

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Selektive Frequenzsenkung durch
Ivabradin: Ein neuer Therapieansatz
in der antianginösen Therapie bei
stabiler Angina pectoris**

Stark G

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2007; 14

(7-8), 236-238

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Selektive Frequenzsenkung durch Ivabradin: Ein neuer Therapieansatz in der antianginösen Therapie bei stabiler Angina pectoris

G. Stark

■ Einleitung

Generell wird die myokardiale Ischämie als Folge der Unausgewogenheit zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch definiert. Diese sehr einfache Annahme berücksichtigt jedoch nicht die regionale myokardiale Ischämie.

Im Falle einer intakten Koronarperfusion bedingt eine erhöhte Herzfrequenz einen erhöhten Sauerstoffverbrauch bei einer kürzeren diastolischen Zeitspanne für die Koronarperfusion. Die metabolisch bedingte Vasodilatation ist unter Normalbedingungen so groß, daß sie diese verkürzte Zeitspanne für die diastolische Koronarperfusion ausgleicht.

Bei Bestehen einer koronaren Herzkrankheit ist diese autoregulatorische Kapazität zur Vasodilatation bereits ausgeschöpft und eine Herzfrequenzsteigerung mit dem daraus folgenden erhöhten Sauerstoffbedarf kann nicht mehr adäquat ausgeglichen werden. Weiters wird bei einer bestehenden koronaren Herzkrankheit durch eine erhöhte Herzfrequenz auch die Mikrozirkulation negativ beeinflusst, da es zum vermehrten Auftreten von „Steal“-Phänomenen kommt.

Durch eine selektive Herzfrequenzsenkung kann somit nicht nur das Verhältnis von Sauerstoffangebot zu Sauerstoffbedarf, sondern auch die Mikrozirkulationsverhältnisse im ischämischen Areal günstig beeinflusst werden.

■ Herzfrequenzregulation durch den I_f -Strom

Eine spontane elektrische Schrittmacheraktivität ist im Sinusknoten, AV-Knoten, in His- und Purkinje-Fasern zu finden. Unter normalen Bedingungen gibt der Sinusknoten mit der höchsten Schrittmacherrate die Herzfrequenz an. Am Ruhepotential sind die Sinusknotenzellen hyperpolarisiert und generieren langsam eine diastolische Depolarisation bis zu einem Schwellenpotential, welches das nächste Aktionspotential generiert.

Für die spontane diastolische Depolarisation sind 4 Ströme verantwortlich:

- der Auswärts-Kaliumstrom (I_K),
- der zeitabhängige Einwärtsstrom (I_f),
- der langsame Kalziumstrom (I_{CaL}),
- und der transiente Kalziumstrom (I_{CaT}).

Der I_f -Strom wurde 1979 entdeckt und von den Autoren als „funny current“ bezeichnet. Es handelt sich um einen Na/K-Einwärtsstrom, der die Steilheit der langsamen diastolischen Depolarisation beeinflusst und damit auch die Zeit bis zum Erreichen des Schwellenpotentials für das nächste Aktions-

potential. Somit spielt der I_f -Strom eine zentrale Rolle in der Frequenzregulation des Sinusknotens (Abb. 1) [1].

Der I_f -Kanal wird als HCN- (hyperpolarization-activated-, cyclonucleoside-gated-) Ionenkanal klassifiziert. Es gibt 4 Isoformen der HCN-Kanäle (HCN1–HCN4). HCN-Kanäle gibt es im Herzen, im Gehirn und in der Retina. Im Herzen findet sich der HCN4-Kanal im Sinusknoten. HCN4-Kanäle gibt es auch im AV-Knoten und in den Purkinje-Fasern, diese sind jedoch unter normalen physiologischen Bedingungen nicht aktiv.

Die selektive Hemmung des I_f -Stroms mit dem Ziel der alleinigen Frequenzsenkung ist eine interessante Option im Vergleich zu einer Frequenzsenkung mittels Betablocker, wo mit entsprechenden weiteren Effekten auf den AV-Knoten, auf die Kontraktilität, auf den Blutdruck und auf das Bronchialsystem z. B. bei Asthma bronchiale gerechnet werden muß.

Ivabradin hemmt konzentrationsabhängig den I_f -Kanal und reduziert damit konzentrationsabhängig die Sinusknotenfrequenz. Es hemmt den I_f -Strom, wenn der Kanal sich in offenem Zustand befindet (dies ist im Rahmen der langsamen diastolischen Depolarisation der Fall). Im geschlossenen Zustand des Kanals dissoziiert Ivabradin vom Kanal und der hemmende Effekt auf den Ionenstrom ist aufgehoben. Daraus ergibt sich auch, daß bei einer höheren Sinusknotenfrequenz (I_f -Kanal befindet sich pro Zeiteinheit häufiger im geöffneten Zustand) der Effekt von Ivabradin stärker zum Tragen kommt und bei niedrigen Frequenzen der Effekt schwächer ausgeprägt ist. Diese Art der Kanalhemmung erklärt auch, warum unter Ivabradin auch bei höchster Dosierung kein Sinusknotenstillstand provoziert werden kann [2].

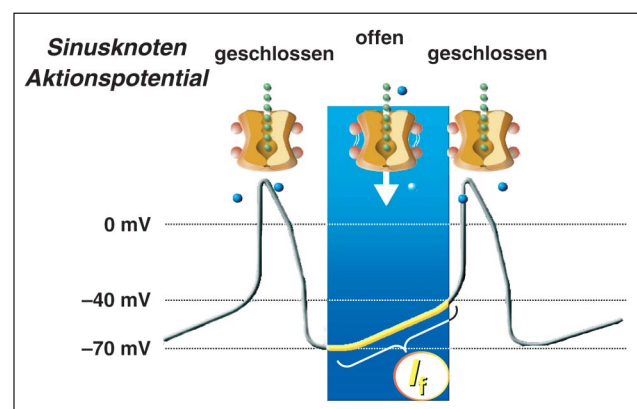


Abbildung 1: Der I_f -Strom ist ein Na/K-Einwärtsstrom, der die Steilheit der langsamen diastolischen Depolarisation beeinflusst und damit auch die Zeit bis zum Erreichen des Schwellenpotentials für das nächste Aktionspotential. Somit spielt der I_f -Strom eine zentrale Rolle in der Frequenzregulation des Sinusknotens. © Servier.

Die hauptsächliche pharmakodynamische Eigenschaft von Ivabradin beim Menschen ist eine spezifische dosisabhängige Herzfrequenzsenkung. Die Analyse der Herzfrequenzsenkung mit Dosierungen bis zu 20 mg zweimal täglich zeigt eine Tendenz zum Plateaueffekt, der zu einem reduzierten Risiko einer schweren Bradykardie unter 40 Herzschlägen pro Minute führt (0,5 %).

Bei den üblichen empfohlenen Dosen wird die Herzfrequenz um ungefähr 10 Schläge pro Minute in Ruhe und unter Belastung gesenkt. Dies führt zu einer Verringerung der Herzarbeit und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Ivabradin hat keinen Einfluß auf die intrakardiale Erregungsleitung, die Kontraktilität, die ventrikuläre Repolarisation [3] oder den Blutdruck.

■ Klinische Daten zu Ivabradin

Die antianginöse und antiischämische Wirksamkeit von Procoralan wurde in doppelblinden, randomisierten Studien (Studien im Vergleich zu Placebo und eine jeweils im Vergleich zu Atenolol und Amlodipin) untersucht [4–6].

Die Wirksamkeit von Ivabradin 5 mg zweimal täglich wurde bei allen Belastungstest-Parametern innerhalb von 3–4 Wochen Behandlungszeit gezeigt. Diese Wirksamkeit wurde mit 7,5 mg zweimal täglich bestätigt.

Insbesondere wurde der zusätzliche Effekt von mehr als 5 mg zweimal täglich in einer Referenz-kontrollierten Studie im Vergleich zu Atenolol festgestellt: Die Gesamtbelastungsdauer, gemessen vor der nächsten Tabletteneinnahme, wurde nach einem Monat Behandlung mit 5 mg zweimal täglich um ungefähr 1 Minute erhöht und weiterhin um nahezu 25 Sekunden verbessert, nach einem zusätzlichen 3-Monats-Zeitraum mit Dosiserhöhung auf 7,5 mg zweimal täglich (Abb. 2). Die Wirksamkeit von 5 und 7,5 mg zweimal täglich war in allen Studien bei allen Belastungstest-Parametern (Belastungsdauer, Zeit bis zu limitierender Angina, Zeit bis zum Beginn der Angina und Zeit bis zur 1 mm ST-Streckensenkung) zu beobachten und wurde von einer Verminderung der Angina pectoris-Anfälle um ungefähr 70 % begleitet [5]. Die zweimal tägliche Gabe von Ivabradin ergab eine durchgängige Wirksamkeit über 24 Stunden.

In einer ebenfalls vergleichbaren Studie wurde die Wirksamkeit von Ivabradin im Vergleich zum Kalziumantagonisten Amlodipin untersucht. Auch diese Studie war als „non-inferior“-Studie ausgelegt. Ivabradin wurde hier in einer Dosierung von $2 \times 7,5$ mg und 2×10 mg täglich getestet und mit Amlodipin 10 mg einmal täglich verglichen. Die Therapiephase dauerte drei Monate. Ivabradin $2 \times 7,5$ mg hatte die gleiche Wirksamkeit wie Amlodipin 10 mg einmal täglich für alle auf dem Fahrradergometer gemessenen Testparameter. Nach dem Ergebnis dieser Untersuchung ist die Therapie mit Ivabradin der mit Amlodipin in der Therapie von Angina pectoris-Attacken nicht unterlegen (Abb. 3) [6].

Die längerfristige Wirksamkeit von Ivabradin konnte in einer randomisierten doppelblinden Studie über ein Jahr nachgewiesen werden. In dieser Arbeit wurden sowohl die Wirksamkeit in bezug auf die Herzfrequenzsenkung und die Verbesserung der Angina pectoris-Symptomatik als auch die Verträglichkeit und Sicherheit über 12 Monate bestätigt [7].

■ Verträglichkeit und Nebenwirkungen

Unspezifische Nebenwirkungen wie beispielsweise Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel oder Palpitationen waren in den oben beschriebenen randomisierten Studien unter Ivabradin genauso selten wie unter Placebo, Atenolol bzw. Amlodipin. Als substanzspezifische unerwünschte Wirkung kann eine Sinusbradykardie auftreten. Da Ivabradin jedoch eine frequenzabhängige Wirkung („Use dependence“) mit stärkerer Frequenzreduktion bei primär hoher Sinusfrequenz und sinkender Wirksamkeit bei niedriger Sinusknotenfrequenz hat, ist

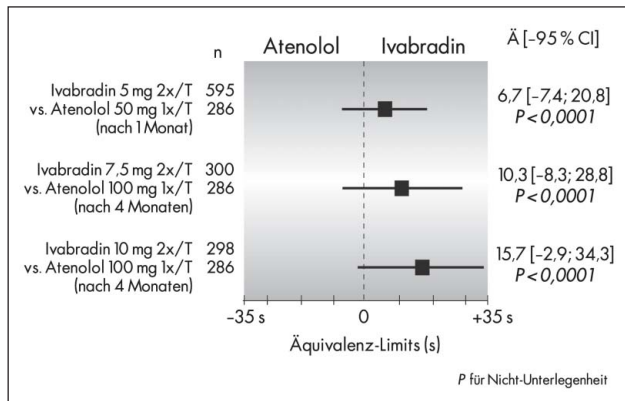


Abbildung 2: Verlängerung der Belastungsdauer mit Ivabradin vs. Atenolol. Mod. nach [5]; Quelle: Servier Austria GmbH.

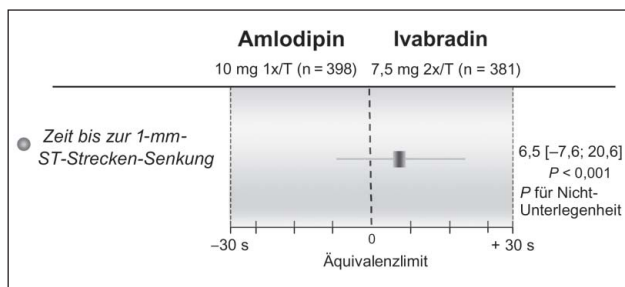


Abbildung 3: Zeit bis zur 1-mm-ST-Strecken-Senkung mit Ivabradin vs. Amlodipin. Mod. nach [6]; Quelle: Servier Austria GmbH.

das Risiko für eine Bradykardie sehr niedrig. Schwere Bradykardien (< 40 Schläge/min.) wurden somit lediglich bei 0,1 % der Patienten beobachtet. Dosisabhängig können reversible visuelle Störungen oder Phosphene (Aufhellungen in umschriebenen Abschnitten des Gesichtsfeldes) auftreten, die sich durch das Vorhandensein des Schrittmacherstroms I_h in der Retina erklären lassen. Diese Sehveränderungen verschwinden während der Therapie bei etwa 77,5 % der betroffenen Patienten. In der Dosierung von 2×10 mg traten diese Störungen bei etwa 15 % der behandelten Patienten, in der Dosierung von $2 \times 2,5$ mg bei unter 2 % der Patienten auf. Diese visuellen Symptome sind funktionell, führen zu keinen strukturellen Veränderungen an der Retina und sind dementsprechend ungefährlich. Auch die Fahrtauglichkeit wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Die AV-Überleitung oder intraventrikuläre Leitungszeit wird durch Ivabradin nicht beeinflusst. Die QT-Zeit wird ebenfalls nur frequenzabhängig verändert, die frequenzkorrigierte QT-Zeit bleibt unbeeinflusst. Ivabradin hat keine blutdrucksenkende und keine bronchoobstruktive Wirkung.

■ Welcher Patient braucht Ivabradin?

Eine erhöhte Herzfrequenz ist mit einer gesteigerten kardiovaskulären Sterblichkeit assoziiert. Inwieweit neben der symptomatischen Verbesserung sogar eine Mortalitätsreduktion durch die spezifische Herzfrequenzsenkung mit Ivabradin erreicht werden kann, wird derzeit in einer großen Mortalitätsstudie an 10.000 Patienten untersucht. Durch eine Senkung der Herzfrequenz und der damit verbundenen Ökonomisierung des myokardialen Sauerstoffhaushaltes können Angina pectoris-Beschwerden vermindert werden. Daher stellt die Herzfre-

quenzkontrolle ein wichtiges Therapieprinzip bei stabiler Angina pectoris und beispielsweise chronischer Herzinsuffizienz dar. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung führt die Kontrolle der Herzfrequenz zur Erhöhung der Ischämietoleranz und Abnahme der Angina pectoris. Derzeit stellen Betablocker die erste Wahl zur Frequenzkontrolle dar. Bei einigen Patienten besteht jedoch eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Betablocker (z. B. Asthma bronchiale, Psoriasis, arterielle Hypotonie, PAVK). Als Alternative zu Betablockern konnten bislang nur frequenzsenkende Kalziumantagonisten vom Non-Dihydropyridin-Typ (Diltiazem, Verapamil) eingesetzt werden. Während Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (Amlodipin) keine Frequenzsenkung bewirken und häufig Nebenwirkungen in Form von Knöchelödem verursachen, zeigen Kalziumantagonisten vom Non-Dihydropyridin-Typ eine geringere Herzfrequenzsenkung als Betablocker oder Ivabradin und verlieren ihre herzfrequenzsenkende Wirksamkeit unter Belastung. Auf Grund der zusätzlichen Effekte am Herzen, wie der negativen Inotropie oder der blutdrucksenkenden Eigenschaften, werden Kalziumantagonisten bei Angina pectoris-Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion oder Hypotonie nicht eingesetzt. Für diese Patienten bietet sich Ivabradin als hilfreiches alternatives antianginöses Therapiekonzept an.

Da unter einer reinen vasodilatierenden Therapie (Nitrate, Kalziumantagonisten) Angina pectoris-Beschwerden häufig persistieren, kann bei diesen Patienten Ivabradin, ein spezifischer Hemmer des Schrittmacherstromes I_f , zur selektiven Herzfrequenzsenkung und damit zur antianginösen Behandlung eingesetzt werden. In dieser Indikation – als Alternativmedikament bei Betablockerunverträglichkeit/Kontraindikation – ist Ivabradin zur Behandlung der stabilen Angina pectoris in die europäischen Leitlinien aufgenommen worden [8].

Literatur:

- Bois P, Bescond J, Renaudon B, Lenfant J. Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 1051–7.
- Bucchi A, Baruscotti M, DiFrancesco D. Current-dependent block of rabbit sino-atrial node I_f channels by ivabradine. *J Gen Physiol* 2002; 120: 1–13.
- Camm AJ, Lau CP. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine (S 16257) in adult patients with normal baseline electrophysiology. *Drugs* 2003; 63: 83–9.
- Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G; Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I_f inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817–23.
- Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K; INITIATIVE Investigators. 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.
- Ruzyllo W, Ford IF, Tendera MT, Fox KF, on behalf of the study investigators. Antianginal and antiischemic effects of the I_f current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapies in patients with chronic stable angina. Randomised, controlled, double-blind trial. *Eur Heart J* 2004; 25 (Suppl): 138 (abstract 878).
- Lopez-Bescos L, Filipova S, Martos R, on behalf of the study investigators. Long-term safety and antianginal efficacy of the I_f -current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina. A one-year randomised, double-blind, multicentre trial. *Eur Heart J* 2004; 25 (Suppl): 138 (abstract 876).
- Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjemdahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons-Sel A, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL; Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Doz. Ing. Dr. Gerhard Stark
LKH-Deutschlandsberg, Abteilung für Innere Medizin
A-8530 Deutschlandsberg, Radlpaßstraße 29
E-Mail: gerhard.stark@lkh-deutschlandsberg.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung