nemocných s ischemickou chorobou srdeční a sinusovým rytmem. Ivabradin je indikován:

- u nemocných, u kterých jsou kontraindikovány nebo nejsou tolerovány betablokátory;
- nebo v kombinaci s betablokátory u nemocných, kteří jsou nedostatečně kontrolováni optimální dávkou betablokátoru a jejichž srdeční frekvence je > 60 /min.

Léčba chronického srdečního selhání

Ivabradin je indikován kardiologem nebo internistou nemocným s chronickým srdečním selháním funkční třídy II až IV podle NYHA a se systolickou dysfunkcí levé komory, kteří mají sinusový rytmus a srdeční frekvenci ≥ 75 /min, v kombinaci se standardní terapií včetně léčby betablokátory, nebo pokud je u nich léčba betablokátory kontraindikována nebo není tolerována.

Literatura

1. Vilaine JP. The discovery of the selective If current inhibitor ivabradine. A new therapeutic approach to ischemic heart disease. *Pharmacol Res* 2006; 53: 424–434.
2. Riccioni G. Ivabradine: recent and potential applications in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 443–450.
3. Hradec J, Bultas J, Želízko M. Stabilní angina pectoris. Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti. *Cor Vasa* 2010; 52: 543–561.
4. Hradec J, Býma S. Ischemická choroba srdeční. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP 2009: 1–16.
5. Steg PG. New insights into coronary artery disease: role of ivabradine. *Eur Heart J Suppl* 2010; 12(Suppl C): C11–C15.
6. Hradec J, Bultas J. Farmakoterapie stabilní anginy pectoris. *Remedia* 2011; 21: 148–155.
7. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. 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.
8. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, and ASSOCIATE Study investigators. 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.
9. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807–816.

10. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. 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: 2337–2345.

11. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009; 150: 784–794.

12. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. 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.

13. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 875–885.

14. 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.

Článek přijat redakcí: 23. 4. 2013
Článek přijat k publikaci: 29. 5. 2013

prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC

3. interní klinika 1. lékařské fakulty UK
a VFN, Praha

U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

jhradec@vfn.cz

