

Selektive Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin bei der stabilen koronaren Herzerkrankung

Von der Pathophysiologie zur Klinik

Zahlreiche epidemiologische Studien belegen, dass eine inverse Korrelation zwischen der Ruheherzfrequenz und der Lebenserwartung bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung, aber auch bei gesunden Menschen besteht. Im Umkehrschluss legt dies nahe, dass eine Frequenzreduktion bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung nicht nur symptomatisch wirksam ist, sondern auch prognostisch relevant sein dürfte. Unser Wissen über die Regulation der Koronarperfusion beim gesunden und koronarkranken

Patienten hat zur Entwicklung der ersten selektiv bradykardisierenden Substanzen geführt, die über eine Inhibition des I_f -Ionenkanals am Sinusknoten zu einer Verlangsamung der spontanen diastolischen Depolarisation führen und damit eine isolierte Frequenzreduktion erreichen. Ivabradin hat als erster Vertreter dieser neuen Substanzklasse den Einzug in die Klinik gehalten und wurde mit großem Enthusiasmus in das Portfolio der antianginös wirksamen Substanzen aufgenommen. In dem aktuellen Übersichtsbeitrag wer-

den zunächst die physiologischen und pathophysiologischen Grundlagen der Koronarperfusion dargestellt sowie ihre Beeinflussbarkeit durch β -Blocker bzw. Ivabradin. Anschließend werden speziell die pharmakologischen Eigenschaften und ersten klinischen Daten für den I_f -Ionenkanalinhibitor Ivabradin dargestellt, dabei wird diese neuartige Substanz insbesondere mit den antiischämischen Wirkungen der etablierten β -Blocker verglichen.

Regulation der Koronarperfusion und ihre Beeinflussbarkeit durch β -Blocker bzw. Ivabradin

Die Koronarperfusion findet während der Diastole statt. Dies führt dazu, dass die Regulation der Koronarperfusion neben dem Druckgefälle entlang der Koronargefäße (Druckdifferenz zwischen dem Koronarostium entsprechend dem mittleren arteriellen Druck in der Aortenwurzel sowie dem mittleren Druck im rechten Vorhof, wo der Koronarsinus mündet) entscheidend über die Diastolendauer reguliert werden kann. Beide Parameter, also Perfusionsdruck und Diastolendauer, bilden das sog. diastolische Druck/Zeit-Integral, das eine essenzielle mechanische Determinante des koronaren Blutflusses darstellt. Der koronare Blutfluss kann dabei insbesondere über die vaskuläre Autoregulation, die endothelabhängige Dilatation und neurohumorale Faktoren angepasst werden.

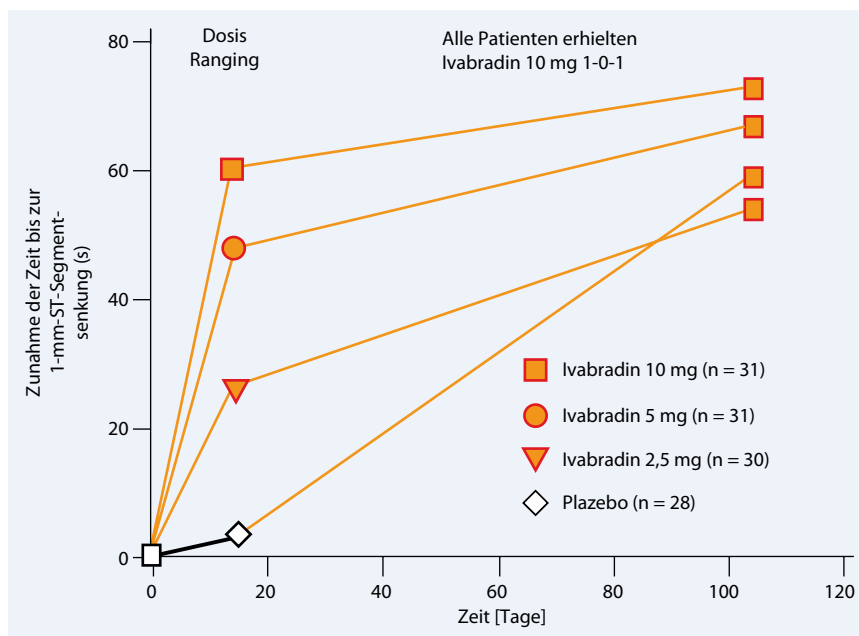


Abb. 1 ▲ Dosisfindungsstudie: Effekte von Ivabradin bzw. Atenolol auf die Zeit bis zum Auftreten einer 1-mm-ST-Streckensenkung [10]

Die *koronare Autoregulation* beschreibt die Reaktion der Koronargefäße auf Änderungen des koronaren Perfusionsdruckes und stellt eine Antwort der glatten Gefäßmuskulatur auf Änderungen des transmuralen Druckes dar [1]. Dabei werden eine Steigerung bzw. Verminderung des koronaren Perfusionsdruckes mit einer koronaren Gefäßerweiterung bzw. Gefäßverengung beantwortet und darüber der Koronarfluss über einen weiten Druckbereich (zwischen 50 und 130 mmHg) konstant gehalten.

Die *metabolische Vasodilatation* beschreibt ein komplexes Zusammenspiel, bei dem Abbauprodukte des Energiestoffwechsels (z. B. Adenosin) oder auch eine verminderte Sauerstoffsättigung im Gewebe eine vermehrte myokardiale Arbeit anzeigen, die eine Anpassung des Koronarflusses erfordert [2]. Durch diesen Mechanismus wird gewährleistet, dass in Situationen vermehrter myokardialer Arbeit die Koronarperfusion entsprechend gesteigert wird und umgekehrt.

Das *Endothel* reguliert in entscheidendem Maße den koronaren Blutfluss über die Freisetzung vasodilatierender Moleküle wie Stickstoffmonoxid oder Prostacyclin sowie über die Freisetzung vasokonstriktorisch wirksamer Substanzen wie Endothelin und Superoxidationen, die als freie Sauerstoffradikale in der Lage sind, NO abzubauen und damit indirekt eine Vasokonstriktion auslösen können [3].

Die *neurohumorale Regulation* des Koronarkreislaufes wird in erster Linie durch die Freisetzung von Noradrenalin aus den sympathischen Nervenfasern bestimmt sowie durch die Konzentration an zirkulierendem Adrenalin aus dem Nebennierenmark. Adrenalin und Noradrenalin stimulieren β_1 -Rezeptoren am Myokard und wirken darüber positiv inotrop. Am Gefäßsystem können sie über β_2 -Rezeptoren eine Vasodilatation auslösen oder über α_1 -Rezeptoren eine Vasokonstriktion. Die Vasokonstriktion im Bereich der Koronararterien wird in erster Linie über eine α_2 -Rezeptorstimulation induziert [3].

Kardiologie 2009 [Suppl 1] · 3:14–20 DOI 10.1007/s12181-009-0179-0
© Springer Medizin Verlag 2009

E. Schulz · Swenja Schuhmacher · T. Münzel

Selektive Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin bei der stabilen koronaren Herzerkrankung. Von der Pathophysiologie zur Klinik

Zusammenfassung

Die Reduktion der Herzfrequenz ist mit der wichtigste Wirkmechanismus, mit dem effektiv Angina-pectoris-Beschwerden behandelt werden können. Traditionell wurden zu diesem Zwecke die β -Blocker eingesetzt. Diese Substanzgruppe hat jedoch viele Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Depression, Impotenz, Bronchospasmus bei Patienten mit bekannter COPD oder auch Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen, insbesondere bei älteren Patienten. Mit Ivabradin, dem I_f -Kanalinhibitor, steht nun ein neues Wirkprinzip zur Verfügung, das sowohl in präklinischen, aber auch klinischen Untersuchungen sei-

ne antiischämische Wirksamkeit unter Beweis gestellt hat. Insbesondere in den klinischen Studien zeigte sich diese Substanz den β -Blockern und auch den Kalziumantagonisten nicht unterlegen. Darüber hinaus kann Ivabradin auch bei älteren Patienten und Diabetikern effektiv und nebenwirkungsarm eingesetzt werden.

Schlüsselwörter

Selektive Herzfrequenzreduktion · Ivabradin · Koronare Herzerkrankung · Angina pectoris · Antiischämische Wirksamkeit

Selective heart rate reduction using ivabradine in patients with stable coronary heart disease. From pathophysiology to clinical practice

Abstract

Heart rate reduction is one of the most important methods with which angina pectoris symptoms can be effectively treated. Beta blockers have traditionally been used for this purpose. However, this group of substances has a large number of side effects, such as fatigue, depression, impotence and bronchospasm in patients known to have chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or impulse generation and conduction disorders, particularly in older patients. The I_f channel inhibitor ivabradine provides a novel method, the anti-ischemic efficacy of which has been

demonstrated to be effective in both preclinical and clinical studies. In clinical studies in particular, this substance has proved to be as effective as beta blockers and calcium antagonists. It is effective and has few side effects even in older patients and can be successfully used in diabetic patients too.

Keywords

Selective heart rate reduction · Ivabradine · Coronary heart disease · Angina pectoris · Anti-ischemic efficacy

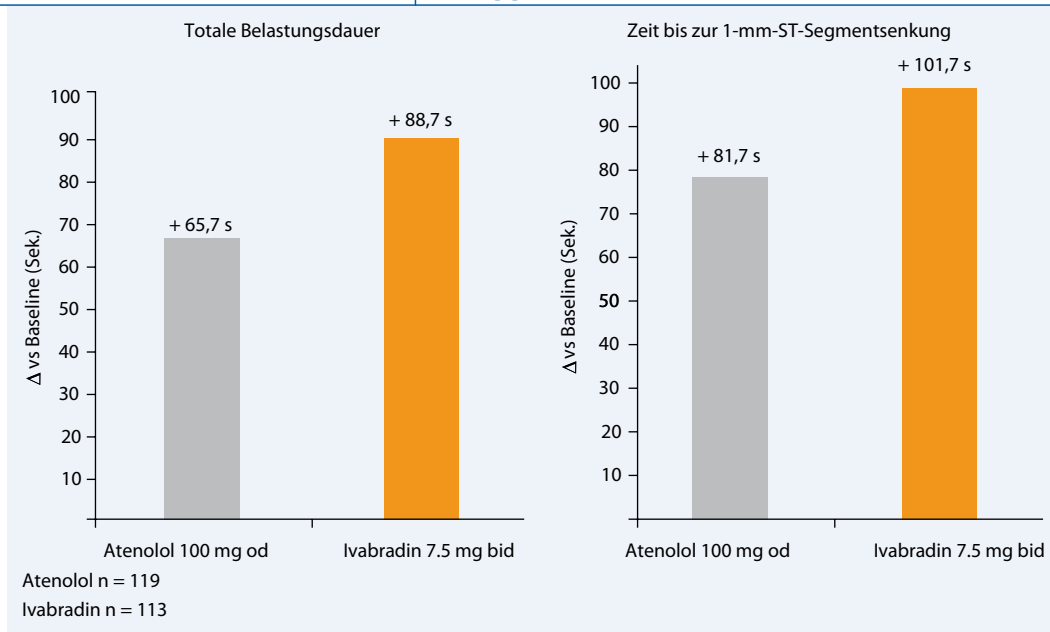


Abb. 2 ◀ Effekte einer Therapie mit Ivabradin 2-mal 7,5 mg/Tag auf die totale Belastungsdauer und auf die Zeit bis zum Auftreten einer 1-mm-ST-Streckensenkung bei Patienten älter als 65 Jahre. In dieser Subgruppe der INITIATIVE-Studie erwies sich Ivabradin ähnlich effektiv wie der β -Blocker Atenolol in Bezug auf die Verlängerung der totalen Belastungsdauer und der Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten einer ST-Streckensenkung [12]

Pharmakologische Beeinflussung der Koronarperfusion bei koronarer Herzerkrankung: Vor- und Nachteile der β -Rezeptorenblockade

β -Rezeptorenblocker besitzen negativ chronotrope (Reduktion der Herzfrequenz), negativ bathmotrope (Reduktion der Erregbarkeit von Myokardzellen) und damit antiarrhythmische, negativ inotrope (Reduktion der Kontraktionskraft) und negativ lusitrope (Reduktion der isovolumetrischen Relaxation) Effekte. Beim Vorliegen einer hochgradigen Koronarstenose mit der Ausbildung von Kollateralen wird die Gabe eines β -Blockers über die Reduktion der Herzarbeit (negativ inotrope und negativ chronotrope Wirkung) zu einer Reduktion des Koronarblutflusses im gesunden Myokard führen und damit automatisch eine vermehrte Blutversorgung des poststenotischen Myokardareals erreichen, was aufgrund des "Perfusion/Contraction Matching" auch zu einer Verbesserung der Kontraktilität im ischämischen Areal führt. Interessanterweise haben β -Blocker also im Bereich des poststenotischen Myokards keine negativ inotropen Effekte, sondern sie führen über eine Verringerung der Ischämie sogar zu einer Verbesserung der Herzleistung.

Die Gabe von β -Blockern ist jedoch durch die ubiquitäre Verbreitung adrenerger Rezeptoren und dadurch bedingte

Nebenwirkungen limitiert. Zu nennen sind hier insbesondere Bronchokonstriktion, periphere Vasokonstriktion (durch Blockade der vasodilatierend wirksamen β_2 -Rezeptoren), zentralnervöse Nebenwirkungen (Depressionen), diabetogene Stoffwechsellage, erektile Dysfunktion sowie die reduzierte myokardiale Relaxation. Das Ausmaß der Nebenwirkungen hängt dabei von der β_1 - vs. β_2 -Selektivität der eingesetzten Substanz und möglicher gegenläufiger Zusatzeffekte ab (z. B. NO-Freisetzung durch Nebivolol, Vasodilatation durch Carvedilol).

Effekte des I_f -Ionenkanalinhibitors Ivabradin auf die Koronarperfusion

Die Herzfrequenz wird über die spontane diastolische Depolarisation in den Zellen des Sinusknotens gesteuert. Eine entscheidende regulatorische Rolle spielt dabei die vermehrte Öffnung des I_f -Ionenkanals ("Funny-Ionenkanal"), der aus mehreren Untereinheiten besteht und zur Gruppe der HCN-Kanäle gehört („hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated“). Dieser Ionenkanal kann über das vegetative Nervensystem gesteuert werden, indem z. B. die Stimulation adrenerger Rezeptoren eine intrazelluläre Aktivierung der Adenylatzyklase und Akkumulation von cAMP bewirkt, die zur einer Öffnung des I_f -Ionenkanals, schnelleren diastolischen Depolarisation

und damit einer Steigerung der Herzfrequenz führt. Umgekehrt können β -Blocker die intrazelluläre cAMP-Konzentration vermindern und dadurch die Öffnungswahrscheinlichkeit dieses Kanals senken. Der große Vorteil von Ivabradin gegenüber dem Prinzip der β -Rezeptorenblockade besteht in der selektiven Wirkung an den Zellen des Sinusknotens, wo der I_f -Ionenkanal direkt inhibiert wird. Durch die Inhibition des I_f -Kanals wird eine Verlangsamung der Herzfrequenz erreicht, die automatisch die Zeitdauer der Diastole verlängern wird. Im Gegensatz zu den β -Blockern, die zwar die Diastolendauer verlängern, aber auch die isovolumetrische Relaxation inhibieren und damit den koronaren Perfusionsdruck vermindern, bleibt der Druckgradient als treibende Kraft der Koronarperfusion unter einer Ivabradintherapie erhalten, sodass die Verlängerung der Diastolendauer ohne Abstriche zu einer Verbesserung der Koronarperfusion führt [4]. Ivabradin reduziert dabei den myokardialen Sauerstoffverbrauch im gesunden Myokard über eine Verminderung der Schlagfrequenz und damit verbundenen reduzierten metabolischen Dilatation und Koronarperfusion. Eine Reduktion des Blutflusses im gesunden Myokard zusammen mit einer Verlängerung der Diastolendauer wird insbesondere im Bereich des poststenotischen Myokardareals die Durchblutung verbessern.

Ivabradin verbessert nicht nur den myokardialen Blutfluss im poststenotischen

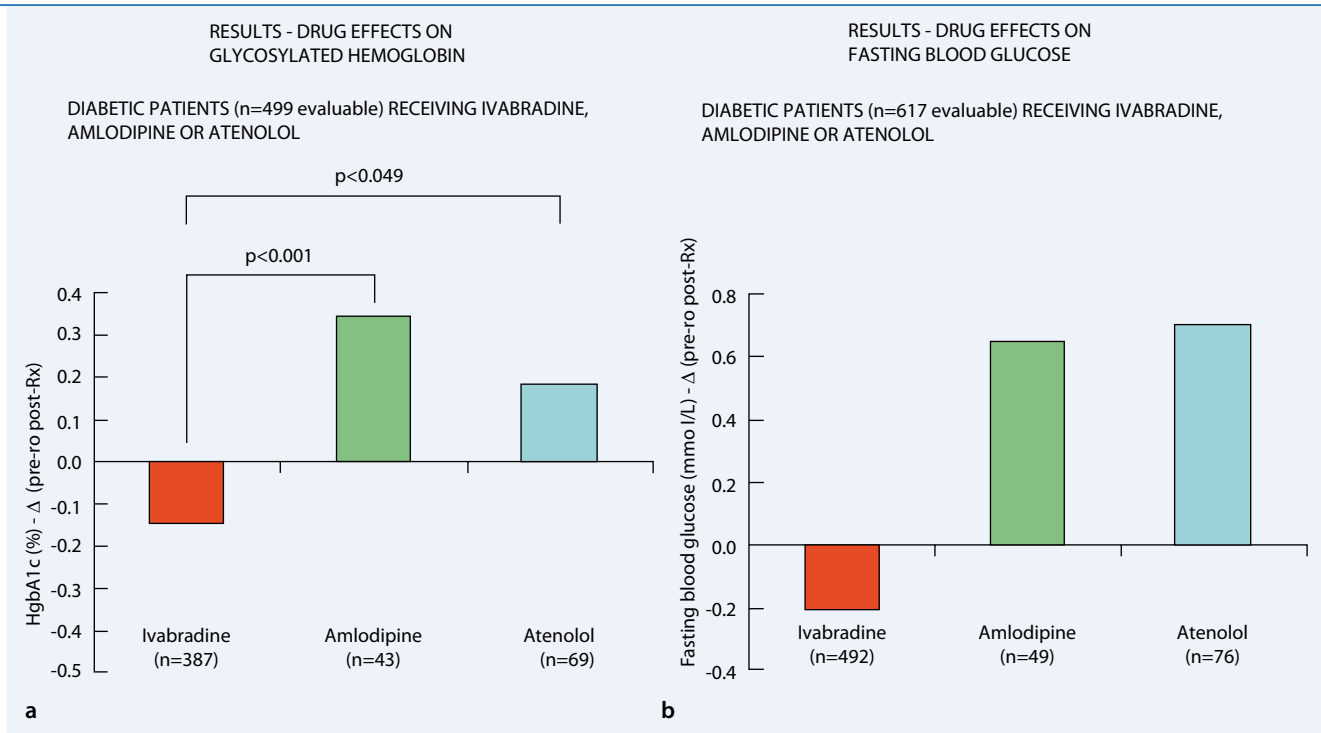


Abb. 3 ▲ Effekte einer Ivabradintherapie auf **a** die HbA_{1c}-Spiegel und **b** Nüchtern-glukosespiegel bei Patienten mit einer stabilen koronaren Herzerkrankung und Diabetes mellitus im Vergleich zu dem β-Blocker Atenolol und dem Kalziumantagonisten Ivabradin

Myokard, sondern auch die kontraktile Funktion. Im Gegensatz zur Therapie mit dem β-Blocker wurden keine negativen Effekte auf die Myokardfunktion beobachtet, wenn z. B. die bradykardisierende Wirkung von Ivabradin durch Schrittmacherstimulation antagonisiert wurde. Dies ist jedoch bei der Therapie mit β-Rezeptorenblockern der Fall, weil die Blockade der vasodilatatorisch wirksamen β₂-Rezeptoren eine nachfolgende, massive α-Rezeptorstimulation und damit eine Koronarkonstriktion zur Folge hat [5]. Im Gegensatz zur β-Rezeptorenblockade werden durch die Therapie mit Ivabradin zudem die Endothelfunktion und die flussabhängige Dilatation der Koronararterien während körperlicher Belastung nicht negativ beeinflusst [6].

Dies bedeutet, dass Ivabradin die gleichen Vorteile wie die β-Rezeptorenblocker in Bezug auf die Herzfrequenzreduktion besitzt, im Gegensatz dazu aber das isovolumentrische Relaxationsverhalten nicht negativ beeinflusst und keine α-Rezeptor-medierte Vasokonstriktion auslöst. Das Fehlen der negativ inotropen Wirkung führt außerdem dazu, dass die linksventrikuläre Funktion nicht be-

einflusst wird und die positive Inotropie insbesondere während Belastungsphasen erhalten bleibt [7]. Neben der Verbesserung des Koronarflusses und der linksventrikulären Funktion im Bereich des ischämischen Myokards verbessert Ivabradin auch die Erholung der kontraktile Funktion des Herzens im Rahmen einer belastungsinduzierten Myokardischämie und verbessert somit das Ausmaß eines "myokardialen Stunnings". Tierexperimentelle Daten deuten zudem darauf hin, dass die Herzinfarktgröße durch die Gabe von Ivabradin reduziert werden kann [8] sowie das linksventrikuläre Remodeling und auch die Entwicklung einer Herzinsuffizienz durch Ivabradin dosisabhängig positiv beeinflusst werden können. Interessant sind ebenfalls erste Beobachtungen, dass durch die Gabe von Ivabradin die Endothelfunktion bei hypercholesterinämischen Mäusen positiv beeinflusst werden kann, wobei die zugrunde liegenden Mechanismen noch weitgehend unklar sind [9].

Effekte einer Ivabradintherapie bei Patienten mit einer stabilen Angina-pectoris-Symptomatik: Klinische Studien

Zum Nachweis der therapeutischen Effektivität des I_f-Ionenkanalinhibitors Ivabradin wurde das bisher weltweit größte Studienprogramm in der Therapie der stabilen koronaren Herzerkrankung auf die Beine gestellt. Insgesamt wurden mehr als 5000 Patienten in Dosisfindungsstudien sowie placebokontrollierten Studien im Vergleich mit dem β-Blocker Atenolol und dem Kalziumantagonisten Amlodipin untersucht.

Dosisfindungsstudie

Die erste placebokontrollierte Studie untersuchte die Effekte einer Ivabradinmonotherapie bei Patienten mit einer stabilen koronaren Herzerkrankung. Insgesamt wurden 360 Patienten in 4 verschiedenen Gruppen randomisiert: Ivabradin 2-mal 2,5 mg, 2-mal 5 mg, 2-mal 10 mg bzw. Placebo [10]. Bei dieser Untersuchung waren keine weiteren lang wirksamen antianginösen Substanzen erlaubt. Einzige Aus-

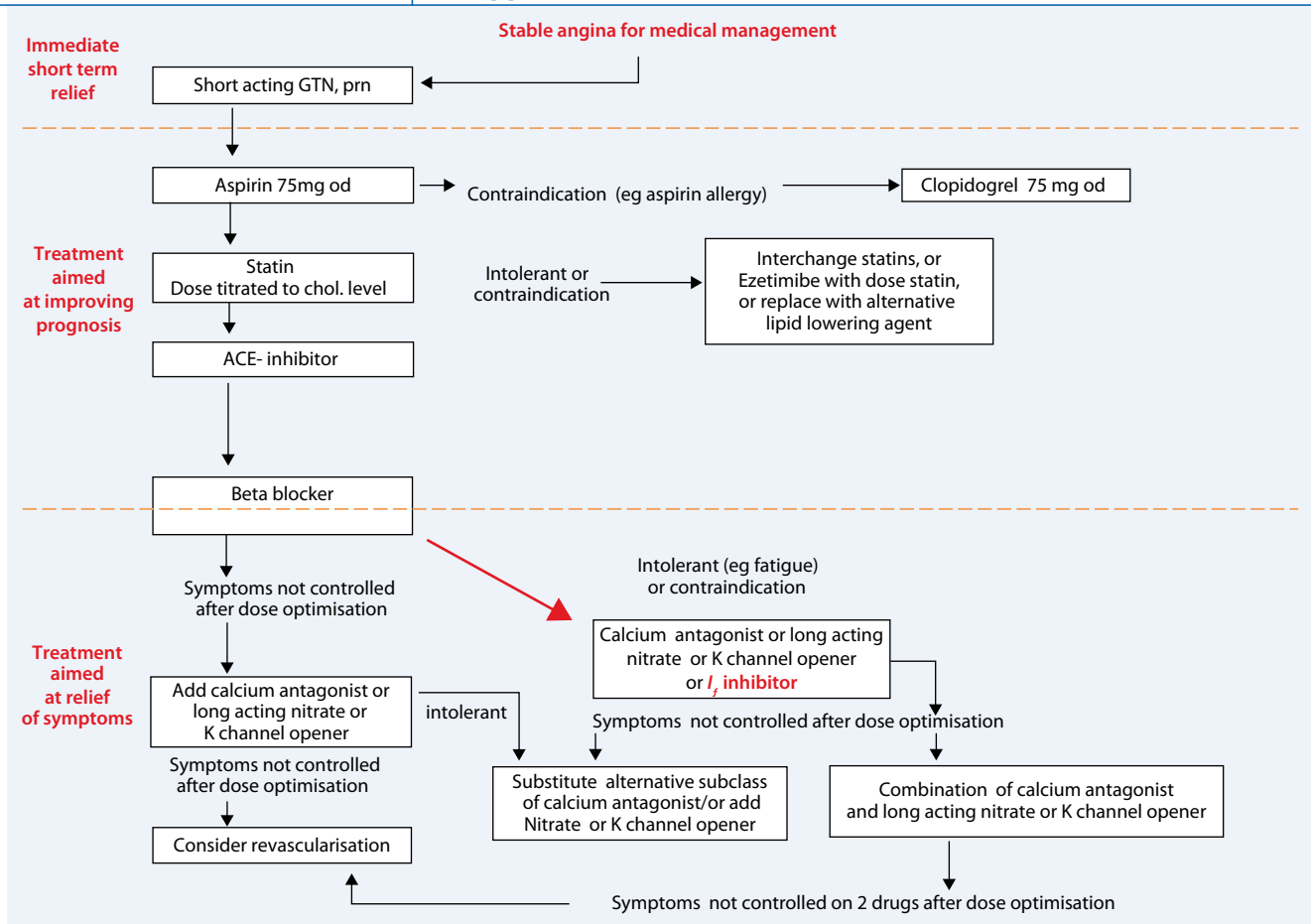


Abb. 4 Die europäischen Leitlinien empfehlen den Einsatz von Ivabradin zur Therapie der stabilen Angina-pectoris-Symptomatik in erster Linie bei β -Blockerunverträglichkeit bzw. Kontraindikationen für eine β -Blockertherapie (z. B. Asthma bronchiale)

nahme war ein kurz wirksames Nitrat zur Kupierung von Angina-pectoris-Anfällen. Bei dieser Untersuchung konnte Ivabradin dosisabhängig die Herzfrequenz in Ruhe, aber auch bei körperlicher Belastung reduzieren. Die maximale Reduktion der Herzfrequenz um ca. 20% wurde mit einer Ivabradindosis von 2-mal 10 mg/Tag erreicht. Gleichzeitig fand sich ein dosisabhängiger Effekt auf die Zeit bis zum Auftreten einer 1-mm-ST-Strecken-senkung während der körperlichen Belastung (Abb. 1). Die Effekte nivellierten sich in der Open-Label-2-mal-10-mg-Phase, die sich für einen Zeitraum von 2–3 Monaten anschloss (Abb. 1).

Vergleich der antiischämischen Effektivität von Ivabradin und dem β -Blocker Atenolol

In der doppelblind randomisierten INITIATIVE-Studie wurde die antiischämische

Effektivität von Ivabradin mit dem β -Blocker Atenolol verglichen, das als β -Blocker der Wahl in den Leitlinien zur Therapie der stabilen Angina pectoris empfohlen wird [11]. In dieser als Nichtunterlegenheitsstudie konzipierten Untersuchung war die erreichte Herzfrequenzreduktion bei beiden Substanzen vergleichbar [12]. Die antiischämische Wirksamkeit wurde anhand der Häufigkeit von Angina-Attacken, des Auftretens von ST-Senkungen im Belastungs-EKG und der Gesamtbelastungsdauer beurteilt. Dabei ergab sich eine ähnliche Effektivität von Ivabradin im Vergleich zu Atenolol, das Nichtunterlegenheitskriterium wurde für die Ivabradintherapie klar erfüllt.

β -Blocker als Zielgruppe des neuen I_f -Ionenkanalinhibitors Ivabradin

β -Blocker sind in erster Linie aufgrund ihrer bradykardisierenden Wirkung eine kli-

nisch effektive antianginöse Substanzklasse. Liegen bei Patienten mit einer stabilen koronaren Herzerkrankung gleichzeitig eine arterielle Hypertonie und auch eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion vor, hat diese Substanzgruppe auch positive Effekte auf die Prognose. Bei Patienten ohne diese Begleiterkrankungen liegen keine prognostischen Daten vor [11]. Im klinischen Einsatz ist die Therapie mit β -Rezeptorenblockern mit relevanten Nebenwirkungen verknüpft wie der Bronchokonstriktion, der verminderten Insulinsensitivität, dem Auftreten von AV-Blockierungen, der Hypotension aufgrund einer negativen Inotropie, der koronaren und peripheren Vasokonstriktion, der erektilen Dysfunktion sowie dem Rebound-Phänomen nach Absetzen der Therapie.

Aus diesen Gründen erscheint der therapeutische Einsatz des I_f -Ionenkanalinhibitors Ivabradin bei Vorliegen einer die-

ser Nebenwirkungen sinnvoll, da in diesem Falle eine selektive Reduktion der Herzfrequenz erzielt werden kann, ohne die Nachteile der systemischen oder kardialen β -Rezeptorblockade in Kauf nehmen zu müssen.

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Ivabradin

Nach Einnahme von Ivabradin werden nach 1–2 h maximale Plasmaspiegel gemessen, nach nahezu vollständiger Resorption liegt die orale Bioverfügbarkeit durch einen hohen First-pass-Effekt bei etwa 40%. Die Substanz wird enteral und renal zu gleichen Teilen eliminiert, eine Dosisanpassung ist bis zu einer Kreatinin-Clearance >15 ml/min nicht nötig. Die Serumhalbwertszeit liegt bei etwa 11 h, sodass eine 2-mal tägliche Gabe erforderlich ist. Der Abbau erfolgt in der Leber über das Cytochrom-P450-3A4-Enzymsystem. Da die Substanz jedoch nur eine sehr geringe Affinität besitzt, wird der Metabolismus anderer Arzneistoffe nicht beeinflusst. Jedoch sollten Substanzen, die Induktoren oder Inhibitoren des Cytochrom-P450-3A4 sind, nicht parallel verabreicht werden (z. B. Antimykotika vom Azoltyp, Makrolidantibiotika, HIV-Protease-Inhibitoren).

Die Behandlung der stabilen Angina pectoris mit Ivabradin wird mit 2-mal 5 mg/Tag begonnen, wobei als Ausgangsbedingung eine Herzfrequenz von >60 Schlägen pro Minute vorliegen muss. Nach 3–4 Wochen ist eine Steigerung auf 2-mal 7,5 mg/Tag möglich, wenn mit 2-mal 5 mg/Tag keine ausreichende Herzfrequenzreduktion erreicht wurde. Sollte es unter der Therapie zu einer dauerhaften symptomatischen Bradykardie <50 Schläge pro Minute kommen, kann die Dosis auf 2-mal 2,5 mg/Tag reduziert werden. Schwere Bradykardien, die zum Abbruch der Einnahme führten, wurden selten beobachtet. Dies liegt v. a. daran, dass das Ausmaß der Herzfrequenzreduktion abhängig von der Ausgangsherzfrequenz ist. Wie in dem nachfolgenden Schema illustriert wird, ist bei einer Ausgangsherzfrequenz von 60 Schlägen pro Minute mit einer nur geringen Herzfrequenzreduktion durch die Gabe von Ivabradin um weniger als 5% zu rechnen, während bei einer Aus-

gangsherzfrequenz von 100 Schlägen pro Minute eine Reduktion von 25% zu erwarten ist (■ Abb. 4).

Spezielle Aspekte der Ivabradintherapie

Einsatz von Ivabradin beim älteren Patienten

Die Prävalenz der stabilen Angina pectoris steigt deutlich mit zunehmendem Alter an, gleichzeitig nimmt der Anteil älterer Menschen an unserer Gesamtbevölkerung weiter zu. Insofern sind Informationen über die Effektivität und auch Verträglichkeit von Ivabradin beim älteren Patienten von außerordentlichem Interesse. Die Analyse einer Subpopulation der INITIATIVE-Studie ergab, dass Ivabradin in einer Dosierung von 2-mal 7,5 mg/Tag im Vergleich zu Atenolol 100 mg/Tag in Bezug auf die totale Belastungsdauer und Zeitdauer bis zum Auftreten einer 1-mm-ST-Streckensenkung bei Patienten >65 Jahre mindestens genauso effektiv und verträglich ist (■ Abb. 2).

Keine Toleranzentwicklung oder Reboundphänomene durch Ivabradin

In einer doppelblind randomisierten Studie untersuchten Lopez-Bescos et al. die Langzeiteffektivität von Ivabradin in Bezug auf die bradykardisierende und antianginöse Wirkung. Dabei war der bradykardisierende Effekt von Ivabradin über die Dauer von 12 Monaten konstant und unterlag innerhalb dieses Zeitraumes keiner Toleranzentwicklung. Gleiches gilt für die symptomatische Effektivität, hier reduzierte Ivabradin auch nach 1 Jahr Langzeittherapie die Angina-pectoris-Attacken pro Woche um mehr als 50%.

Im Rahmen einer β -Blockertherapie kommt es bei einem abrupten Absetzen des Medikamentes regelhaft zu einer Rebound-Tachykardie, die unter Umständen eine vitale Gefährdung für den Patienten darstellen kann. Aus diesem Grund werden β -Blocker bei Beendigung der Therapie langsam ausgeschlichen. Ivabradin zeigt hingegen auch beim plötzlichen Abbruch der Therapie kein Rebound-Phänomen [10], ein Aspekt, der zur Sicher-

heit der Substanz in der klinischen Routine beiträgt.

Ivabradintherapie beim Diabetiker

Der Diabetes mellitus zählt zu den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren und ist daher bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung häufig anzutreffen. Im Rahmen einer autonomen diabetischen Neuropathie kann es jedoch zu Änderungen der Herzfrequenzkontrolle kommen, die möglicherweise die bradykardisierende Wirkung von Ivabradin beeinflussen könnte. In einer kürzlich vorgestellten Arbeit wurden bei insgesamt 553 Diabetikern mit einer stabilen koronaren Herzerkrankung die Effekte von Ivabradin auf die Parameter Herzfrequenzreduktion, antanginöse Wirksamkeit sowie glykämische Kontrolle untersucht. Eine Ivabradintherapie konnte die Herzfrequenz im Gesamtkollektiv ohne Diabetiker insgesamt um 11,3 Schläge reduzieren (–15,5%; 2340 Patienten), bei diabetischen Patienten lag der Effekt bei 11,6 Schlägen (–15,1%; 501 Patienten). Die durch Ivabradin erzielte Reduktion der Herzfrequenz war somit in beiden Gruppen identisch. Gleichzeitig fand sich eine Reduktion der Angina-pectoris-Attacken, die in beiden Gruppen bei ca. 60% lag.

Im Vergleich zu Amlodipin und dem β -Blocker Atenolol zeigte Ivabradin auch günstige Effekte auf glykämische Parameter. Während unter der Ivabradintherapie eine leichte Abnahme der HbA_{1c}-Spiegel zu verzeichnen war, nahmen diese unter einer Therapie mit Atenolol und Amlodipin eher zu (■ Abb. 3a). Ein ähnlicher Trend konnte für die Nüchternblutglukosespiegel gezeigt werden (■ Abb. 3b).

Kontraindikationen

Nicht eingesetzt werden soll Ivabradin u. a. bei einer Frequenz kleiner 60/min und bei Patienten mit Vorhofflimmern. Unter pathophysiologischen Überlegungen könnte der Einsatz von Ivabradin bei instabiler Angina pectoris, kardiogenem Schock oder einem akuten Myokardinfarkt zwar sinnvoll sein, sollte hier aber wegen der aktuell unzureichenden klinischen Datenbasis unterbleiben.

Ivabradintherapie wurde in die europäischen Leitlinien zur Therapie des Patienten mit einer stabilen Angina pectoris integriert

In den 2006 publizierten Leitlinien der European Society of Cardiology für die Therapie der stabilen Angina pectoris wird aufgrund der positiven Ergebnisse in den randomisierten Studien die Therapie mit Ivabradin mit einbezogen [13]. Wie in **Abb. 4** festgehalten, besteht die Therapie der Angina pectoris bei akut symptomatischen Patienten aus der Gabe von kurz wirksamen Nitraten. Zu den Medikamenten, die die Prognose dieser Patienten verbessern, gehören Statine, ACE-Hemmer und Aspirin. In diesem Bereich werden auch die β -Blocker eingeordnet, obwohl – wie schon erwähnt – bei Patienten mit einer stabilen Angina pectoris, normalem Blutdruck und einer normalen linksventrikulären Funktion keine Prognose-relevanten Daten für eine Therapie mit β -Blockern vorliegen. Wie aus **Abb. 4** ersichtlich, wird der Einsatz von Ivabradin empfohlen, wenn eine β -Blockerunverträglichkeit vorliegt [13].

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. T. Münzel

II. Medizinische Klinik für Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin, Johannes Gutenberg Universität Mainz
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz
tmuenzel@uni-mainz.de

Interessenkonflikt. Thomas Münzel hat Honorare für Vorträge und Advisory Board Meetings erhalten. Weiterhin wurde ein Vascular Biology Grant von Servier finanziert.

Literatur

- Mosher P, Ross J Jr., McFate PA, Shaw RF (1964) Control of coronary blood flow by an autoregulatory mechanism. *Circ Res* 14:250–259
- Berne RM (1964) Metabolic regulation of blood flow. *Circ Res* 15 (Suppl):261–268
- Bassenge E, Heusch G (1990) Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 116:77–165
- Colin P, Ghaleh B, Hittinger L et al (2002) Differential effects of heart rate reduction and beta-blockade on left ventricular relaxation during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282:H672–H679
- Monnet X, Ghaleh B, Colin P et al (2001) Effects of heart rate reduction with ivabradine on exercise-induced myocardial ischemia and stunning. *J Pharmacol Exp Ther* 299:1133–1139
- Simon L, Ghaleh B, Puybasset L et al (1995) Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 275:659–666
- Colin P, Ghaleh B, Monnet X et al (2003) Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284:H676–H682
- Langenbach MR, Schmitz-Spanke S, Brockert M et al (2006) Comparison of a beta-blocker and an If current inhibitor in rabbits with myocardial infarction. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 47:719–725
- Custodis F, Baumhake M, Schlimmer N et al (2008) Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 117:2377–2387
- Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G (2003) Anti-anginal and antiischemic effects of ivabradine, an If(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 107:817–823
- Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al (2003) ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 107:149–158
- Tardif JC, Ford I, Tendera M et al (2005) Efficacy of ivabradine, a new selective If(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 26:2529–2536
- 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