

<sup>1</sup>II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz.

# Ivabradin – eine neue Therapieoption bei kardiogenem Schock?

Felix Post, Thomas Münzel<sup>1</sup>

## Schlüsselwörter:

Ivabradin · Kardiogener Schock · I<sub>f</sub>-Kanal · Myokardinfarkt · Herzinsuffizienz

Herz 2009;34:224–9

DOI 10.1007/s00059-009-3231-8

## Key Words:

Ivabradine · Cardiogenic shock · I<sub>f</sub> channel · Myocardial infarction · Heart failure

## Zusammenfassung

Während in den vergangenen Jahren die dokumentierte Infarktsterblichkeit durch die Einführung der Intensivüberwachung, der Thrombolyse, effektiver antithrombotischer Therapien sowie der Koronarangioplastie von ca. 30% in den 60er Jahren auf derzeit 6–7% deutlich gesenkt werden konnte, ist die historisch zwischen 70% und 80% angesiedelte Sterblichkeit bei kardiogenem Schock infolge eines akuten Myokardinfarkts trotz moderner Therapiemaßnahmen kaum verbessert worden. Unverändert stellt das myokardiale Pumpversagen mit nachfolgendem kardiogenem Schock und daraus resultierendem Multiorganversagen die Hauptursache der Infarktsterblichkeit im Krankenhaus dar. Die medikamentöse Therapie in Form von Katecholaminen hat den großen Nachteil,

dass der myokardiale Sauerstoffverbrauch aufgrund der Steigerung der Herzfrequenz erhöht und damit möglicherweise das Infarktareal vergrößert wird. Eine Reduktion der Herzfrequenz durch den Einsatz von  $\beta$ -Blockern ist aufgrund der blutdrucksenkenden und der negativ inotropen Wirkung dieser Substanzklasse kontraindiziert. Theoretisch ist vorstellbar, dass eine isolierte Herzfrequenzreduktion bei gleichzeitig fehlenden negativ inotropen Effekten sich positiv auf die Hämodynamik bei Patienten mit kardiogenem Schock auswirken kann. In dieser Übersicht sollen aktuelle Konzepte der Diagnostik und Therapie des kardiogenen Schocks kurz besprochen und im zweiten Teil auf den neuen I<sub>f</sub>-Kanal-Inhibitor Ivabradin als einen möglichen therapeutischen Ansatz eingegangen werden.

## Ivabradine – a New Therapeutic Option for Cardiogenic Shock?

### Abstract

Documented mortality from acute myocardial infarction (AMI) has significantly decreased from around 30% in the 1960s to currently 6–7%, following the introduction of intensive-care treatment, thrombolysis, effective antithrombotic therapy, and coronary angioplasty. However, the approximate mortality of 70–80% of patients with cardiogenic shock following AMI has hardly improved despite the introduction of modern treatment strategies. The major cause of in-hospital AMI mortality remains myocardial failure with consecutive cardiogenic shock and multiorgan failure. Reduction of heart rate is one of the most important energy-saving maneuvers, which can be achieved by administration of  $\beta$ -receptor-blocking

agents. In patients with clinical signs of hypotension, however, the guidelines recommend to stabilize the patient before administering an oral  $\beta$ -receptor blocker, mainly because of the hypotensive effects of the substance class. In this situation, selective heart rate reduction, e.g., via administration of ivabradine without side effects of hypotension may be advantageous and better tolerated in patients with cardiogenic shock. The aim of the present review is to briefly summarize the treatment options of cardiogenic shock and the mechanisms of action of ivabradine as well as to present a case report of a patient with cardiogenic shock due to main trunk occlusion, where treatment with ivabradine seemed to beneficially influence the outcome.

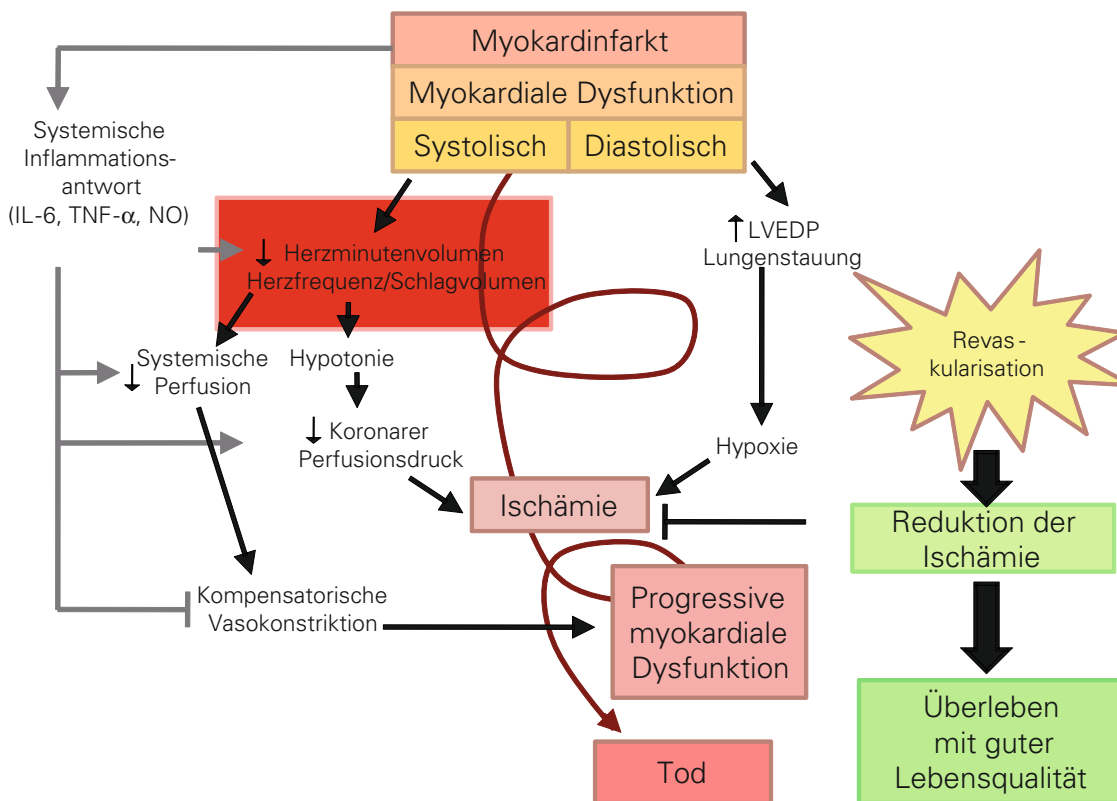
### Einleitung

Der kardiogene Schock stellt nach wie vor die häufigste Todesursache im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts dar. Die Sterblichkeit beträgt hierbei deutlich > 50% [1]. Die Häufigkeit eines kardiogenen Schocks im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts liegt bei ca. 5–8% der Patienten mit einem akuten ST-Hebungsinfarkt (STEMI) [2] bzw. 2,5% der Fälle mit einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) [3]. Charakteristisch für den kardiogenen Schock ist eine unzureichende Versorgung der Organe mit Sauerstoff infolge

einer drastischen Reduktion der Pumpleistung des Myokards aufgrund des Infarkts [1].

### Pathophysiologie des kardiogenen Schocks

Wie aus Abbildung 1 ersichtlich wird, geht die heutige pathophysiologische Definition des kardiogenen Schocks weit über hämodynamische Parameter hinaus. Diesem Konzept zufolge stellt sich nach einem Infarkt eine systolische, aber auch eine diastolische myokardiale Dysfunktion ein. Der Infarkt selbst löst



**Abbildung 1.** Pathophysiologie des kardiogenen Schocks. Wie dem Schema zu entnehmen ist, wurde der traditionellen hämodynamischen Betrachtung des Krankheitsbildes der Aspekt der Inflammation an die Seite gestellt.

**Figure 1.** Pathophysiological background of cardiogenic shock. The graph shows that, in addition to the traditional hemodynamic view, inflammation as a major aspect of the pathophysiology was included.

zusätzlich eine systemische Inflammationsantwort aus, die z.T. auch neurohumoral getriggert (z.B. Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems) ist. Eine vermehrte Induktion der induzierbaren Stickstoffmonoxid-(NO-)Synthase, aber auch eine gesteigerte myokardiale und vaskuläre Bildung reaktiver Sauerstoffspezies führen nicht nur zur vermehrten Bildung von NO, sondern auch des NO/Superoxid-Reaktionsprodukts Peroxynitrit. NO und/oder Peroxynitrit senken den peripheren Widerstand ab und erzeugen z.T. ein systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS), mit dem hämodynamischen Bild eines septischen Schocks, mit stark erniedrigtem peripherem Widerstand oder beeinträchtigten durch direkte toxische Wirkungen die Myokardfunktion weiter negativ [4].

Die systolische und diastolische Dysfunktion des Myokards verstärkt die koronare Ischämie weiter in einer Art Circulus vitiosus.

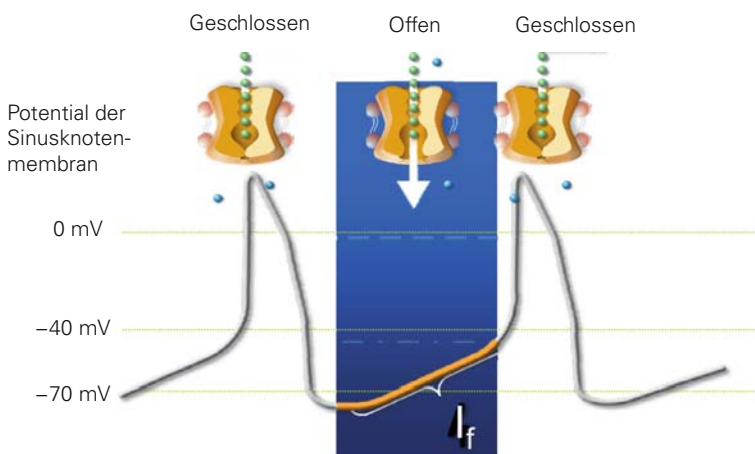
In dieser Situation würde eine Reduktion der Herzfrequenz den myokardialen Sauerstoffverbrauch reduzieren und durch eine Verlängerung der Diastole die Myokardperfusion und somit sowohl die hämodynamische als auch die metabolische Situation verbessern, was sich insbesondere in den Grenzregionen des Infarktareals positiv auswirken würde. Die einzige bisher verfügbare bradycardisierende Substanz, der

β-Blocker, ist in diesen Fällen, insbesondere aufgrund der hypotensiven Effekte, wie auch in den Leitlinien vermerkt, kontraindiziert [5].

### Therapie des kardiogenen Schocks

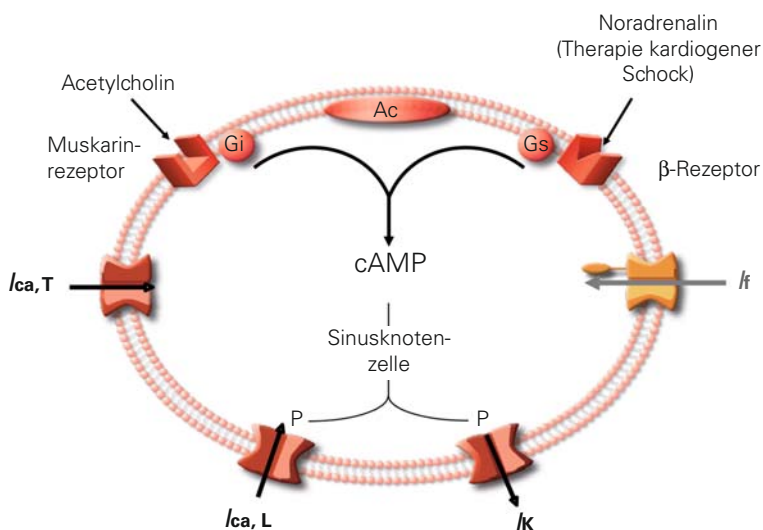
Das Auftreten eines kardiogenen Schocks liegt nach Symptombeginn bei etwa 6 h und hängt vom betroffenen Gefäß bzw. von der Größe des durch dieses Gefäß versorgten Myokardareals ab (bei Hauptstammverschluss entsprechend früher ab 1,7 h). Erwartungsgemäß liegt bei Patienten mit kardiogenem Schock häufig eine koronare Dreifäßerkrankung vor [6]. Die Ergebnisse der SHOCK-Studie belegen eindeutig, dass durch eine Akutrevaskularisation mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) die Prognose von Patienten mit kardiogenem Schock aufgrund eines akuten Myokardinfarkts deutlich verbessert werden konnte [7]. Sollte eine PCI nicht möglich sein, wird eine Akutbypassoperation empfohlen [4]. Bei der PCI hat sich die gleichzeitige Gabe eines Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitors bewährt [8]. Die Eingefäß-PCI scheint der Mehrgefäß-PCI überlegen zu sein [4].

Die Koronarperfusion kann durch eine intra-aortale Gegenpulsation (IABP) verbessert und die Nachlast reduziert werden. Das Herzminutenvolumen wird gesteigert ohne gleichzeitigen Anstieg des Sauer-



**Abbildung 2.** Bedeutung des Schrittmacherstroms in der Phase der spontanen Depolarisation (modifiziert nach [23]).

**Figure 2.** Importance of the pacemaker activity in the phase of spontaneous depolarization (modified from [23]).



**Abbildung 3.** Regulation der Herzfrequenz am Sinusknoten durch den Sympathikus und Parasympathikus. Eine Therapie des Patienten im kardiogenen Schock mit Katecholaminen beschleunigt die Herzfrequenz in erster Linie über eine Aktivierung des  $I_f$ -Kanals (modifiziert nach [17]).

**Figure 3.** Regulation of heart rate of the sinus node by the sympathetic and parasympathetic nervous system. Treatment of patients in cardiogenic shock with catecholamines accelerates the heart rate primarily through an activation of the  $I_f$  channel (modified from [17]).

stoffverbrauchs. Leider liegen keine Daten prospektiv-randomisierter Studien vor, die eindeutig belegen können, dass Patienten mit einem kardiogenen Schock von einer Behandlung mit einer IABP profitieren. Unstrittig ist jedoch, dass Zentren mit einem hohen Volumen an IABP-Implantationen in Bezug auf die Prognose der entsprechend behandelten Patienten bessere Ergebnisse erzielen als Zentren mit geringen Zahlen [9].

### Medikamentöse Therapie

Ziel der medikamentösen Therapie des kardiogenen Schocks sollte initial eine hämodynamische Stabilisierung sein, um dann wiederum eine weitere Diagnostik bzw. Therapie (Koronangiographie/Koronarangioplastie [PTCA]) zu unterstützen.

Ähnlich der Datenlage bei der IABP gibt es so gut wie keine randomisierten Studien, die den Einsatz der verschiedenen Vasopressorsubstanzen untersucht haben. In erster Linie werden Katecholamine eingesetzt. Die Verabreichungsdauer sollte so kurz und die Dosierung so gering wie möglich gehalten werden, da über kardiotoxische bzw. proinflammatorische Effekte Wirkverluste auftreten und damit sogar zu einer Übersterblichkeit beitragen können. Eine andere vielversprechende Substanz ist der Inodilatator Levosimendan, welcher in der RUSSLAN-Studie an 504 Patienten untersucht wurde [10]. In weiteren kleinen Untersuchungen zeigte sich Levosimendan auch dem Phosphodiesterasehemmer Enoximon überlegen [11]. Dennoch hat die Therapie mit Levosimendan aktuell noch nicht den Status einer Leitlinienempfehlung erreicht [5].

Enttäuschend verliefen auch Untersuchungen mit einem Inhibitor der NO-Synthase, was darauf hinweist, dass die Pathophysiologie bzw. schlechte Prognose des kardiogenen Schocks nicht nur mit einem wichtigen Aspekt wie dem der zu starken NO-Bildung erklärt werden kann [12].

### Therapie des kardiogenen Schocks mit dem $I_f$ -Kanal-Inhibitor Ivabradin: ein neuer pharmakologischer Ansatz?

Patienten mit einer instabilen Angina-pectoris-Symptomatik oder einem akuten Myokardinfarkt inklusive Patienten mit einem kardiogenen Schock profitieren generell von einer Senkung der Herzfrequenz durch eine Reduktion des myokardialen Sauerstoffbedarfs und einer Verlängerung der Diastole, die für die Koronarperfusion den entscheidenden Parameter darstellt.

Der Einsatz der negativ inotrop und hypotensiv wirksamen  $\beta$ -Blocker ist, wie oben beschrieben, in diesem Fall insbesondere bei Patienten mit grenzwertigem systolischem Blutdruck, akutem Lungenödem oder auch kardiogenem Schock entsprechend den kürzlich publizierten ESC-Leitlinien (European Society of Cardiology) kontraindiziert [5].

Eine stark eingeschränkte linksventrikuläre Funktion kann durch die Akutgabe von  $\beta$ -Blockern weiter verschlechtert und die Myokardischämie durch Absenken des Koronarperfusionsdruckgradienten (Reduktion des systemischen Drucks und Steigerung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks) weiter verstärkt werden [1]. Dies ließ sich in der COMMIT-Studie an mehr als 45 000 Patienten eindrücklich

belegen [13], in der die Akutgabe des  $\beta$ -Blockers Metoprolol bei zunächst unkomplizierten Myokardinfarkten das Auftreten eines kardiogenen Schocks signifikant steigerte. Die Verabreichung von  $\beta$ -Blockern in der Akutphase eines Myokardinfarkts steht deshalb aktuell auf den Prüfstand.

Die linksventrikuläre Dysfunktion im Rahmen eines kardiogenen Schocks ist nicht nur durch eine systolische, sondern auch durch eine diastolische Dysfunktion gekennzeichnet [14], bei der sich insbesondere exzessive Tachykardien hämodynamisch negativ auswirken. Auch hier scheint theoretisch eine isolierte Herzfrequenzreduktion ohne die bekannten negativ lusitropen Effekte der  $\beta$ -Blocker sinnvoll.

Somit kommt Ivabradin, einer Substanz ohne negative Effekte auf die systolische und diastolische Herzfunktion sowie den Blutdruck, eine einzigartige Stellung in der isolierten Reduktion der Herzfrequenz bei diesen hämodynamisch instabilen Patienten zu.

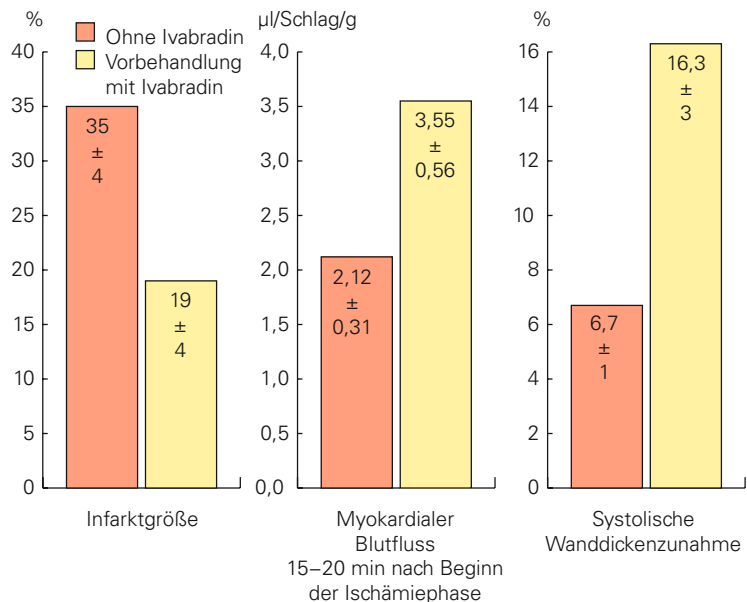
Wie bereits erwähnt, haben vasoaktive Substanzen wie z.B. Dopamin und Dobutamin, die zur Unterstützung von Patienten mit einer schweren linksventrikulären Dysfunktion und inadäquater Gewebepfusion beim kardiogenen Schock eingesetzt werden, den Nachteil, dass sie insbesondere aufgrund der Erhöhung der myokardialen cAMP-Spiegel (zyklisches Adenosinmonophosphat) und damit einer Aktivierung des  $I_f$ -Kanals gleichzeitig Tachykardien hervorrufen. Folglich erhöhen sie den Sauerstoffverbrauch und verstärken so weiter die Ischämie des Herzens beim Patienten mit einem kardiogenen Schock.

Theoretisch kann Ivabradin durch Reduktion der Herzfrequenz die hämodynamische Stabilisierung dieser Patienten eher unterstützen und so den Bedarf an Katecholaminen reduzieren und auch den Zeitraum für den Einsatz der IABP möglicherweise verkürzen.

Im Folgenden werden die Pharmakodynamik und -kinetik des  $I_f$ -Kanal-Inhibitors Ivabradin kurz vorgestellt. Anschließend berichten wir über die vorklinischen Ergebnisse beim Einsatz dieses Medikaments in einem experimentellen Herzinfarktmodell und erste eigene Erfahrungen bei einem Patienten mit kardiogenem Schock im Rahmen eines Hauptstammverschlusses.

### $I_f$ -Kanal-Modulation: ein neues medikamentöses Wirkprinzip

Die spontane elektrische Schrittmacheraktivität des Sinusknotens bestimmt unter physiologischen Bedingungen die Herzfrequenz. Die Schrittmacherfunktion beruht auf der einmaligen Fähigkeit der Schrittmacherzellen, eine spontane, langsame Depolarisation zu generieren, die bei Erreichen des Schwellenpotentials das nächste Aktionspotential auslöst. Der  $I_f$ -Kanal ist



**Abbildung 4.** Effekte von Ivabradin auf Koronarperfusion, systolische Wanddickenzunahme und Infarktgröße im vorklinischen Infarktmodell (modifiziert nach [24]).

**Figure 4.** Effects of ivabradine on coronary perfusion, increase in systolic wall thickness, and infarct size in a preclinical model of myocardial infarction (modified from [24]).

nur während der Diastole offen, während des Aktionspotentials hingegen geschlossen (Abbildung 2).

Im Jahre 1979 wurde der Schrittmacherstrom  $I_f$  von Brown et al. im Sinusknoten des Kaninchens entdeckt [15]. Aufgrund seiner ungewöhnlichen Eigenschaften, speziell der Aktivierung durch Hyperpolarisation der Zellmembran, während sich die meisten spannungsabhängigen Ionenkanäle bei Depolarisation öffnen, wurde der Strom mit „f“ für „funny“ bezeichnet.

Das Ausmaß der Aktivierung des  $I_f$ -Kanals bestimmt die Steigung der langsamen diastolischen Depolarisation, die im Gegenzug das Zeitintervall zwischen den Aktionspotentialen und damit der Herzfrequenz bestimmt [16] (Abbildung 2).

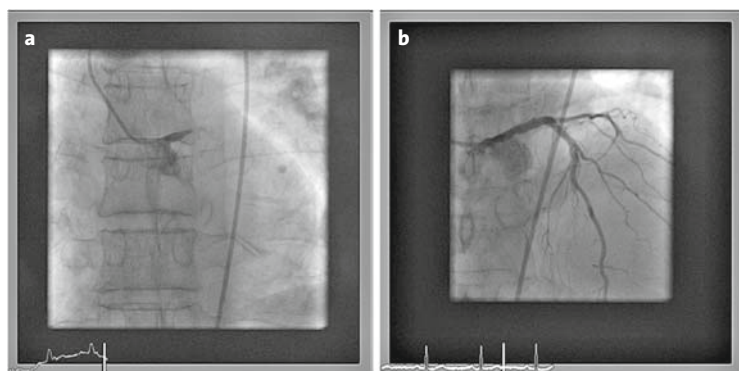
Die Aktivierung wird auch in entscheidendem Maße durch das sympathische Nervensystem bzw. durch den „second messenger cAMP“ mitbeeinflusst.  $\beta$ -adrenerge Substanzen, die auch in der Therapie des kardiogenen Schocks eingesetzt werden, steigern die Stromdichte des  $I_f$ -Kanals und erhöhen damit die Herzfrequenz (Abbildung 3) [17]. Substanzen, die die Parasympathikusaktivität steigern, reduzieren die Herzfrequenz. Ivabradin gelangt über einen geöffneten Kanal in das Zellinnere und inhibiert den Kanal von intrazellulär. Andere Ionenkanäle werden jedoch nicht beeinflusst.



**Tabelle 1.** Hämodynamische Parameter, Begleittherapie und Katecholamintherapie eines Patienten im kardiogenen Schock bei Hauptstammverschluss über die ersten 5 Tage. HF: Herzfrequenz; IABP: intraaortale Gegenpulsation; PAP: pulmonalarterieller Druck; RA: rechtsatrialer Druck; RR: Blutdruck.

**Table 1.** Hemodynamic parameters and medical therapy of a patient in cardiogenic shock due to left main trunk occlusion throughout the first 5 days. HF: heart rate; IABP: intra-aortic balloon counterpulsation; PAP: pulmonary artery pressure; RA: right atrial pressure; RR: blood pressure.

| Parameter                         | 1. Tag | 2. Tag | 3. Tag | 4. Tag | 5. Tag |
|-----------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| IABP                              | +      | -      | -      | -      | -      |
| Ivabradin (mg/die)                | -      | 2 × 5  | 2 × 5  | 2 × 5  | 2 × 5  |
| HF (Schläge/min)                  | 120    | 100    | 80     | 60     | 65     |
| RR diastolisch/systolisch (mmHg)  | 90/50  | 110/60 | 110/70 | 110/70 | 120/80 |
| PAP systolisch/diastolisch (mmHg) | 35/24  | 31/20  | 32/20  | -      | -      |
| RA (mmHg)                         | 15     | 12     | 10     | 12     | 11     |
| Noradrenalin (µg/kg/min)          | 0,31   | 0,25   | 0,17   | 0,15   | -      |
| Adrenalin (µg/kg/min)             | 0,07   | -      | -      | -      | -      |
| Dobutamin (µg/kg/min)             | 11,2   | 3,75   | -      | -      | -      |



**Abbildungen 5a und 5b.** Effekte einer Therapie mit Ivabradin auf den Verlauf eines Patienten mit kardiogenem Schock im Rahmen eines Hauptstammverschlusses. Koronarangiogramm: Hauptstammverschluss (a); nach Akutrevaskularisation (b).

**Figures 5a and 5b.** Effects of therapy with ivabradine on the course of a patient with cardiogenic shock in the context of a left main occlusion. Angiogram: left main occlusion (a); after revascularization (b).

### Vorklinische Studien: Ivabradin und Herzinfarkt

Die meisten klinischen Untersuchungen bezüglich der antiischämischen Wirkung von Ivabradin liegen für das Krankheitsbild der stabilen Angina pectoris vor. Hier wurde in einem großen Programm, das mehr als 5 000 stabile Angina-pectoris-Patienten einschloss, die antiischämische Wirksamkeit von Ivabradin im Vergleich zum  $\beta$ -Blocker Atenolol [18] und zum Calciumantagonisten Amlodipin nachgewiesen [19]. Entsprechend wurde 2006 der Einsatz von Ivabradin bei der Therapie von Patienten mit einer stabilen Angina

pectoris, vor allem bei einer  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker-Unverträglichkeit, empfohlen [20].

Bezüglich des Einsatzes von Ivabradin in der Therapie des akuten Herzinfarkts liegen deutlich weniger Daten vor.

In einem Schweinemodell testete Heusch die Effekte einer Ivabradintherapie auf den myokardialen Blutfluss und die Herzinfarktgröße [21]. Die Tiere wurden 90 min einer kontrollierten LAD-Hypoperfusion und anschließend einer 120-minütigen Reperfusionphase ausgesetzt. Der regionale Blutfluss wurde mit Mikrosphären, die regionale Myokardfunktion mit Hilfe der Sonomikrometrie und die Infarktgröße mit Triphenyltetrazoliumchlorid gemessen.

In diesem Tiermodell reduzierte eine Vorbehandlung mit Ivabradin die Infarktgröße von  $35\% \pm 4\%$  auf  $19\% \pm 4\%$ , steigerte den myokardialen Blutfluss 15–20 min nach Beginn der Ischämiephase von  $2,12 \pm 0,31 \mu\text{l/Schlag/g}$  auf  $3,55 \pm 0,56 \mu\text{l/Schlag/g}$  und die systolische Wanddickenzunahme von  $6,7\% \pm 1\%$  auf  $16,3\% \pm 3\%$  [21] (Abbildung 4).

Diese positiven Ivabradineffekte konnten interessanterweise nur z.T. durch „atriales pacing“ eliminiert werden, ein Indiz dafür, dass neben der Herzfrequenzreduktion auch bisher noch nicht identifizierte pleiotrope Effekte von Ivabradin eine Rolle spielen [21].

Dedkov et al. untersuchten den Effekte von Ivabradin auf die Koronarreserve und den perivaskulären Kollagengehalt im Modell der LAD-Ligatur bei der Ratte. Nach dem Infarkt wurden die Tiere für insgesamt 4 Wochen mit Ivabradin bzw. Placebo behandelt. Die Behandlung mit Ivabradin war in der Lage, den enddiastolischen Ventrikeldruck zu reduzieren und die Ejektionsfraktion zu verbessern. Insbesondere wurde der interstitielle und periarteriöläre Kollagengehalt durch eine Ivabradintherapie drastisch reduziert. Die Reduktion des Kollagengehalts führte gleichzeitig zu einer deutlichen Verbesserung der Koronarreserve [22].

### Fallbeispiel: Effekte einer Therapie mit Ivabradin auf Hämodynamik und Katecholaminverbrauch eines Patienten mit kardiogenem Schock

Ein 55-jähriger Patient wurde mit den Zeichen eines akuten Myokardinfarkts in die Chest-Pain-Unit eingeliefert. Das von Notarzt abgeleitete Zwölf-Kanal-EKG zeigte ausgeprägte deszendierende ST-Strecken-Senkungen inferior  $> 0,4 \text{ mV}$  sowie Hebungen in den Ableitungen aVL,  $V_1$  und  $V_2$ . Noch in der Chest-Pain-Unit wurde der Patient intubationspflichtig und hämodynamisch instabil. Zur Kreislaufunterstützung wurde eine Therapie, bestehend aus Noradrenalin/Adrenalin und Dobutamin, begonnen (Tabelle 1).

Die sofort durchgeführte Herzkatheteruntersuchung zeigte einen ostialen Hauptstammverschluss (Abbildung 5a). Nach der Akutrekannalisation und Stentimplantation (Coulotte-Technik) zeigte sich ein guter Fluss in der LAD und dem RCX (Abbildung 5b). Aufgrund der nach wie vor bestehenden Katecholaminpflichtigkeit wurde dem Patienten noch im Herzkatheterlabor eine IABP implantiert.

Die hämodynamischen Parameter wie systolischer und diastolischer Blutdruck, pulmonalarterieller und rechtsatrialer Druck sowie Herzfrequenz sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Nach Rekanalisation des Hauptstamms lag unter einer Therapie mit Katecholaminen der Blutdruck bei 90/50 mmHg, die Herzfrequenz bei 120 Schlägen/min. Innerhalb von 24 h wurde dann eine Therapie mit Ivabradin 2 × 5 mg/die begonnen. Hierunter stiegen die Blutdruckwerte auf 110/60 mmHg, und die Herzfrequenz sank auf 100 Schläge/min. Die Katecholamindosen konnten im Verlauf ebenfalls deutlich reduziert und die IABP entfernt werden, was zu einer weiteren Reduktion der Herzfrequenz führte. 48 h nach Beginn der Ivabradintherapie lag die Herzfrequenz bei 80 Schlägen/min und nach 72 h bei 60 Schlägen/min. Der Blutdruck betrug konsequent systolisch > 100 mmHg, und die Katecholamine konnten komplett ausgeschlichen werden.

Der weitere stationäre Verlauf erwies sich als komplikationslos. Der Patient konnte bereits 10 Tage nach dem STEMI nach Hause entlassen werden. Die nach 6 Monaten durchgeführte Koronarangiographie zeigte nach wie vor ein perfektes PTCA-Ergebnis.

## Diskussion

An dem vorliegenden Fallbeispiel ließ sich zeigen, dass durch die Initiierung einer Therapie mit Ivabradin die Herzfrequenz bei Patienten mit kardiogenem Schock rasch und effizient reduziert werden konnte. Aufgrund der Katecholaminpflichtigkeit und des niedrigen Blutdrucks wäre eine die Herzfrequenz verlangsamende Therapie mit einem  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker kontraindiziert gewesen. Größere, prospektiv angelegte Studien müssen zeigen, inwieweit sich der Einsatz von Ivabradin bei diesem Patientenkollektiv bewährt.

**Autorenklärung:** F. Post erklärt, es bestehe kein Interessenkonflikt. T. Münzel ist im Advisory Board der Firma Servier und erhält gelegentlich Vortragshonorare von diesem Unternehmen.

## Literatur

1. Topalian S, Ginsberg F, Parrillo JE. Cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2008;36:Suppl:566–74.

2. Fox KA, Anderson FA Jr, Dabbous OH, et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart* 2007;93:177–82.

3. Hasdai D, Harrington RA, Hochman JS, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade and outcome of cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:685–92.

4. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation* 2008;117:686–97.

5. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909–45.

6. Sanborn TA, Sleeper LA, Webb JG, et al. Correlates of one-year survival in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: angiographic findings from the SHOCK trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1373–9.

7. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA* 2006;295:2511–5.

8. Heer T, Zeymer U, Juenger C, et al. Beneficial effects of abciximab in patients with primary percutaneous intervention for acute ST segment elevation myocardial infarction in clinical practice. *Heart* 2006;92:1484–9.

9. Chen EW, Canto JG, Parsons LS, et al. Relation between hospital intra-aortic balloon counterpulsation volume and mortality in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation* 2003;108:951–7.

10. Moiseyev VS, Polder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002;23:1422–32.

11. Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, et al. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2008;36:2257–66.

12. Alexander JH, Reynolds HR, Stebbins AL, et al. Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1657–66.

13. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622–32.

14. Califf RM, Bengtson JR. Cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1994;330:1724–30.

15. Brown H, Difrancesco D, Noble S. Cardiac pacemaker oscillation and its modulation by autonomic transmitters. *J Exp Biol* 1979;81:175–204.

16. Schipke JD, Buter I, Hohlfeld T, et al. Selective I<sub>1</sub> channel inhibition: an alternative for treating coronary artery disease? *Herz* 2006;31:55–74.

17. DiFrancesco D, Tortora P. Direct activation of cardiac pacemaker channels by intracellular cyclic AMP. *Nature* 1991;351:145–7.

18. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I<sub>1</sub> inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529–36.

19. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, et al. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007;67:393–405.

20. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341–81.

21. Heusch G. Pleiotropic action(s) of the bradycardic agent ivabradine: cardiovascular protection beyond heart rate reduction. *Br J Pharmacol* 2008;155:970–1.

22. Dedkov EI, Zheng W, Christensen LP, et al. Preservation of coronary reserve by ivabradine-induced reduction in heart rate in infarcted rats is associated with decrease in perivascular collagen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H590–8.

23. DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I<sub>1</sub> current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs* 2004;64:1757–65.

24. Heusch G, Skyschally A, Gres P, et al. Improvement of regional myocardial blood flow and function and reduction of infarct size with ivabradine: protection beyond heart rate reduction. *Eur Heart J* 2008;29:2265–75.

## Korrespondenzanschrift

Felix Post  
 II. Medizinische Klinik  
 und Poliklinik  
 Universitätsmedizin  
 der Johannes Gutenberg-  
 Universität  
 Langenbeckstraße 1  
 55131 Mainz  
 Telefon (+49/6131)  
 17-2995, Fax -6613  
 E-Mail: post@2-med.  
 klinik.uni-mainz.de