

R.H.G. Schwinger<sup>1</sup> · C. Zobel<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Klinik II, Klinikum Weiden, Lehrkrankenhaus der Universität Regensburg, Weiden i.d. OPf.

<sup>2</sup> Klinik III für Innere Medizin, Universität zu Köln

# Ivabradin

## Selektive Herzfrequenzsenkung als neue Therapieoption

Für nahezu alle Säugetiere besteht eine lineare, semilogarithmische Beziehung zwischen der Ruheherzfrequenz und der Lebenserwartung ([1]; **Abb. 1**). Menschen mit einer durchschnittlichen Ruheherzfrequenz zwischen 60/min und 80/min und einer Lebenserwartung von ~80 Jahren bilden bei dieser Beziehung eine Ausnahme. Eine Erklärung hierfür liefern am ehesten die Verbesserung der Lebensumstände und der medizinische Fortschritt, da bis ca. 1900 der Mensch ebenfalls einer Beziehung zwischen Ruheherzfrequenz und Lebenserwartung unterlag.

► **Es besteht eine inverse Beziehung zwischen Ruheherzfrequenz und Lebenserwartung**

Epidemiologische Studien belegen auch für den modernen Menschen einen inversen Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Lebenserwartung [2, 3]. Insbesondere die kardiovaskuläre Sterblichkeit zeigt eine enge Beziehung zur Ruheherzfrequenz [4, 5]. Dies gilt sogar, wenn in multivariater Analyse eine Medikation mit  $\beta$ -Blockern berücksichtigt wird [6, 7]. Auch bei relativ jungen Menschen mit niedrigem Erkrankungsrisiko ist eine derartige Korrelation zu beobachten [8]. Aus einer japanischen Beobachtungsstudie wurde abgeleitet, dass jeder Anstieg der Ruheherzfrequenz über 60/min mit einem höheren Sterblichkeitsrisiko verbunden ist [9]. Die zentrale Rolle der Herzfrequenz zeigt sich auch in ih-

rer direkten Einflussnahme auf das Herzminutenvolumen und den myokardialen Sauerstoffverbrauch.

### Bedeutung der Herzfrequenz für die Myokardischämie

Eine myokardiale Ischämie tritt auf, wenn die Koronarperfusion nicht ausreicht, um den Sauerstoffbedarf des Myokards zu decken. Die wesentlichen Determinanten des myokardialen Sauerstoffbedarfs sind die Herzfrequenz, die Wandspannung und der kontraktile Status. Alle Substanzen die eine oder mehrere Determinanten vermindern, sind daher prinzipiell für die Therapie der koronaren Herzerkrankung geeignet. Goldstandard sind  $\beta_1$ -selektive  $\beta$ -Blocker die vorwiegend über eine Verminderung der Herzfrequenz, aber wahrscheinlich auch über ihre negative inotrope Wirkung eine Abnahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs erzielen. Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ bewirken ebenfalls eine Herzfrequenzsenkung, sind negativ inotrop und verbessern als Folge einer Verringerung des Koronarwiderstands auch das Sauerstoffangebot für das ischämische Myokard.

Eine verminderte Herzfrequenz wirkt sich über verschiedene Mechanismen positiv auf die Herzfunktion aus. Eine Abnahme der Herzfrequenz verlängert die Dauer der Diastole (**Tab. 1**), so dass mehr Zeit für die Durchblutung des Herzens zur Verfügung steht. Zusätzlich konnte ein Einfluss der Herzfrequenz auf

die Dynamik atherosklerotischer Prozesse an den Koronarien belegt werden [10]. Eine erhöhte Herzfrequenz wurde auch mit einem erhöhten Risiko für Plaquerupturen in den Koronararterien in Verbindung gebracht, und dies unabhängig vom Blutdruck [11].

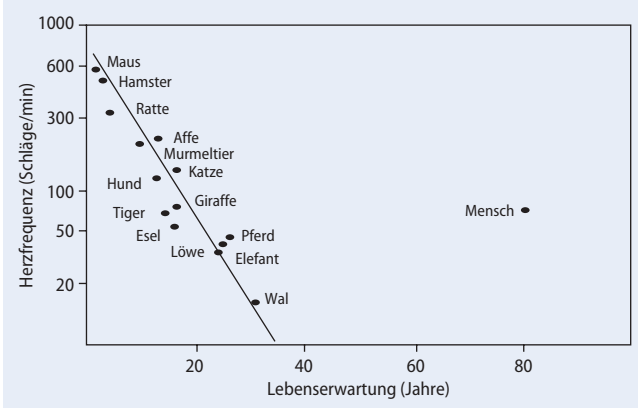
Experimentelle Daten stützen die Hypothese, dass eine Herzfrequenzsenkung für den Großteil der antiischämischen Effekte der  $\beta$ -Blocker verantwortlich ist. Bei Patienten mit Angina Pectoris konnte die Wirkung von Timolol auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch weitgehend durch atriale Stimulation wieder aufgehoben werden [12].

### Bedeutung der Herzfrequenz für die Kontraktionskraft

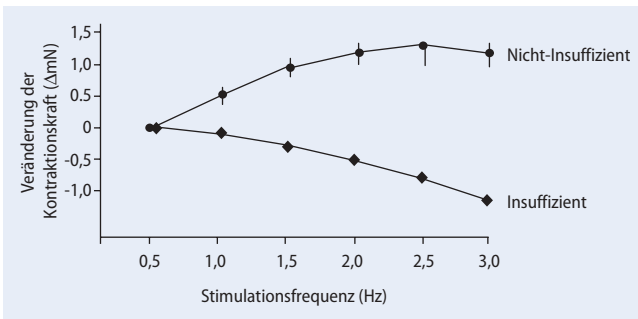
Herzinsuffizienz ist durch eine Zunahme der Ruheherzfrequenz gekennzeichnet. Die gesteigerte Herzfrequenz beruht zum Teil auf einer chronischen Aktivierung des sympathischen Nervensystems und zum Teil auf einer Abnahme der Aktivität

**Tab. 1** Folgen der Frequenzzunahme bei chronischer Herzinsuffizienz

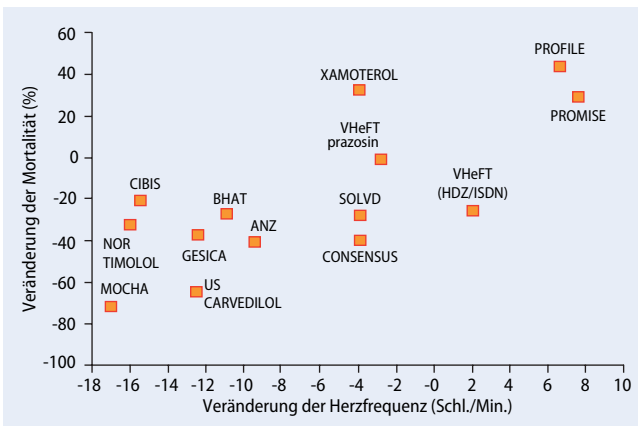
Abnahme der Diastolendauer
Zunahme des LVEDP
Abnahme des koronaren Perfusionsdruckes
Abnahme der Kontraktionskraft
Abnahme der Lusitropie
Diastolische Compliancestörungen
Zunahme des myokardialen O <sub>2</sub> -Verbrauches
Ischämiereaktion



**Abb. 1** ◀ Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Lebenserwartung. (Mod. nach [1])



**Abb. 2** ◀ Negative Kraft-Frequenz-Beziehung in insuffizientem Herzmuskelgewebe. (Mod. nach [29])



**Abb. 3** ◀ Beziehung zwischen der Abnahme der Herzfrequenz und der Veränderung der Mortalität in den großen Herzinsuffizienzstudien. (Mod. nach [30])

des vagalen Nervensystems [13, 14]. Hinzu kommt, dass bei systolischer Herzinsuffizienz eine negative Beziehung zwischen Herzfrequenz und Herzzeitvolumen besteht. Dies beruht überwiegend auf einer gestörten Kraft-Frequenz-Beziehung des Myokards ([15]; **Abb. 2**). Diese wiederum ist Folge einer gestörten intrazellulären Kalziumhomöostase [16]. Eine Abnahme der Herzfrequenz bewirkt also innerhalb gewisser Grenzen beim insuffizienten Herzen im Gegensatz zum gesunden Herzen eine Zunahme der Kontraktionskraft und des Herzzeitvolumens. Die klinischen Erfolge der  $\beta$ -Blocker in der Therapie der Herzinsuffizienz beruhen sicher auch zum Teil auf diesen Zusam-

menhängen. Dies lässt sich dadurch belegen, dass ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen der Herzfrequenzabnahme und der Verminderung der Sterblichkeit in den Herzinsuffizienzstudien zu bestehen scheint (**Abb. 3**).

### Neuer Therapieansatz: isolierte Reduktion der Herzfrequenz

Der Einsatz einer Substanz mit einer isolierten herzfrequenzsenkenden Wirkung ist somit bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und/oder eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion von Nutzen. Dies gilt insbesondere für Patienten, bei denen die Auswir-

kungen der derzeit verwendeten Substanzen ( $\beta$ -Blocker und Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropiridin-Typ) auf andere Organsysteme eine Verwendung als nicht angezeigt erscheinen lassen. Vorteile könnten sich bei Patienten mit Asthma bronchiale, Psoriasis, Diabetes mellitus oder arterieller Hypotonie (oder bei Patienten mit Sinustachykardie und Aortenstenose) ergeben. Speziell bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA IV wäre eine spezifische Herzfrequenzreduktion ohne die bei Therapie mit  $\beta$ -Blockern auftretende passagere negative Inotropie möglicherweise von Vorteil. Aber auch herzkrankte Patienten mit AV-Blockierungen könnten von einer solchen Therapie profitieren. Die nicht unerhebliche Zahl der männlichen Patienten, die unter einer  $\beta$ -Blockertherapie an Potenzstörungen leiden, stellt ebenfalls eine potenzielle Zielgruppe für eine isolierte Reduktion der Herzfrequenz dar.

### $I_f$ -Kanalmodulation als neues Therapieprinzip

#### 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 (Phase 4 des Aktionspotenzials) zu generieren, die bei Erreichen des Schwellenpotenzials das nächste Aktionspotenzial auslöst (**Abb. 4**). Die so erzeugten rhythmischen Aktionspotenziale setzen sich im Reizleitungssystem des Herzens fort und lösen die Kontraktionen des Myokards aus. Für die spontane Depolarisation sind verschiedene Ionenkanäle (Kalziumkanäle  $I_{CaL}$ ,  $I_{CaT}$ , Kaliumkanal  $I_K$ ) verantwortlich, unter diesen spielt der  $I_f$ -Kanal eine zentrale Rolle [17].

Das Ausmaß der Aktivierung des  $I_f$ -Kanals bestimmt die Steigung der langsamen diastolischen Depolarisation, die im Gegenzug das Zeitintervall zwischen den Aktionspotenzialen und damit die Herzfrequenz bestimmt (**Abb. 4**). Der  $I_f$ -Kanal weist ungewöhnliche Stromeigenschaften auf wie die Aktivierung durch Hyperpo-

R.H.G. Schwinger · C. Zobel

### Ivabradin. Selektive Herzfrequenzsenkung als neue Therapieoption

#### Zusammenfassung

Die Herzfrequenz in Ruhe steht in engem Zusammenhang mit dem allgemeinen und speziell dem kardiovaskulären Mortalitätsrisiko. Eine Reduktion der Mortalität durch kardiovaskulär wirksame Substanzen scheint zumindest teilweise in ihren herzfrequenzsenkenden Eigenschaften begründet zu sein. Sowohl die Pathophysiologie der Angina Pectoris bei koronarer Herzerkrankung als auch das Auftreten einer Herzinsuffizienz bei eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion sind eng mit der Ruheherzfrequenz verknüpft. Eine isolierte Herzfrequenzreduktion erscheint daher als interessanter neuer Therapieansatz und ist erstmals durch den selektiven I<sub>f</sub>-Kanalblocker Ivabradin möglich. Ivabradin hemmt die spontane Depolarisation am Sinusknoten und führt so zu einer Reduktion

der Herzfrequenz ohne andere kardiale Parameter oder das intrazelluläre cAMP zu verändern und ohne direkte negativ inotrope Wirkung. Erste klinische Studien erlauben einen Einsatz von Ivabradin als Reservemedikament für Patienten mit stabiler Angina Pectoris, die Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für  $\beta$ -Blocker aufweisen. Auf Basis ausstehender Studien könnte die Anwendung der Substanz auch auf andere kardiovaskuläre Erkrankungen, wie z. B. die Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen, ausgedehnt werden.

#### Schlüsselwörter

Herzfrequenz · I<sub>f</sub>-Kanal · Angina Pectoris · Ivabradin · Sterblichkeit

larisation oder die Modulierbarkeit durch das zyklische AMP (cAMP). Er erhielt daher die Bezeichnung „f“ für „funny“ und ist zeit- und spannungsabhängig permeabel für Kalium und Natrium im Verhältnis 4:1. Vermittelt über cAMP steigern  $\beta$ -adrenerge Agonisten die Stromdichte des I<sub>f</sub> und erhöhen damit die Herzfrequenz (Abb. 5). Substanzen, die die Aktivität des Parasympathikus steigern, wirken diesem Effekt entgegen. Ivabradin hingegen bindet direkt an den I<sub>f</sub>-Kanal und vermindert die Stromdichte, sodass es über eine Abflachung der spontanen Depolarisation zu einer Abnahme der Herzfrequenz kommt. Ivabradin gelangt durch den geöffneten Kanal in das Zellinnere und inhibiert den Kanal von intrazellulär (IC<sub>50</sub> ca. 2,8  $\mu$ M). Andere Ionenkanäle werden bei klinisch relevanten Dosierungen nicht beeinflusst ([18, 19]; Hemmung des I<sub>Ca</sub> um 18% bzw. des I<sub>K</sub> um 16% durch 10  $\mu$ M Ivabradin, therapeutische Plasmakonzentrationen 0,05–0,07  $\mu$ M). I<sub>f</sub>-Kanäle sind im Reizbildungs- und Leitungssystem sowie im atrialen und ventrikulären Myokard nachgewiesen worden.

#### Pharmakokinetik

Zu Beginn wird eine Behandlung mit einer Dosis von 2-mal 5 mg pro Tag empfohlen (Voraussetzung: Ruheherzfrequenz über 60/min). Nach etwa 3 Wochen kann eine Dosissteigerung auf 2-mal 7,5 mg vorgenommen werden, falls die Ruheherzfrequenz weiter über 60/min liegt. Maximale Plasmakonzentrationen werden bei einer oralen Bioverfügbarkeit von ~40% ca. 1–2 h nach Einnahme erreicht. Metabolisiert wird Ivabradin über Cytochrom-P450 (Isoenzym 3A4). Da die Substanz aber nur eine geringe Affinität besitzt, wird der Abbau anderer Arzneistoffe nicht beeinflusst. Hieraus ergibt sich aber, dass eine Kombination mit Substanzen, die CYP3A4 in größerem Ausmaß induzieren oder inhibieren, nicht empfohlen werden kann. Die Ausscheidung erfolgt über den Stuhl und den Urin zu ungefähr gleichen Anteilen. Eine Nierenfunktionsstörung erfordert bis zu einer Kreatininclearance von >15 ml/h keine Dosisanpassung. Bei noch schlechterer Nierenfunktion liegen bisher keine Erfahrungen vor.

### Ivabradine. Selective reduction of heart rate as a new therapeutic option

#### Abstract

The heart rate at rest is closely associated with total and, in particular, cardiovascular mortality. The reduction in mortality due to treatment with cardiovascular drugs seems to be partly linked with their ability to reduce the heart rate. Both the pathophysiology of angina pectoris in coronary heart disease as well as the development of cardiac insufficiency with reduced left ventricular function are closely associated with resting pulse rate. Therefore, a selective reduction in heart rate is viewed as an interesting therapeutic principle. Such a reduction can be achieved with the new, specific I<sub>f</sub>-channel blocker ivabradine. Ivabradine inhibits the spontaneous

depolarisation in the sinus node and thereby reduces heart rate. Other cardiac parameters such as intracellular cAMP or the inotropic state are not influenced. Recent clinical studies allow the application of ivabradine as an alternative agent in patients with stable angina pectoris who do not tolerate beta-blockade. Pending ongoing studies, ivabradine might also be useful for other cardiovascular diseases such as heart failure or rhythm disorders.

#### Keywords

Heart rate · I<sub>f</sub>-channel · Angina pectoris · Ivabradine · Mortality

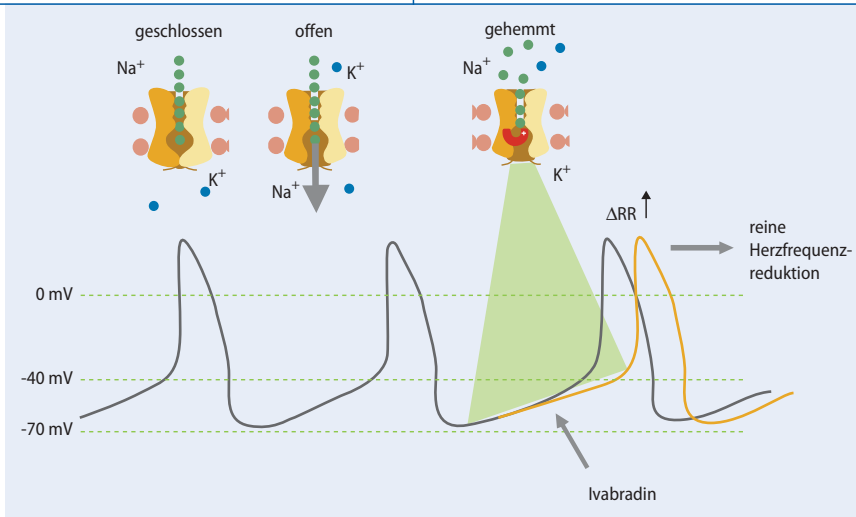


Abb. 4 ▲ Bedeutung des Schrittmacherstroms  $I_f$  in der Phase der spontanen Depolarisation. (Mod. nach [19, 31])

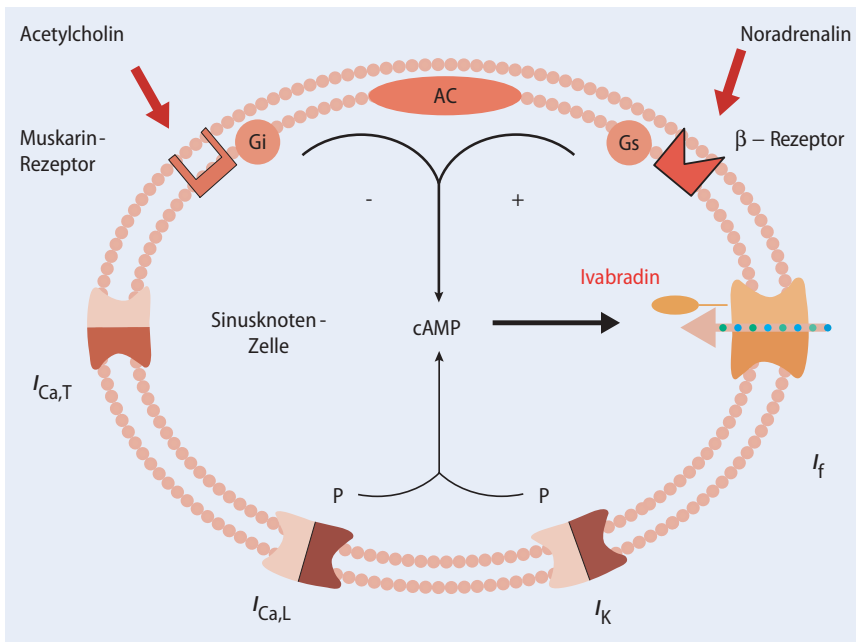


Abb. 5 ▲ Regulation der Herzfrequenz im Sinusknoten

### Verträglichkeit

Wesentlichste substanzspezifische unerwünschte Wirkung ist eine Sinusbradykardie. Da Ivabradin jedoch seine Wirkung frequenzabhängig entfaltet und somit die Wirkung mit sinkender Herzfrequenz abnimmt, ist das Risiko für schwere Bradykardien niedrig. Ausgeprägte Bradykardien mit Frequenzen kleiner 40/min wurden bei 0,1% der Patienten beobachtet [20]. Aufgrund der Tatsache, dass  $I_f$ -Kanäle auch in der Retina vorkommen, erklären sich dosisabhängige reversib-

le visuelle Störungen, die sich als Aufhellungen in umschriebenen Abschnitten des Gesichtsfelds (Phosphene) manifestieren. In der Dosierung von 2-mal 10 mg traten diese Störungen bei etwa 15% der behandelten Patienten auf, in der Dosierung von 2-mal 2,5 mg bei 2% der Patienten [20, 21]. Diese Sehveränderungen verschwinden im Verlauf der Therapie bei etwa 77,5% der betroffenen Patienten und haben keinen Einfluss auf das Bedienen von Maschinen oder das Führen von Fahrzeugen. Weniger als 1% der Patienten wurde durch diese Symptome zum Therapieabbruch ver-

anlasst. Die AV-Überleitung und die intraventrikuläre Erregungsleitung bleiben unbeeinflusst [22]. Die frequenzkorrigierte QT-Zeit wird nicht verändert. Blutdrucksenkende oder bronchoobstruktive Wirkungen wurden nicht beobachtet. Unspezifische Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindel lagen in den bisherigen Studien auf Placeboniveau.

### Kontraindikationen

Wesentliche Kontraindikationen für Ivabradin sind eine Ruheherzfrequenz unter 60/min, das Syndrom des kranken Sinusknotens, sinuatriale Blockbilder, AV-Block Grad III, schwere Hypotonien, instabile Angina Pectoris, kardiogener Schock, akuter Myokardinfarkt sowie Schwangerschaft und Stillzeit.

### Klinische Erfahrungen mit Ivabradin

#### Studien an Patienten mit stabiler Angina Pectoris

Die Wirkung von Ivabradin wurde bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris in 3 randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. Bei der ersten Studie, die gleichzeitig die Dosisfindung als Zielsetzung hatte, wurden 360 Patienten mit stabiler Angina Pectoris und koronarer Herzkrankung mit Ivabradin behandelt [21]. Die Patienten erhielten entweder Placebo oder eine von 3 oralen Dosen Ivabradin (2-mal 2,5, 5 oder 10 mg) über einen Zeitraum von 2 Wochen. Der Therapieerfolg wurde anhand eines symptomlimitierten Ergometerbelastungstoleranztests beurteilt. Unter Therapie kam es im Vergleich zum Placebo zu einer signifikanten Zunahme der Zeit bis zum Auftreten von Angina Pectoris und ST-Streckensenkungen. Die Wirkung im Hinblick auf das verzögerte Auftreten einer ST-Streckensenkung trat ab einer Dosis von 2-mal 5 mg ein, zu einem verzögerten Auftreten von Angina Pectoris kam es erst in der Gruppe die 2-mal 10 mg Ivabradin erhielt. Die Abnahme der Ruheherzfrequenz war ebenfalls dosisabhängig und betrug ca. 15 Schläge/min in der Gruppe die 2-mal 10 mg erhielt. Zusätzlich berichteten die Patienten

über ein vermindertes Auftreten von Angina-Pectoris-Anfällen im Alltag.

In der INITIATIVE-Studie [20] wurde Ivabradin mit dem  $\beta$ -Blocker Atenolol an 939 Patienten mit stabiler Angina Pectoris verglichen. Ziel war der Nachweis der Nichtunterlegenheit. Die Patienten erhielten zunächst für 4 Wochen entweder 5 mg Ivabradin 2-mal täglich oder 50 mg Atenolol 1-mal täglich und dann 7,5 oder 10 mg Ivabradin 2-mal täglich oder 100 mg Atenolol 1-mal täglich für weitere 12 Wochen. Belastungsuntersuchungen wurden zum Zeitpunkt der Randomisation, nach 4 und 16 Wochen Therapie durchgeführt. Für alle beobachteten Parameter konnte die Nichtunterlegenheit von Ivabradin gegenüber Atenolol in der symptomatischen Therapie der stabilen Angina Pectoris nachgewiesen werden (■ **Abb. 6**).

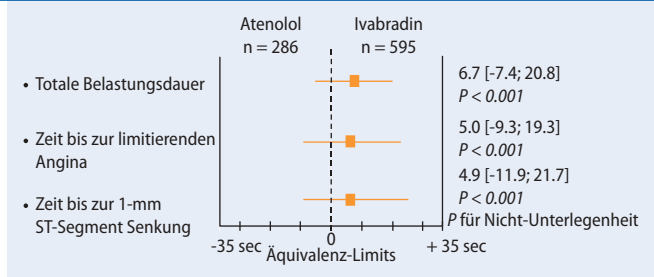
In der 3. Studie, die bisher nur in Abstractform veröffentlicht wurde, erfolgte ein Vergleich von Ivabradin mit Amlodipin ebenfalls bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris und dem Ziel, die Nichtunterlegenheit nachzuweisen [23]. Es wurden 1195 Patienten entweder mit 10 mg Amlodipin 1-mal täglich oder mit 7,5 oder 10 mg Ivabradin 2-mal täglich über einen Zeitraum von 3 Monaten behandelt. Auch hier konnte eine Nichtunterlegenheit von Ivabradin gegenüber Amlodipin im Hinblick auf die objektive und subjektive Belastungstoleranz nachgewiesen werden.

Über eine prognostische Bedeutung von Ivabradin in der Therapie der koronaren Herzerkrankung kann zum jetzigen Zeitpunkt keine Aussage getroffen werden, da entsprechende Endpunktstudien nicht vorliegen. Auf Basis der oben genannten Studien wurde Ivabradin in die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Behandlung der stabilen Angina Pectoris als Reservemedikament bei Unverträglichkeit/Kontraindikation für  $\beta$ -Blocker aufgenommen [24].

### Untersuchungen an Patienten mit Herzinsuffizienz

An herzinsuffizienten Patienten liegen bisher nur kleinere Untersuchungen mit Ivabradin vor. In einer randomisierten, placebokontrollierten Untersuchung an 44 Patienten mit linksventrikulärer Dys-

**Abb. 6** ► Nachweis der Nichtunterlegenheit von Ivabradin gegenüber Atenolol bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris. (Mod. nach [20])



funktion (Ejektionsfraktion ~35%) reduzierte eine 1-malige Gabe von Ivabradin die Herzfrequenz in Ruhe um mehr als 17%, veränderte jedoch nicht die echokardiographisch gemessene linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die Verkürzungsfraktion oder das Schlagvolumen [25].

Es wurden 65 Patienten mit einer mittleren Ejektionsfraktion von 40% 5/1 zu Ivabradin 10 mg 2-mal täglich oder Placebo randomisiert [26]. Alle Patienten waren im klinischen Stadium NYHA II und erhielten einen ACE-Hemmer, aber keinen  $\beta$ -Blocker. Die Ruheherzfrequenz nahm in der Verumgruppe im Mittel um 16 Schläge/min ab, in der Placebogruppe um 6 Schläge/min. Nach einem Beobach-

tungszeitraum von 3 Monaten zeigten die Patienten in der Verumgruppe eine Tendenz zu einer größeren Abnahme des enddiastolischen und endsystolischen Volumens. Tierexperimentelle Daten an einem Herzinsuffizienzmodell (Ratten mit Ligatur der linken Koronararterie) zeigen einen positiven Effekt von Ivabradin auf die linksventrikuläre Pumpfunktion und das strukturelle Remodeling [27]. Eine Bedeutung von Ivabradin bei der Behandlung von (ventrikulären) Herzrhythmusstörungen ist bisher nicht untersucht. Eine antiarrhythmische Eigenschaft ist unter pathophysiologischen Bedingungen, bei denen der Schrittmacherstrom  $I_f$  erhöht und die Vulnerabilität des Myokards

Hier steht eine Anzeige.





gesteigert ist, wie bei Herzinsuffizienz und Hypertrophie denkbar.

### Fazit für die Praxis

Die isolierte Beeinflussung der Herzfrequenz über eine Hemmung der I<sub>f</sub>-Kanäle im Sinusknoten scheint eine vielversprechende neue Therapieoption darzustellen. Auf Basis der klinischen Datenlage erscheint momentan nur eine Anwendung bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris und Unverträglichkeit/Kontraindikation für eine  $\beta$ -Blocker-Therapie angezeigt. Weitere Studien, die sich der Frage eines prognostischen Effekts von Ivabradin widmen, eröffnen möglicherweise in Zukunft eine breitere Anwendung. Als Beispiel sei hier die BEAUTIFUL-Studie genannt, die bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion <39% den Einfluss von Ivabradin auf den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Sterblichkeit und Krankenhausaufnahme bei akutem Herzinfarkt, Neuauftreten oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz untersucht [28]. Der erste Patient wurde hier Anfang 2005 eingeschlossen, die Studienergebnisse werden für 2008 erwartet.

### Korrespondierender Autor

**Prof. Dr. R.H.G. Schwinger**



Medizinische Klinik II, Klinikum Weiden, Lehrkrankenhaus der Universität Regensburg Söllnerstraße 16, 92637 Weiden i.d. OPf. Robert.Schwinger@Klinikum-Weiden.de

**Interessenkonflikt.** Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

### Literatur

- Levine HJ (1997) Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 30: 1104–1106
- Goldberg RJ, Larson M, Levy D (1996) Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 156: 505–509
- Reunanen A, Karjalainen J, Ristola P et al. (2000) Heart rate and mortality. *J Intern Med* 247: 231–239
- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Jr., Cupples LA (1987) Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 113: 1489–1494
- Palatini P (1999) Elevated heart rate as a predictor of increased cardiovascular morbidity. *J Hypertens Suppl* 17: S3–10
- Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D et al. (1986) The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J* 7: 279–288
- Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC (2005) Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 26: 967–974
- Seccareccia F, Pannoza F, Dima F et al. (2001) Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS project. *Am J Public Health* 91: 1258–1263
- Fujiura Y, Adachi H, Tsuruta M et al. (2001) Heart rate and mortality in a Japanese general population: an 18-year follow-up study. *J Clin Epidemiol* 54: 495–500
- Perski A, Olsson G, Landou C et al. (1992) Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. *Am Heart J* 123: 609–616
- Heidland UE, Strauer BE (2001) Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 104: 1477–1482
- Simonsen S, Ihlen H, Kjekshus JK (1983) Haemodynamic and metabolic effects of timolol (Blocadren) on ischaemic myocardium. *Acta Med Scand* 213: 393–398
- Swedberg K, Viquerat C, Rouleau JL et al. (1984) Comparison of myocardial catecholamine balance in chronic congestive heart failure and in angina pectoris without failure. *Am J Cardiol* 54: 783–786
- Panina G, Khot UN, Nunziata E, Cody RJ, Binkley PF (1995) Assessment of autonomic tone over a 24-hour period in patients with congestive heart failure: relation between mean heart rate and measures of heart rate variability. *Am Heart J* 129: 748–753
- Schwinger RH, Bohm M, Koch A, Erdmann E (1992) Force-frequency relation in human heart failure. *Circulation* 86: 2017–2018
- Schwinger RH, Bohm M, Schmidt U et al. (1995) Unchanged protein levels of SERCA II and phospholamban but reduced Ca<sup>2+</sup> uptake and Ca(2+)-ATPase activity of cardiac sarcoplasmic reticulum from dilated cardiomyopathy patients compared with patients with nonfailing hearts. *Circulation* 92: 3220–3228
- Accili EA, Proenza C, Baruscotti M, DiFrancesco D (2002) From funny current to HCN channels: 20 years of excitation. *News Physiol Sci* 17: 32–37
- Bois P, Bescond J, Renaudon B, Lenfant J (1996) Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. *Br J Pharmacol* 118: 1051–1057
- Bucchi A, Baruscotti M, DiFrancesco D (2002) Current-dependent block of rabbit sino-atrial node I(f) channels by ivabradine. *J Gen Physiol* 120: 1–13
- Tardif JC, Ford I, Tendera M et al. (2005) Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 26: 2529–2536
- Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G (2003) Anti-anginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 107: 817–823
- Camm AJ, Lau CP (2003) Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine (S 16257) in adult patients with normal baseline electrophysiology. *Drugs R D* 4: 83–89
- Ruzyllo W, Ford IF, Tendera MT, Fox KF (2004) Anti-anginal and antiischaemic effects of the I(f) current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapies in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 25 [Suppl], Abstract 878

Hier steht eine Anzeige.

24. Fox K, Garcia MA, Ardissino D et al. (2006) 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* 27: 1341–1381
25. Manz M, Reuter M, Lauck G et al. (2003) A single intravenous dose of ivabradine, a novel I(f) inhibitor, lowers heart rate but does not depress left ventricular function in patients with left ventricular dysfunction. *Cardiology* 100: 149–155
26. Jondeau G, Korewicki J, Vasiliaskas D (2004) Effect of ivabradine in patients with left ventricular systolic dysfunction and coronary artery disease. *Eur Heart J* 25 [Suppl], Abstract 491
27. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A et al. (2004) Long-term heart rate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation* 109: 1674–1679
28. Fox K, Ferrari R, Tendera M et al. (2006) Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morbidity-mortality Evaluation of the I(f) inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL) study. *Am Heart J* 152: 860–866
29. Schwinger RH, Bohm M, Erdmann E (1992) Inotropic and lusitropic dysfunction in myocardium from patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 123: 116–128
30. Swedberg K, Kjeksus J, Snapinn S (1999) Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J* 20: 136–139
31. DiFrancesco D, Camm JA (2004) Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs* 64: 1757–1765

# Termine

Möchten Sie eine Veranstaltung ankündigen?

Bitte tragen Sie Ihre Termine auf der Kongress-Seite von [www.CRICS.springer.de](http://www.CRICS.springer.de) ein.

Wir freuen uns auf Ihre Veranstaltungshinweise!

## April 2007

Meran 28.04.-01.05.2007

### Intensivkurs Kardiologie

Auskunft: Berufsverband Dt. Internisten e.V.,

Schöne Aussicht 5, 65193 Wiesbaden,

Fon: 0611-1813322; - 24,

Fax: 0611-1813323,

fortbildung@bdi.de,

[www.bdi.de](http://www.bdi.de)

## Mai 2007

Nürnberg 09.-16.05.2007

### Rhythmologie

2-telliges Seminar, jeweils von 15:30 bis 18:00 Uhr

Themen: Bradykardie und tachykardie

Rhythmusstörungen, aktueller Stand der

Antiarrhythmika-Therapie, Indikation zur Schritt-

macherimplantation, ICD-Therapie

Auskunft: Herr Hans Beck, Klinikum Nürnberg,

Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1, 90419 Nürnberg,

Fon: 0911/398-2709,

Fax: 0911/398-3405,

[h.beck@klinikum-nuernberg.de](mailto:h.beck@klinikum-nuernberg.de),

<http://www.klinikum-nuernberg.de>

Innsbruck 11.-12.05.2007

### Herz-Kreislaferkrankungen - Lebensstilerkrankungen. Die Rolle der Psychologie in Behandlung, Prävention und Forschung

10. Fachtagung des Berufsverbandes

Österreichischer PsychologInnen

Themen: Lebensstilmodifikation,

Kinderkardiologie, Psychologie in

der Kardiologie, Komorbidität:

Angst-Depression, Psychotherapie mit

HerzpatientInnen

Auskunft: Frau Dr. Edith Benkö, BÖP,

Möllwaldplatz 4 A -, 1040 Wien, Österreich,

Fon: 0043/14072671,

Fax: 0043/1407267130,

[klinger@boep.or.at](mailto:klinger@boep.or.at),

[www.boep.or.at](http://www.boep.or.at); [www.kardiopsychologie.at](http://www.kardiopsychologie.at)

Hamburg 16.-19.05.2007

### 42. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft

Auskunft: K.I.T. GmbH, Kurfürstendamm 71,

10709 Berlin,

Fon: 030 - 24603-0,

Fax: 030 - 24603-200,

[ddg2007@kit-group.org](mailto:ddg2007@kit-group.org),

[www.kit-group.org](http://www.kit-group.org)

Chicago 19.-23.05.2007

### 22. Annual Scientific Meeting of the American Society of Hypertension

Auskunft: American Society of Hypertension, 515

Madison Avenue, Suite 2112, 10022 New York,

USA,

Fon: 001 212/644 0650,

Fax: 001 212/644 0658,

[ash@ash-us.org](mailto:ash@ash-us.org),

[www.ash-us.org](http://www.ash-us.org)

Münster 21.-25.05.2007

### Intensivkurs Nieren- und

### Hochdruckkrankheiten

Auskunft: Akademie Niere, Goethestr. 5, 40237

Düsseldorf,

Fon: 0211 60069299 oder 97,

Fax: 0211 60069298,

[info@akademie-niere.de](mailto:info@akademie-niere.de),

[www.akademie-niere.de](http://www.akademie-niere.de)

## Juni 2007

themediacentre, Berlin 08.-09.06.2007

### Echtzeit 3-D-Echokardiographie

Wird sie ein neues diagnostisches Verfahren für den „sanften Blick ins Herz“?

Themen: Echokardiographie

Auskunft: Frau Heike Eiber, eiberCOM,

Großvenedigerstr. 37a, 81671 München,

Fon: 089 49059613,

Fax: 089 49059615,

[echo@eibercom.de](mailto:echo@eibercom.de),

[www.3-d-echo.de](http://www.3-d-echo.de)

Mailand 14.-19.06.2007

### 17. Congress of the European Society of Hypertension

Auskunft: Herr Prof. Krzysztof Narkiewicz,

Department of Hypertension and Diabetology,

Medical University of Gdansk, Debinki 7 C, 80-

952 Gdansk,

Fon: +48 58 349 2527,

Fax: +48 58 349 2601,

[knark@amg.gda.pl](mailto:knark@amg.gda.pl)

Chicago 22.-26.06.2007

### American Diabetes Association

67th Annual Scientific Sessions

Auskunft: [meetings@diabetes.org](http://meetings@diabetes.org),

[scientificsessions.diabetes.org](http://scientificsessions.diabetes.org)

## September 2007

Wien 01.-05.09.2007

### ESC Congress 2007

Auskunft: [congress@escardio.org](http://congress@escardio.org),

[www.escardio.org](http://www.escardio.org)

Berlin 26.-29.09.2007

### 33rd Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

Diabetes in Motion in the Year of the Child

Auskunft: K.I.T. GmbH, Kurfürstendamm 71,

10709 Berlin,

Fon: 030/246 030,

Fax: 030/246 03200,

[ispad2007@kit-group.org](mailto:ispad2007@kit-group.org),

[www.kit-group.org](http://www.kit-group.org)



Weitere Termine finden Sie im Internet unter [www.CRICS.springer.de](http://www.CRICS.springer.de)