

Bradiny – nový přístup k léčbě ischemie myokardu

Jan Bultas

Ústav farmakologie, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Bultas J (Ústav farmakologie, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika). **Bradiny – nový přístup k léčbě ischemie myokardu.** *Cor Vasa* 2007;49(9):323–325.

Srdeční frekvence je důležitým faktorem, který u nemocných s koronární aterosklerózou ovlivňuje perfuzi levou srdeční komorou a výskyt myokardiální ischemie. Zpomalení srdeční frekvence užíváme ke snížení ischemické zátěže již od 60. let, kdy byly zavedeny betablokátory. Alternativním postupem, který vede ke zpomalení srdeční frekvence je inhibice specifického kaliového kanálu I_f v sinusovém uzlu. Selektivní blokáda tohoto kanálu ivabradinem, prvním představitelem nově konstituované skupiny označované jako inhibitory sinusového uzlu čili bradiny, je významným doplněním spektra léků k léčbě anginy pectoris.

Mechanismus působení ivabradinu spočívá v inhibici spontánní depolarizace buněk sinusového uzlu blokádou kaliového kanálu I_f a zpomalení spontánní depolarizace pacemakerových buněk. Výsledkem je čistý negativně chronotropní účinek bez ovlivnění rychlosti vedení vzruchu a kontraktility.

Účinek ivabradinu na zlepšení tolerance zátěže a snížení výskytu ischemie byl potvrzen v monoterapii i v kombinaci s vazodilatancií a byl srovnatelný s betablokátory a blokátoři kalciových kanálů. Na rozdíl od betablokátorů však není přítomen negativně inotropní a negativně dromotropní účinek, nejsou přítomny nežádoucí metabolické účinky a neobjevuje se bronchokonstrikce. Jediným významnějším nežádoucím účinkem ivabradinu jsou zrakové vjemy typu záblesků či zářivých kontur v periférii zorného pole po změně osvětlení.

Indikací ivabradinu je symptomatická léčba anginy pectoris, jako alternativa betablokátorů. Je výhodná tam, kdy betablokátory nelze podat. V této indikaci byl ivabradin současně zařazen do systému úhrad.

Klíčová slova: Bradiny – Ivabradin – Angina pectoris – Ischemie myokardu – Blokáda kaliového kanálu I_f

Bultas J (Institute of Pharmacology, Charles University School of Medicine 3, Prague, Czech Republic). **Bradines – a novel approach to the management of myocardial ischemia.** *Cor Vasa* 2007;49(9):323–325.

Heart rate is an important factor affecting, in patients with coronary atherosclerosis, perfusion by the left ventricle and the incidence of myocardial ischemia. Heart rate lowering has been used to reduce the ischemic burden since the 1960s with the advent of beta-blockers. An alternative approach resulting in heart rate reduction is inhibition of the specific I_f ion current in the sinus node. Selective I_f inhibition by ivabradine, the first representative of a newly formed class referred to as sinus node inhibitors or bradines, is a major addition to the spectrum of drugs available for the management of angina. The mode of action of ivabradine consists in inhibiting the spontaneous depolarization of sinus node cells by blocking the I_f potassium channel and slowing spontaneous pacemaker cell depolarization. The result is purely negative chronotropic activity devoid of an effect on the velocity of impulse conduction and contractility.

The effect of ivabradine on improving exercise tolerance and reducing the incidence of ischemia has been confirmed in monotherapy and in combination with vasodilators, and was comparable with that of beta-blockers and calcium-channel blockers. However, unlike beta-blockers, ivabradine use has not been associated with negative inotropic and negative dromotropic activity, no adverse metabolic effects have been reported, and no bronchoconstriction develops. The only major side effect of ivabradine is visual sensations characterized as flashes or brightness in the visual field periphery after a change in lighting conditions.

Ivabradine is indicated as an alternative to beta-blockers for the symptomatic management of angina, and is used with advantage in cases where beta-blockers are contraindicated. In this indication, ivabradine has been put on the list of drugs currently reimbursed by health insurance companies.

Key words: Bradines – Ivabradine – Angina – Myocardial ischemia – I_f inhibition

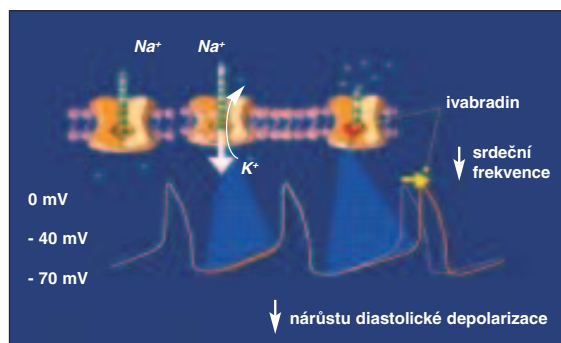
Adresa: prof. MUDr. Jan Bultas, CSc., Ústav farmakologie, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Ruská 87, 100 00 Praha 10, Česká republika, e-mail: jbult@lf1.cuni.cz

V současné době užíváme k profylaxi myokardiální ischemie tři skupiny léků: první důležitou skupinou jsou vazodilatancia, zejména blokátoři kalciového kanálu a nitráty. Tyto léky zvyšují koronární průtok koronárním řečištěm při myokardiální ischemii poklesem cévního tonu v místě excentrické koronární stenózy. Druhou skupinou jsou bradykardizující

léky, jako jsou betablokátory či nově zaváděná skupina – bradiny (jediným představitelem je zatím ivabradin). Tato skupina působí zpomalením vzniku vzruchu v sinusovém uzlu s následným prodloužením diastolické fáze. Mechanismem účinku se oddělují poklesicky aktivní léky, které zlepšují hospodaření ischemického myokardu převedením z energeticky

méně výhodné využití mastných kyselin na výhodnější glykolýzu.

Srdeční frekvence je řízena skupinou specializovaných buněk v sinusovém uzlu. Jejich jedinečnou vlastností je schopnost spontánní depolarizace v průběhu diastoly. Spontánní cyklus depolarizace a repolarizace v buňkách sinusového uzlu je dán souhrou kaliových, natriových a kalciových kanálů. Rychlost vybití sinusového uzlu je určena proudem typu I_f , který pozvolna snižuje negativní napětí na membráně až k dosažení aktivního napětí. Proto blokáda kanálu I_f má výrazný a selektivní bradykardizující účinek (obrázek 1). Prvním blokátorem tohoto proudu, který byl úspěšně zaveden do klinické medicíny, je blokátor kanálů I_f – ivabradin.⁽¹⁾



Obr. 1 Mechanismus působení ivabradinu na akční potenciál: zpomalení spontánní depolarizace v průběhu akčního potenciálu v buňce sinusového uzlu

Základním farmakodynamickým účinkem ivabradinu je zpomalení srdeční frekvence v obvyklých dávkách, tj. v rozmezí 5–7,5 mg 2 denně dosáhneme snížení srdeční frekvence asi o 10 tepů/minutu. Vzhledem k tomu, že levá srdeční komora je perfundována pouze v diastole, vede zpomalení srdeční frekvence nejen ke snížení metabolických nároků, ale též k podstatnému zvýšení koronárního průtoku. Při porovnání s blokátory β -adrenergních receptorů má ivabradin srovnatelný účinek na pokles srdeční frekvence, neovlivňuje však vedení vzruchu, nezvyšuje koronární rezistenci, nezvyšuje napětí v epikardiální části koronárního řečiště a netlumí kontraktilitu myokardu.

Po perorálním podání je ivabradin rychle vstřebáván do portálního oběhu, díky „first-pass“ účinku, kdy je z větší části degradován ve stěně střeva a v játrech, je biologická dostupnost asi 40%. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo asi za hodinu (C_{max} je 45 až 90 min). Ivabradin je transformován výhradně izoenzymem CYP3A4 na N-desmetylovaný derivát S 18982, který je též farmakologicky aktivní a na výsledném účinku se podílí asi z jedné třetiny. Účinný eliminační poločas ivabradinu se pohybuje kolem 11 hodin, při komedikaci s inhibitory CYP3A4 – tj. s většinou makrolidových antibiotik, antimykotiky, verapamilem, diltiazemem, amiodaronem či např. s grapefruitovým džusem – dochází k významnému zpomalení biodegradace a ke zvýšení expozice ivabradinem.⁽²⁾

Díky selektivnímu snížení srdeční frekvence v klidu a zejména při zátěži je hlavním klinicky vy-

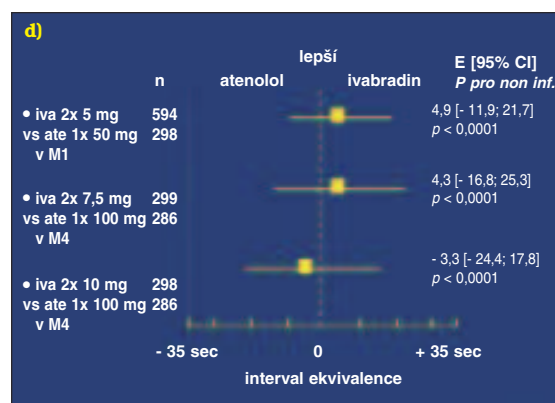
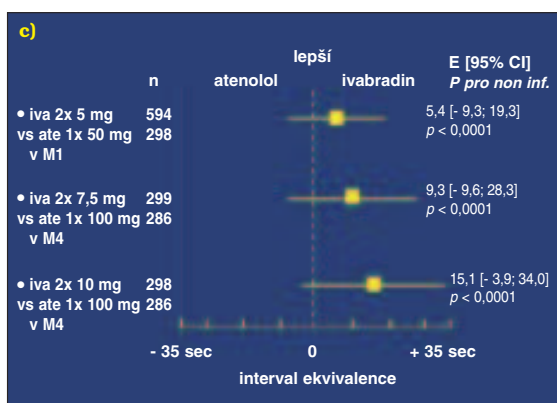
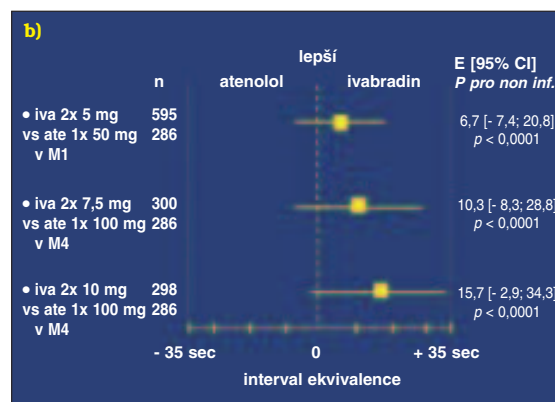
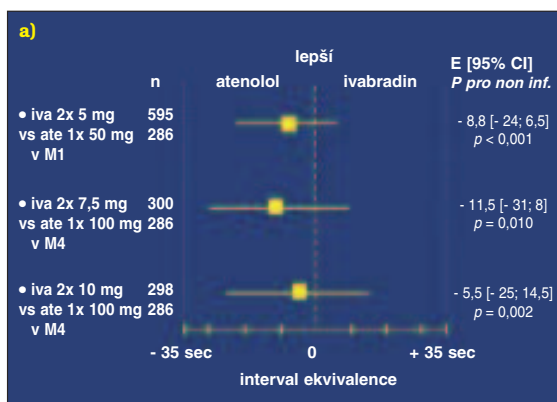
užitelným farmakologickým účinkem ivabradinu snížení ischemické zátěže u nemocných s anginou pectoris či obecně s myokardiální ischemií (antiischemický účinek). Dosud provedené klinické studie dokumentovaly u nemocných s anginou pectoris významné zlepšení tolerance zátěže do limitující stenokardie i do EKG-známeček ischemie v monoterapii i při kombinaci s amlodipinem v porovnání s placebem. Zlepšení tolerance zátěže bylo úměrné poklesu srdeční frekvence a nebyl pozorován větší rozdíl mezi zlepšením v době minimálního a maximálního účinku, to znamená, že účinek je při podávání ivabradinu dvakrát denně 5–10 mg dostatečný po celých 24 hodin. Zlepšení plně přetrvávalo dlouhodobě, resp. tolerance zátěže se ještě dále zlepšila.

Obdobně byl potvrzen dobrý účinek v porovnání s vazodilatačně působícím amlodipinem či s betablokátozem – atenololem. K posouzení antiischemického účinku je klíčové srovnání právě s betablokátozem. Přímé srovnání léčby betablokátozem a ivabradinem v indikaci profylaxe ischemie myokardu u nemocných s anginou pectoris bylo testováno ve dvojité zaslepené studii INITIATIVE.⁽³⁾ Dopad léčby na toleranci zátěže do limitující stenokardie, do známk myokardiální ischemie v obraze EKG a na celkovou toleranci zátěže, byl hodnocen před podáním nové dávky (trough efekt) a v době maximálního účinku po podání léku (peak efekt) v rozmezí dávek 2,5 mg, 5 mg a 10 mg, podávaných ve dvou denních dávkách. Byl-li hodnocen účinek různých dávek, pak se jevil nevýznamný trend ve prospěch ivabradinu (obrázky 2 a, b, c, d). Pouze při hodnocení maximálního účinku při dávce 10 mg ivabradinu proti 100 mg atenololu, byl pozorován stejně nevýznamný trend ve prospěch betablokátoru. Pokles námahově vázaných stenokardií v průběhu testovacího období byl rovněž srovnatelný. Výskyt nežádoucích účinků se výrazně nelišil, pouze zrakové vjemy byly významně častější ve skupině ivabradinové. Studie potvrdila předpoklad, že ivabradin má srovnatelný účinek v prevenci vzniku myokardiální ischemie jako betablokátor. Rovněž porovnání účinku s amlodipinem prokázalo obdobný antiischemický účinek při stejném uspořádání studií.⁽⁴⁾

Souběžně s prokázáním účinnosti a bezpečnosti v profylaxi myokardiální ischemie probíhá druhá perioda klinického testování, tj. ověření dopadu léčby na prognózu nemocných. Před ukončením je velká mezinárodní studie BEAUTIFUL, jejímž cílem je prokázat zlepšení prognózy nemocných s ICHS komplikovaným srdečním selháním (podle protokolu s ICHS a systolickou dysfunkcí levé komory, EF < 40 %). Ivabradin je testován na pozadí standardní léčby ICHS a srdečního selhání (tj. včetně betablokátoru), komparátorem je placebo. Výsledky studie se očekávají na jaře 2008.

Specifickým nežádoucím účinkem, souvisejícím s inhibicí sodíko-draslíkového kanálu typu I_f v sítnici, jsou zrakové vjemy. Nemocní je popisují jako prchavé záblesky v periférii zorného pole, či jako zářící kontury obrazců objevující se při změně intenzity osvětlení. Výskyt fenoménů se s pokračující léčbou snižuje, často se zcela vytratí, vždy pak vymizí po vysazení léčby. Při specializovaném oftalmologickém vyšetření nebyly prokázány žádné organické změny v sítnici.

Shrňme-li vše – pak ivabradin je účinný v profylaxi ischemie myokardu u nemocných s anginou pectoris.



Obr. 2 Srovnání účinku různých dávek ivabradinu (2 5 mg, 2 7,5 mg, resp. 2 10 mg) a atenololu (1 50 mg, resp. 1 100 mg) na celkovou toleranci zátěže, toleranci do výskytu stenokardie a do deprese úseku ST 0,1 mV v době maximálního (peak) a minimálního (trough) účinku léku (podle uvedené citace⁽³⁾)

a) na celkovou toleranci zátěže na vrcholu (peak)

b) na celkovou toleranci zátěže v době minimálního účinku (trough)

c) na zátěž do výskytu stenokardie v době minimálního účinku (trough)

d) na zátěž do výskytu depresí úseku ST 0,1 mV v době minimálního účinku (trough)

Účinek je srovnatelný se zavedenou léčbou betablokátory a blokátory kalciového kanálu. Racionální indikací ivabradinu (ve které je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění) je antianginózní léčba symptomatických nemocných s intolerancí či s kontraindikací betablokátorů.

LITERATURA

1. 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;64:1757–65.
2. Ragueneau I, Laveille C, Jochemsen R, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effects

of ivabradine, a direct sinus node inhibitor, on heart rate in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64:192–203.

3. 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 26:2529–36.
4. Ruzylo W, Tendera M, Ford I, et al. Antianginal and anti-ischemic effects of the I_f current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapy in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2004;25:878 [Abstract].

Došlo do redakce 7. 6. 2007

Přijato k otištění 21. 6. 2007