

Aus dem Zentrum für Operative Medizin I
Forschungsgruppe Experimentelle Chirurgie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. E. Gams
Betreuer: Prof. Dr. J. D. Schipke

**Spezifisch bradykarde Substanzen:
eine Alternative in der Behandlung der koronaren
Herzkrankheit ?**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Indra Büter
2006

Als Inauguraldissertation gedruckt
mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez: Prof. Dr. Nürnberg
Dekan

Referent: Prof. Dr. Schipke
Korreferent: Prof. Dr. Hohlfeld
Tag der mündlichen Prüfung: 05.12.2006

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1	Herzfrequenz und Lebenserwartung	5
1.2	Spezifisch bradykarde Substanzen	7
1.3	I_f-Kanal	8
2.	Methodik	10
3.	Wirkstoffklassen	11
3.1	Übersicht	11
3.2	Alinidin	12
3.2.1	Herkunft und chemische Struktur	12
3.2.2	Wirkmechanismus	12
3.2.3	Isoliertes Herzgewebe	13
3.2.4	Isolierte Herzen	13
3.2.5	in situ-Herzen	14
3.2.6	Wache Hunde	15
3.2.7	Gesunde Probanden	15
3.2.8	Patienten	16
3.2.9	Nebenwirkungen	18
3.2.10	Zusammenfassung	19
3.3	Falipamil	19
3.3.1	Herkunft und chemische Struktur	19
3.3.2	Wirkmechanismus	20
3.3.3	Isoliertes Herzgewebe und isoliertes Herz	20
3.3.4	in situ-Herzen	21
3.3.5	Wache Hunde	23
3.3.6	Gesunde Probanden	23
3.3.7	Patienten	24
3.3.8	Nebenwirkungen	24
3.3.9	Zusammenfassung	24

3.4	Zatebradin	25
3.4.1	Herkunft und chemische Struktur	25
3.4.2	Wirkmechanismus	25
3.4.3	Isoliertes Herzgewebe	26
3.4.4	Isolierte Herzen	26
3.4.5	in situ-Herzen	27
3.4.6	Wache Hunde	29
3.4.7	Gesunde Probanden und Patienten	30
3.4.8	Nebenwirkungen	31
3.4.9	Zusammenfassung	31
3.5	Cilobradin	32
3.5.1	Herkunft und chemische Struktur	32
3.5.2	Wirkmechanismus	32
3.5.3	Isoliertes kardiales Gewebe und isolierte Herzen	33
3.5.4	in situ-Herzen (Kaninchen)	34
3.5.5	Untersuchungen an anderen Geweben	34
3.5.6	Zusammenfassung	35
3.6	ZD 7288	36
3.6.1	Herkunft und chemische Struktur	36
3.6.2	Wirkmechanismus	36
3.6.3	Isoliertes Herzgewebe und isoliertes Herz	36
3.6.4	in situ-Herzen	37
3.6.5	Wache Hunde	38
3.6.6	Untersuchungen an anderen Geweben	38
3.6.7	Zusammenfassung	39
3.7	Ivabradin	39
3.7.1	Herkunft und chemische Struktur	39
3.7.2	Wirkmechanismus von Ivabradin	40
3.7.3	Isolierte Zellen	41
3.7.4	Isolierte Herzen	42
3.7.5	in situ-Studien	43
3.7.6	Gesunde Probanden und Patienten	45
3.7.7	Nebenwirkungen	46

3.7.8	Zusammenfassung	47
4.	Diskussion	48
4.1	Spezifisch bradykarde Substanzen: mögliche Anwendungen	48
4.2	Ivabradin	50
5.	Ausblick	51
5.1	Experimentell	51
5.2	Klinisch	52
5.3	Offene Fragen	53
6.	Fazit	54
7.	Publikation/Vortrag	56
8.	Literatur	57
9.	Danksagung	80
10.	Lebenslauf	81

1. Einleitung

1.1 Herzfrequenz und Lebenserwartung

Epidemiologische Studien legen nahe, dass eine niedrige Herzfrequenz mit einer geringeren kardiovaskulären und allgemeinen Mortalität korreliert [Singh, 2001]. Tatsächlich reduzieren Medikamente, welche die Herzfrequenz senken (β -Adrenozeptorenblocker, Calciumkanalantagonisten), die Mortalität und verbessern die Langzeitprognose von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen [Boraso, 2001]. Der protektive Effekt der Herzfrequenzreduktion ist bei diesen Substanzen allerdings schwer zu isolieren, da sie zusätzlich auch negativ inotrop sind bzw. die Nachlast reduzieren, die Koronardurchblutung verbessern und Arrhythmien verhindern.

Für Säugetiere wurde eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen Herzfrequenz und Lebenserwartung beschrieben, die dadurch erklärt werden könnte, dass die Herzfrequenz einen Marker für die metabolische Aktivität sowie den energetischen Verbrauch darstellt. Ein extremes Beispiel für diese Aussage sind winterschlafende Tiere, bei denen die Verringerung der metabolischen Aktivität von einem Abfall der Körpertemperatur und der Herzfrequenz begleitet ist.

Eine Theorie besagt, dass kleine Tiere mit einer höheren Herzfrequenz eine geringere Lebenserwartung haben als größere Lebewesen [Levine, 1997]. Unter Säugetieren besteht tatsächlich eine lineare, umgekehrt proportionale semilogarithmische Beziehung zwischen Herzfrequenz und Lebenserwartung (Abb. 1). Die menschliche Spezies mit einer durchschnittlichen Herzfrequenz von 70 /min und einer Lebenserwartung von 80 Jahren bildet eine Ausnahme dieser Theorie. Die hohe Lebenserwartung beim Menschen trotz relativ hoher Herzfrequenz kann möglicherweise durch die Fortschritte in Medizin und Wissenschaft begründet werden.

Verschiedene klinische Studien [Gillman, 1993; Heidland & Strauer, 2001; Hjalmarson, 1990; Kannel, 1987] haben gezeigt, dass die Herzfrequenz ein wichtiger Risikofaktor für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist. Diese Feststellung gilt nicht nur für Patienten mit bereits bestehender Herzerkrankung

(koronare Herzkrankheit) oder bekannten Risikofaktoren (z.B. Hypertonie) für eine solche Erkrankung, sondern auch für die allgemeine Bevölkerung.

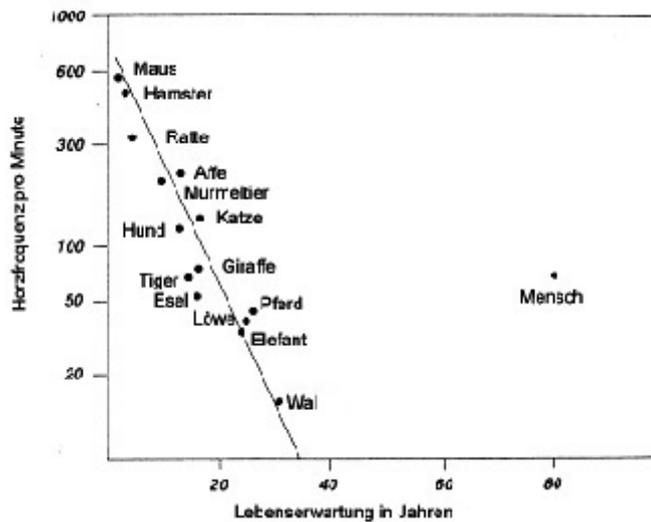


Abb. 1: Beziehung zwischen Ruheherzfrequenz und Lebenserwartung bei Säugetieren [Levine, 1997].

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine Erkrankung, bei der durch eine Arteriosklerose der Herzkranzgefäße ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch im Herzmuskel entsteht. In Abhängigkeit von ihrer Dauer und ihrem Ausmaß kann eine Ischämie eine akute ventrikuläre Dysfunktion und schließlich eine irreversible Schädigung des Myokards bewirken. Da Herzfrequenz, Wandspannung und kontraktile Status die wesentlichen Determinanten des myokardialen O_2 -Bedarfes (Abb. 2) darstellen, erscheinen alle Substanzen, die einen oder mehrere dieser physiologischen Parameter verringern, prinzipiell für die Therapie der ischämischen Herzerkrankung geeignet (Granetzny, 1998 (Habilitationsschrift)).

In der Therapie der koronaren Herzkrankheit werden Medikamente eingesetzt, welche u. a. die Herzfrequenz senken. β -Adrenozeptorenblocker (Metoprolol, Carvedilol) mindern den myokardialen Sauerstoffverbrauch durch Senkung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und des Herzzeitvolumens, reduzieren jedoch auch die ventrikuläre Funktion. Calciumkanalantagonisten (Diltiazem, Verapamil) bewirken über eine Verlängerung der Refraktärzeit am AV-Knoten eine Herzfrequenzreduktion und vermindern neben der Kontraktilität auch die Wandspannung als Folge der herabgesetzten Nachlast. Zusätzlich wird die Sauer-

stoffversorgung des ischämischen Myokards über einen verringerten Koronarwiderstand verbessert. Allerdings kann die Abnahme der Kontraktilität des ohnehin durch Ischämie geschädigten Myokards die Herzfunktion weiter einschränken und die Nachlastsenkung mit einer Minderung des koronaren arteriellen Druckes einhergehen [Granetzny, 1998 (Habilitationsschrift)].

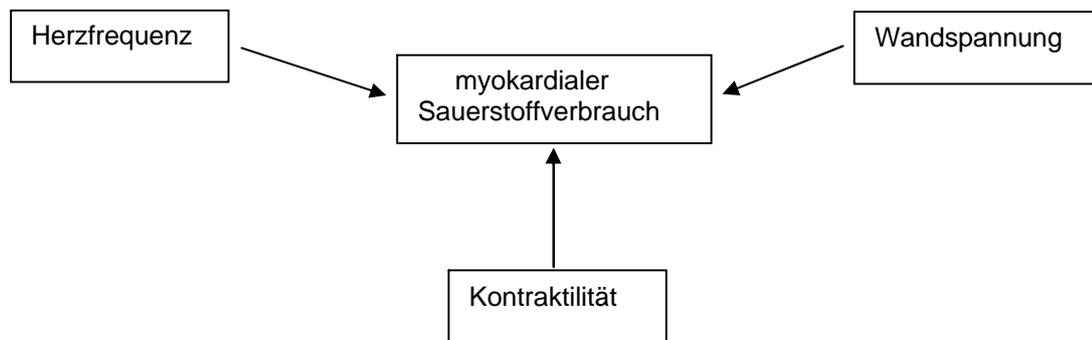


Abb. 2: Die Determinanten des myokardialen Sauerstoffverbrauchs sind Herzfrequenz, Wandspannung und Kontraktilität

1.2 Spezifisch bradykarde Substanzen

Seit 1973 wird die Wirkung von sogenannten spezifisch bradykarden Substanzen untersucht. Es handelt sich dabei um Substanzen, welche die Herzfrequenz über eine Blockade von I_f -Kanälen senken. So wird ein verminderter myokardialer Sauerstoffverbrauch und eine verbesserte Koronarperfusion ohne negative Inotropie erzielt, abgesehen von der Abnahme der Kontraktionskraft durch die negative Kraft-Frequenz-Beziehung [Chen, 1992]. Allerdings sind die Resultate hinsichtlich des kontraktiven Status nicht einheitlich und durchaus spezies- und dosisabhängig [Granetzny, 1996].

1.3 I_f -Kanal

Der I_f -Kanal ist ein unspezifischer Ionenkanal. Der induzierte Ioneneinstrom (I_f) steuert in den Schrittmacherzellen den Verlauf der langsamen diastolischen Depolarisation, welche die Herzfrequenz entscheidend reguliert. Zudem vermittelt der Kanal die sympathische und parasympathische Modulation der Herzfrequenz.

DiFrancesco und Kollegen beschäftigten sich in den 70er Jahren sehr ausführlich mit diesem Ionenkanal. Der I_f -Kanal wird durch Hyperpolarisation am Ende der Phase 3 des Aktionspotentials aktiviert (Abb. 3). Er kann sowohl Natrium- als auch Kaliumionen transportieren. Studien an einzelnen Zellen und Zellverbänden haben gezeigt, dass der I_f -Kanal bei einem Potential zwischen -35 und -65 mV aktiviert wird. Man spricht ihm die Rolle als Initiator der Phase 4 des Aktionspotentials zu [Pape, 1996].

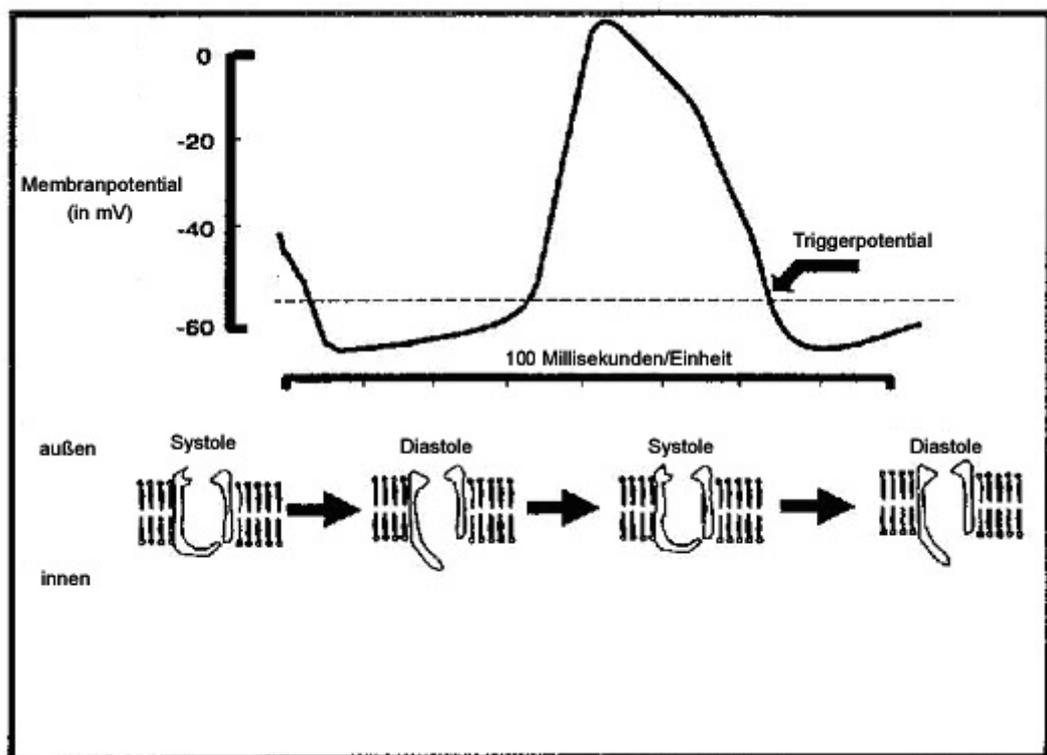


Abb. 3: Die Konfiguration des I_f -Kanals ist spannungsabhängig: Öffnung bei Hyperpolarisation in der Diastole, Schließung bei Depolarisation in der Systole.

Der I_f -Kanal wurde nicht nur in kardialen Gewebe (sinoatriale Zellen, Purkinje-Fasern, ventrikuläre Myozyten), sondern auch in neuronalem Gewebe (zentrale und periphere Neurone, Stäbchen und Zapfen der Retina, endotheliale Zellen der Blut-Hirn-Schranke) gefunden. In neuronalem Gewebe wird er I_h - oder I_q -Kanal genannt. Außerdem wurde ein ähnlicher Ionenkanal in der glatten

Muskulatur entdeckt. Über die Dichte der Ionenkanäle in den verschiedenen Kanälen lässt sich nur schwer eine Aussage machen [Herring, 2001].

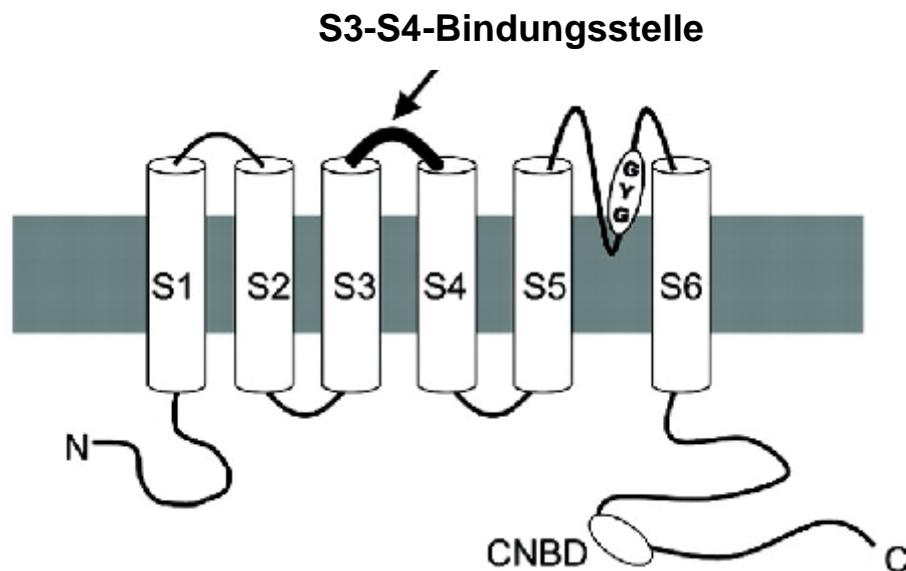


Abb. 4. Vermutete transmembranäre Topologie des HCN1-Kanals. Sechs transmembranäre Segmente (S1-S6) gehören vermutlich zu einer monomeren HCN1-Untereinheit. Über Veränderungen der Länge der S3-S4-Bindungsstelle könnten Eigenschaften des Kanals modifiziert werden, wenn an die Erzeugung (=engineering) elektrisch aktiver Zellen gedacht wird [Tsang et al, 2004].

Mittlerweile sind vier verschiedene Isoformen des Kanals, der den Schrittmacherstrom trägt, identifiziert worden. Alle vier Kanäle gehören zur HCN-Familie (hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated; Abb. 4). Die Isoformen wurden gekennzeichnet als HCN 1 bis 4, wobei HCN 1 und 4 für den I_f -Kanal in sinoatrialen Zellen stehen [Rosen, 2001].

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über spezifisch bradykarde Substanzen zu liefern sowie die bisher durchgeführten experimentellen und klinischen Studien in Beziehung zu setzen und kritisch zu werten. Darauf aufbauend soll die Fragestellung beantwortet werden, ob eine selektive Herzfrequenzreduktion durch spezifisch bradykarde Substanzen eine neue ernstzunehmende Therapieoption bei ischämischer Herzkrankheit sowie anderen Erkrankungen darstellt.

2. Methodik

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer umfangreichen Literaturrecherche.

Dabei wurden folgende Bibliotheken und Datenbanken genutzt:

- Medizinische Fachbibliothek der Heinrich-Heine-Universität
- PubMed
- Medline
- Internetbasierte Suchmaschinen, insbesondere Google

Bei der Suche wurden folgende Stichwörter verwendet:

- Heart rate
- Heart rate reduction
- Bradycardia
- Heart failure
- Coronary disease
- Sinus node inhibitor
- I_f-channel
- specific bradycardic agents
- Alinidin (ST 567)
- Falipamil (AQ-A39)
- Zatebradin (UL-FS 49)
- Cilobradin (DK-AH 269)
- ZD 7288
- Ivabradin (S 16257).

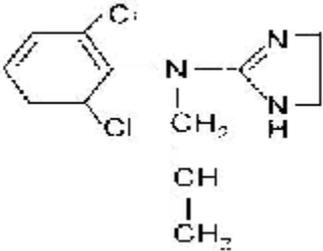
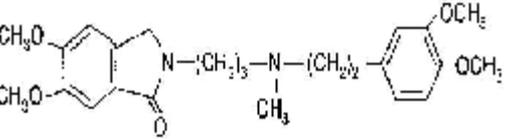
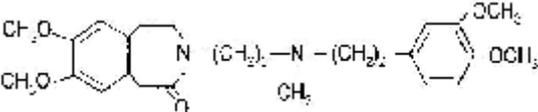
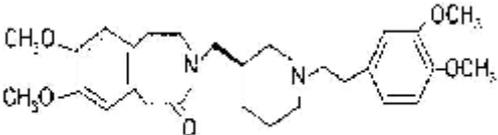
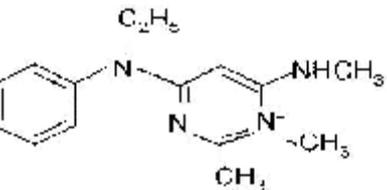
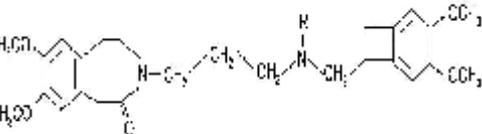
Literatur mit einem Anfrageprofil bis 80% Trefferquote wurde übernommen und in die Auswertung einbezogen.

3. Wirkstoffklassen

3.1 Übersicht

Zusammenstellung der sechs bisher beschriebenen spezifisch bradykarden Substanzen (Tab. 1). Mit Ausnahme von Alinidin und ZD 7288 stammen alle Substanzen vom Calciumkanalblocker Verapamil ab. Alinidin ist ein Derivat des Clonidins; für ZD 7288 ist keine Wirkstoffklasse mit Strukturhomologie bekannt.

Tab. 1: Zusammenstellung von sechs bisher publizierten spezifisch bradykarden Substanzen

Substanz	Wirkstoffgruppe	Chemische Struktur	Literatur seit
Alinidin ST 567 Böhringer	Imidazolinderivat Clonidinderivat		1979
Falipamil AQ-A39 Thomae	Phenylalkylamin, Prototyp Verapamil Benzolaktamderivat		1981
Zatebradin UL-FS 49 Thomae	Phenylalkylamin, Prototyp Verapamil Benzolaktamderivat		1984
Cilobradin DK-AH 269 Thomae	Phenylalkylamin, Prototyp Verapamil		1992
ZD 7288 ZENECA	nicht zugeordnet		1992
Ivabradin S 16257 Servier	Phenylalkylamin, Prototyp Verapamil		1994

3.2 Alinidin

3.2.1 Herkunft und chemische Struktur

Alinidin (ST 567) ist ein N-Allyl-Derivat des Clonidins und gehört damit zur Gruppe der Imidazoline (Abb. 5). Trotz der Ähnlichkeit mit Clonidin hat es höchstwahrscheinlich keine zentrale Wirkung und bei akuter Verabreichung kaum einen direkt blutdrucksenkenden Effekt [Gombotz, 1990].

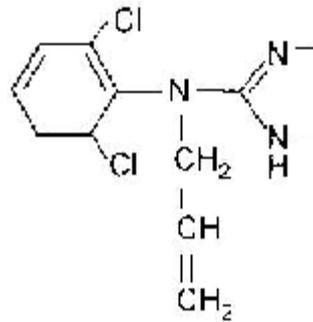


Abb. 5: Chemische Struktur von Alinidin (ST 567)

3.2.2 Wirkmechanismus

In Voltage-Clamp-Experimenten wurde nachgewiesen, dass Alinidin seinen bradykarden Effekt über eine potentialabhängige Blockierung des I_f -Kanals ausübt. Die Messungen wurden an intakten Sinusknotenpräparationen sowie an einzelnen Zellen oder kleinen Zellverbänden aus Herzgewebe vom Kaninchen durchgeführt. 80 μ M Alinidin erzeugten bei -100 mV einen schwächeren negativ chronotropen Effekt als bei -60 mV [Van Ginneken, 1987].

Durch Blockade des I_f -Kanals mit Cäsium (1 mM) konnte weder der Alinidin-Effekt auf die diastolische Depolarisation noch auf die Dauer des Aktionspotentials aufgehoben werden. Daraus lässt sich schließen, dass die Konzentration des Cäsiums entweder zu gering war, um alle I_f -Kanäle zu blockieren oder dass Alinidin noch auf andere Ionenkanäle wirkt [Opthof, 1986].

Der negativ chronotrope Effekt von Alinidin in isolierten Vorhöfen von Meeresschweinchen wird weder durch Phentolamin noch durch Atropin verändert. Diese Beobachtung schließt zunächst eine Wirkung von Alinidin an α -Adrenozeptoren oder muskarinergen Rezeptoren aus [Kobinger, 1979 (a)].

Eine β -Adrenozeptoren-Blockade, eine Blockade der Natrium- und Calciumkanäle [Lillie, 1983] oder eine Stimulation der parasymphomimetischen Rezeptoren durch Alinidin konnte ebenfalls weitgehend ausgeschlossen werden [Brunner, 1988].

3.2.3 Isoliertes Herzgewebe

In Sinusknotenpräparationen von Hunden wurde eine dosisabhängige (1 μ g – 1 mg Gesamtdosis) Senkung der spontanen Sinusknotenfrequenz auf 74 % des Ausgangswertes erreicht. Bei den in derselben Studie durchgeführten Experimenten an AV-Knotenpräparationen verlängerte sich die AV-Überleitungszeit bis zu 124 % bezogen auf den Ausgangswert (in hohen Dosen: 30 μ g – 1 mg Gesamtdosis). In Papillarmuskelpräparationen reduzierte sich die Kontraktionskraft je nach Dosis (100 μ g – 1 mg Gesamtdosis) bis zu 64 % [Kawada, 1984].

Alinidin verursachte einen vorübergehenden Anstieg der Durchblutung in den zuvor genannten Präparationen, wobei die kardialen Effekte länger bestanden als die vaskulären. Es zeigte sich, dass Alinidin seine Wirkung am stärksten im Sinusknoten entfaltet. Die Effekte auf die AV-Überleitung und die intraventrikuläre Erregungsleitung spielen eine untergeordnete Rolle. In dieser Hinsicht unterscheidet sich das Wirkprofil des Alinidins von dem des Falipamils, welches am Sinusknoten und im Ventrikel eine vergleichbare Wirkung entfaltet [Kawada, 1984].

In einer Studie an isolierten Purkinjefasern aus Schafsherzen bestand die Wirkung von Alinidin auf I_f -Kanäle darin, dass diese langsamer aktiviert wurden und nur eine reduzierte Zahl der I_f -Kanäle zur Verfügung stand. Die Leitfähigkeit der aktivierten I_f -Kanäle – auch auf Einzelkanalebene – war reduziert. Das erklärt den Abfall der diastolischen Depolarisationsrate und damit eine Reduktion der Herzfrequenz [Snyders, 1987; van Bogaert, 1987].

3.2.4 Isolierte Herzen

Versuche mit isolierten Rattenherzen ergaben, dass Alinidin und Alinidin-Analoga nicht nur eine antiischämische Wirkung aufgrund der bradykarden Aktivität haben, sondern auch als Kaliumkanalinhibitoren fungieren und darüber

einen Klasse 3-antiarrhythmischen Effekt erzielen [Challinor-Rogers, 1997]. Die Fähigkeit von Alinidin, Kaliumkanäle zu blockieren, wurde erst 1989 und damit 10 Jahre nach Erstbeschreibung der bradykarden Aktivität dieser Substanz entdeckt [Mc Pherson, 1989].

3.2.5 in situ-Herzen

Bei narkotisierten Katzen und Hunden bewirkte Alinidin (1 und 2,5 mg/kg) einen Abfall der Herzfrequenz, die zu einem reduzierten Herzminutenvolumen führte. Dieser Befund spricht gegen eine kompensatorische Zunahme des Schlagvolumens in Folge einer vergrößerten Ventrikelfüllung. Der leichte Blutdruckabfall war nicht signifikant. Kumulative Dosen von Alinidin führten zu einer Abnahme der Kontraktilität [Kobinger, 1979 (b)].

Die Wirkung von Alinidin (0,4 – 0,9 mg/kg) auf die myokardiale Perfusion und Funktion wurde auch an 10 Schweinen mit einer Stenose der linken Koronararterie studiert [Schamhardt, 1981]. Die Reduktion der Herzfrequenz führte zu einem Anstieg der subendokardialen Durchblutung und damit zu einer Funktionsverbesserung im poststenotischen Myokard. Damit verbesserte Alinidin das Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch im poststenotischen Myokard.

Der Effekt von Alinidin (0,25 – 2 mg/kg) auf ischämisches Myokard bei narkotisierten Hunden führte ebenfalls zu einer verbesserten Sauerstoffbilanz durch Senkung des O₂-Bedarfs bei aufrechterhaltenem O₂-Angebot. Möglicherweise kam es dabei zu einer Durchblutungsumverteilung von epi- zu endokardialen Schichten und/oder einer Zunahme der Kollateraldurchblutung [Schad, 1991].

Alinidin kann Adrenalin-induzierten, ventrikulären Arrhythmien bei narkotisierten Hunden vorbeugen und Ouabain-induzierte (Ouabain = Digitalisglykosid) ventrikuläre Tachykardien aufheben. Bei ventrikulären Tachykardien, die 24 h nach Koronararterienligatur auftraten, war Alinidin weniger effektiv [Harron, 1982 (a)]. Ähnliche Ergebnisse wurden in Untersuchungen an narkotisierten Ratten erzielt, bei denen durch Ligatur der linken Koronararterie Kammerflimmern erzeugt wurde. In der Kontrollgruppe trat bei 6 von 8 Tieren der Tod ein, in der Medikamentengruppe konnte durch Alinidin (3 mg/kg) die Mortalität dosisabhängig reduziert werden [Harron, 1985].

In einer jüngeren Untersuchung wurde Ratten nach experimentellem Infarkt Alinidin über Osmopumpen verabreicht. Im Vergleich zu Kontrollen mit Infarkt war die Volumenzunahme bei den bradykarden Herzen geringer und die Ejektionsfraktion besser erhalten. Zusätzlich kam es zu einer Angiogenese (mehr Arteriolen) und darüber zu einer verbesserten Koronarreserve [Lei et al, 2004].

3.2.6 Wache Hunde

Alinidin und der β -Adrenozeptorenblocker Propranolol wurden in einer Studie an Hunden, die unter Belastung eine regionale myokardiale kontraktile Dysfunktion entwickelten, miteinander verglichen. Propranolol beugte der myokardialen Dysfunktion durch eine deutliche negative Inotropie und Chronotropie vor. Alinidin (1 mg/kg) wirkte ebenfalls negativ chronotrop, aber merklich schwächer negativ inotrop und zeigte damit die charakteristische Wirkung einer spezifisch bradykarden Substanz [Raberger, 1987].

Bei weiteren Untersuchungen an gesunden Hunden wurde mit 0,5 – 4 mg/kg Alinidin eine deutliche Frequenzsenkung in Sinusknoten und Ventrikel erreicht. Bei Hunden mit AV-Block bewirkt Alinidin zunächst einen Anstieg der Vorhoffrequenz. Der initiale tachykarde Vorhofeffekt ist möglicherweise doch auf einen direkt vagolytischen Effekt dieser Substanz zurückzuführen, der von anderen Autoren ausgeschlossen wurde (Kobinger, 1979 (a)). Weiterhin löst Alinidin eine Verlängerung der korrigierten Sinusknotenerholungszeit (sinus node recovery time) und der Refraktärzeit des Vorhofs aus. Diese elektrophysiologischen Effekte weisen auf eine antiarrhythmische Wirkung hin [Boucher, 1995; Boucher, 1996].

3.2.7 Gesunde Probanden

Die Wirkung von Alinidin wurde bei einer Gruppe von 5 gesunden Männern untersucht, denen 20, 40 oder 80 mg Alinidin oral verabreicht wurde [Harron, 1982]. Dabei zeigte sich nach Gabe der beiden höheren Dosen eine deutliche Herzfrequenzsenkung bei Belastungstachykardie. Nach 80 mg Alinidin wurde der Blutdruck signifikant gesenkt, während 20 oder 40 mg Alinidin keine Auswirkung auf den Blutdruck hatten.

Beim Vergleich von Clonidin (0,1 mg) mit Alinidin (80 mg) zeigten sich deutliche Unterschiede. Clonidin ist eine zentralwirksame, α_2 -Adrenozeptoren und möglicherweise Imidazolinrezeptoren stimulierende Verbindung zur Therapie der Hypertonie. Nach Clonidin kam es zu einem leichten Anstieg der Ruheherzfrequenz, auf die Herzfrequenz unter Belastung wurde kein Effekt ausgeübt. Alinidin dagegen senkte die Herzfrequenz in beiden Fällen. Der Blutdruck wurde von beiden Substanzen gesenkt.

80 mg Alinidin und 40 mg Propranolol erzeugten auf Herzfrequenz und Blutdruck gesunder Probanden gleiche Effekte [Harron, 1982 (b)].

In einer weiteren Studie an gesunden Probanden wurde die Kombination von Alinidin (30 mg Einzeldosis) mit anderen antianginalen Medikamenten (25 mg Atenolol, 20 mg Nifedipin, 500 μ g Glyceroltrinitrat) getestet. Alinidin potenziert die Wirkung von Atenolol auf die Herzfrequenz und schwächte die Reflex-tachykardie nach Gabe von Nifedipin und Glyceroltrinitrat ab. Die Kombinationen wurden von den Probanden gut toleriert. Nur unter Alinidin (30 mg Einzeldosis) und Glyceroltrinitrat (500 μ g Einzeldosis) kam es zu übermäßigem Blutdruckabfall und sogar zu Synkopen [Harron, 1989].

3.2.8 Patienten

Bei 6 Personen mit angiographisch gesicherter koronarer Herzkrankheit und gestörter linksventrikulärer Funktion wurde die Wirkung von Alinidin auf die Hämodynamik untersucht. Nach intravenöser Verabreichung von 20 mg Alinidin unter Belastung fanden sich signifikante Abnahmen von Herzfrequenz und Blutdruck. Die ischämisch bedingte ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG war nach Alinidin signifikant geringer. Angina-pectoris-Beschwerden traten in 5 von 6 Fällen während Kontrollbelastung auf, nach Alinidin jedoch in keinem Fall auf vergleichbarer Belastungsstufe. Alinidin ist demnach eine wirksame Substanz zur Therapie der koronaren Minderdurchblutung. Eine negativ inotrope Wirkung konnte nicht beobachtet werden [Löllgen, 1981]. Vergleichbare Ergebnisse ergaben zwei weitere Studien [Simoons, 1987; Meinertz, 1987].

In einer Untersuchung an 14 Probanden, die sich einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen, wurde der Einfluss von Alinidin (0,6 mg/kg) auf die links-

ventrikuläre Funktion, den koronaren Blutfluss und den myokardialen Sauerstoffverbrauch getestet. In dieser Studie entwickelte Alinidin neben der Herzfrequenzsenkenden Wirkung sehr wohl einen negativ inotropen Effekt [Jaski, 1985], der durch eine geringere Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP/dt_{max}) des linken Ventrikels und einen erhöhten enddiastolischen Druck zum Ausdruck gebracht wurde (Abb. 6).

Bei 20 Personen, die mit einer Dosis von 0,5 mg/kg Alinidin behandelt wurden, konnte andererseits keine Verschlechterung der bereits eingeschränkten linksventrikulären Funktion festgestellt werden [Wiegand, 1987].

Bei Probanden mit stabiler Angina waren Propranolol (3×40 mg p.o.) und Metoprolol (1×100 mg p.o.) gegenüber Alinidin effektiver im Senken der Herzfrequenz. Es konnte jedoch auch unter Alinidin (3×30 mg p.o.) die Herzfrequenz und das Auftreten von Angina-pectoris-Anfällen reduziert werden [Balkumaran, 1987; Ceremuzyński, 1987].

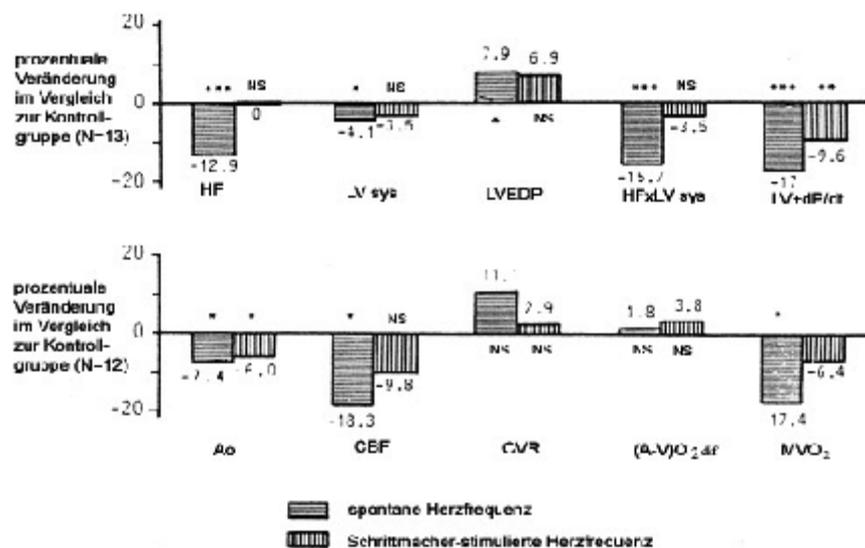


Abb. 6: Veränderungen der linksventrikulären (LV) Funktion und der Hämodynamik in humanen Koronararterien nach Verabreichung von Alinidin (0,6 mg/kg). Ao = mittlerer Aortendruck; (A-V)O₂dif = Differenz im Sauerstoffgehalt zwischen Koronararterien und Sinus coronarius; CBF = koronarer Blutfluss; CVR = koronarer Gefäßwiderstand; HFxLVsys = Produkt aus Herzfrequenz und LV, systolischem Spitzendruck; LV+dP/dt = maximale, linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit; NS = nicht signifikant [Jaski, 1985].

Intraoperativ (aortokoronare Bypass-Operation) erreichte eine Bolusgabe von 0,6 mg/kg Alinidin eine Herzfrequenzabnahme um etwa 20 %. Dabei blieben die Füllungsdrücke des rechten und linken Herzens gleich, während das Herzminutenvolumen geringfügig abnahm [Gombotz, 1990]. Auch in vorausgegangenen Untersuchungen an 24 Patienten mit koronarer Herzerkrankung und aortokoronarer Bypass-Operation hatte intraoperativ verabreichtes Alinidin eine deutliche frequenzsenkende Wirkung hervorgerufen [Gombotz, 1988].

Untersuchungen an 244 Probanden nach akutem Myokardinfarkt sollten die Frage klären, ob Alinidin das Auftreten von Arrhythmien reduzieren kann. Es zeigte sich im Vergleich mit β -Adrenozeptorenblockern, dass beide Substanzklassen keinen Einfluss auf das Auftreten von Arrhythmien nach Myokardinfarkt haben [Heidbuchel, 1994], was für β -Adrenozeptorenblocker einen überraschenden Befund darstellt.

3.2.9 Nebenwirkungen

Bei gesunden Freiwilligen waren die durch Alinidin herbeigeführten Nebenwirkungen Schläfrigkeit, Sedierung und Mundtrockenheit. Diese Wirkungen waren dosisabhängig und traten häufiger nach 80 mg Alinidin per os auf. Die Nebenwirkungen traten 6 – 8 h nach einer oralen Einzeldosis auf [Harron & Shanks, 1985]. Genau nach dieser Zeit erreichte auch der Hauptmetabolit des Alinidins, Clonidin, seine Maximalkonzentration, so dass die Effekte möglicherweise auf den Metaboliten Clonidin zurückzuführen sind. Tatsächlich erreichen Plasma-Clonidin-Konzentrationen nach 40 mg Alinidin bereits Werte (Alinidin: 165 ng/ml; Clonidin: 0,7 ng/ml), die im Bereich von denen liegen (Clonidin: 1 ng/ml), die nach üblichen Clonidin-Dosen (0,1 mg) erreicht werden [Harron et al, 1983].

Berichte über die Inzidenz von Nebenwirkungen bei 154 Freiwilligen haben folgendes Verteilungsmuster gezeigt: in 66 % Schläfrigkeit, in 44 % Mundtrockenheit, in 26 % Schwindel, 28 % klagten über Kopfschmerzen.

Eine ähnliche Analyse bei Probanden, die Alinidin erhalten haben, zeigte, dass Schläfrigkeit bei 33 % von 395 Probanden und Mundtrockenheit in 17 % auftrat. Andere Nebenwirkungen hatten eine geringere Inzidenz.

In den ersten Studien berichteten die Teilnehmer über Sehstörungen (Blitzlichter, Doppel- und Nachbilder) nach Einnahme von 80 mg Alinidin. Weitere Studien zeigten, dass visuelle Störungen häufiger bei gesunden Freiwilligen (26,1 %) als bei Patienten (3,2 %) auftraten. Die Sehstörungen sind auf die Blockierung der I_f -Kanäle durch Alinidin zurückzuführen, die sich in ähnlicher Form auch in der Retina befinden [Shanks, 1987].

3.2.10 Zusammenfassung

Alinidin wurde in der Literatur als erste spezifisch bradykarde Substanz vorgestellt. Alinidin erfüllte experimentell viele Erwartungen und lieferte auch bei Untersuchungen am Patienten vielversprechende Ergebnisse. Dennoch liegen nach 1994 keine weiteren Untersuchungsergebnisse aus klinischen Studien vor. Das mag zum einen daran liegen, dass die Studien an Patienten zum Teil widersprüchliche Ergebnisse hervorbrachten und zum anderen daran, dass mit diesen Ergebnissen kein Vorteil gegenüber β -Adrenozeptorenblockern gezeigt werden konnte. Entweder war die Effektivität bei Menschen relativ gering oder ein wichtiger Vorteil einer spezifisch bradykarden Substanz – der fehlende negativ inotrope Effekt – hatte sich nicht durchgängig bestätigen lassen. Zusätzlich waren die aufgetretenen Nebenwirkungen (Sehstörungen) nicht zu vernachlässigen.

3.3 Falipamil

3.3.1 Herkunft und chemische Struktur

Falipamil (AQ-A 39) wurde erstmals zu Beginn der 80er Jahre und damit nur wenig später als Alinidin beschrieben. Diese Substanz ähnelt in ihrer Struktur dem Calciumkanalblocker Verapamil (Abb. 7).

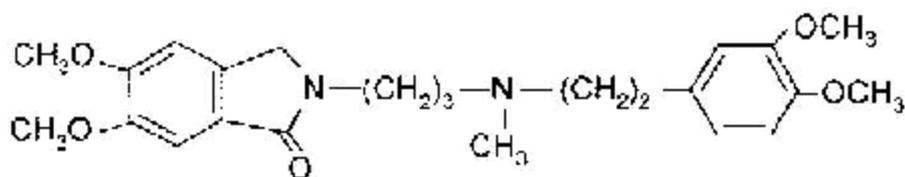


Abb. 7: Chemische Struktur von Falipamil (AQ-A 39)

3.3.2 Wirkmechanismus

Nach ersten tierexperimentellen Ergebnissen am isolierten Myokard [Kobinger, 1981; Trautwein, 1981; Osterrieder, 1981] und am Herzen in situ [Kobinger, 1981; Dämmgen, 1981] entfaltet Falipamil eine spezifisch bradykarde Wirkung. Untersuchungen an isolierten Sinusknotenpräparaten hatten gezeigt, dass Falipamil durch selektive Blockade des Calciumeinstroms zur Unterdrückung der slow response und hierdurch zur Hemmung der Sinusknotenautomatie führt. Das Ausmaß der Calcium-antagonistischen Wirkung war dabei umso größer, je niedriger das Ruhepotential der Zellen und je höher die Nutzungsfrequenz des Calciumkanals war [Kobinger, 1981; Trautwein, 1981]. Falipamil weist damit eine sog. „use-dependence“ auf.

Nach weiteren Untersuchungen an Sinusknotenpräparaten von Meerschweinchen wurde dann vermutet, dass Falipamil hauptsächlich den I_f -Kanal blockiert [Lillie, 1984; Lillie, 1987]. Bei hohen externen Kaliumkonzentrationen (10,8 und 16,2 mM) war der bradykarde Effekt von Falipamil vermindert oder sogar aufgehoben, während der negativ chronotrope Effekt von Verapamil gesteigert war. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Verapamil und Falipamil den gleichen Wirkmechanismus haben [Lillie, 1984].

3.3.3 Isoliertes Herzgewebe und isoliertes Herz

In Sinusknotenpräparationen von Hundeherzen führten 30 µg Falipamil zur signifikanten Frequenzsenkung, in hohen Dosierungen (1-3 mg) kam es zum Stillstand.

In AV-Knoten-Präparationen von Hundeherzen bewirkten 30 µg – 1 mg Falipamil eine Verlängerung der AV-Überleitungszeit von 142 bis zu 180 ms (dosisabhängig). Bei Gabe von 1 mg Falipamil kam es zu einem kompletten AV-Block. Dieselben Dosierungen reduzierten in Papillarmuskelpräparationen die Automatie und führten in hoher Konzentration zur Abnahme der Kontraktionskraft. In allen Präparationen wurde der koronare Blutfluss verbessert [Kawada, 1984].

Falipamil bewirkte in Anwesenheit von Isoproterenol (β -Sympathomimetikum) eine stärkere Senkung der Herzfrequenz als Verapamil (im isolierten rechten Vorhof von Meerschweinchen, superfundiert mit Krebs-Henseleit-Lösung).

Diese Tatsache weist darauf hin, dass der Einsatz dieser Substanz besonders bei Herzerkrankungen mit erhöhtem Sympathikotonus sinnvoll sein könnte, um eine Senkung der Herzfrequenz ohne Kontraktilitätsverlust zu erreichen [Siegl, 1987].

Bei Purkinjefäden und Papillarmuskeln verlängerte Falipamil die Aktionspotentialdauer während Phase 3 der Repolarisation beträchtlich, ohne das Ruhepotential und die maximale Aufstrichgeschwindigkeit (v_{max}) zu verändern [Hohnloser, 1982]. Bei isolierten Meerschweinchenherzen (Langendorff-Modell) wurde die Sinusknotenfrequenz um 50 % durch Falipamil ($21,5 \mu\text{M}$) reduziert. Höhere Konzentrationen (bis $107 \mu\text{M}$) hatten wenig zusätzliche Effekte.

3.3.4 in situ-Herzen

In mehreren Studien an narkotisierten Hunden wurden die Auswirkungen von Falipamil und der chemisch verwandten Substanz AQ-AH 208 auf ischämisches Myokard untersucht. AQ-AH 208 wurde in einer Dosierung von $500 \mu\text{g}$ im Bolus und nachfolgend $2,5 \mu\text{g/kg/min}$ während einer zweistündigen Ischämie und der Reperusionsphase (30 min) verabreicht. Es zeigten sich neben der signifikant reduzierten Herzfrequenz ein deutlich verbesserter subendokardialer und kollateraler Blutfluss sowie ein verminderter Sauerstoffverbrauch im Vergleich zur Kontrollgruppe (Abb. 8). Das Infarktgebiet war im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich verkleinert [Gross, 1985].

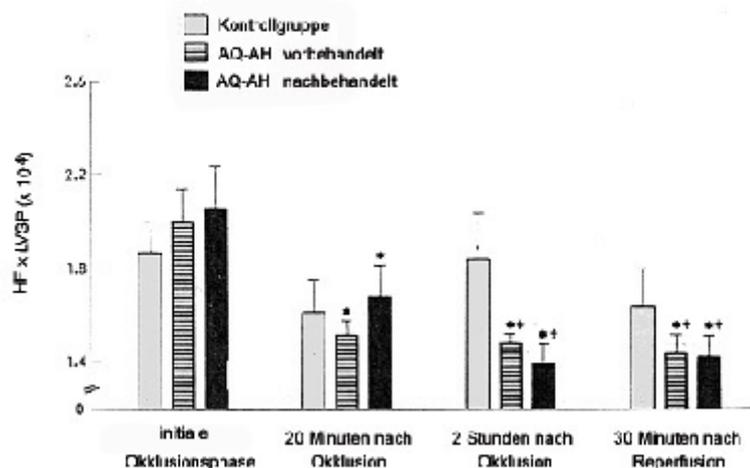


Abb. 8: Produkt aus Herzfrequenz und linksventrikulärem systolischem Druck (= Doppelprodukt; $[HF \times LVSP \times 10^4]$), ein Index des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, während der initialen Okklusionsphase, 20 min nach Okklusion, 2 h nach Okklusion und 30 min Reperfusion.

* = signifikante Differenz ($p < 0.05$) verglichen mit dem Ausgangswert.

† = signifikante Differenz ($p < 0.05$) verglichen mit der Kontrollgruppe [Gross, 1985].

Zu ähnlichen Ergebnissen haben auch nachfolgende Studien geführt [Gross, 1986; Gross, 1987 (a)]. Bei einem Vergleich von AQ-AH 208 mit Propranolol und N-dimethyl-Propranolol unter den oben angeführten Studienbedingungen zeigte sich, dass nur AQ-AH 208 den kollateralen Blutfluss verbesserte. Dieser Effekt war auf die verlängerte Diastole zurückzuführen [Dämmgen, 1985]. Falipamil führte ebenfalls zu einem verbesserten kollateralen Blutfluss und dadurch zu einer verbesserten Funktion im ischämischen Gebiet [Gross, 1987 (b)].

Bei gleichzeitiger Gabe von Isoproterenol steigerte Falipamil (1 und 3 mg/kg) das durch Isoproterenol bereits vergrößerte Herzzeitvolumen. Die anderen Effekte von Isoproterenol (auf Blutdruck und Druckanstiegsgeschwindigkeit $[dP/dt_{max}]$) wurden durch Falipamil nicht beeinträchtigt.

Timolol (β -Adrenozeptorenblocker) und Verapamil (Calciumkanalantagonist) dagegen schwächten die inotrope Wirkung des β -Sympathomimetikums ab.

Falipamil ist daher nicht negativ inotrop [Wenger, 1987]. In einer weiteren Studie an narkotisierten Hunden konnten diese Ergebnisse bestätigt werden [Ogiwara, 1988].

3.3.5 Wache Hunde

Falipamil wurde in Dosierungen zwischen 0,5 – 2 mg/kg Mischlingshunden mit chronischem AV-Block verabreicht. Eine höhere Dosis (4 mg/kg) wurde nicht verabreicht, weil es schon unter einer niedrigeren Dosierung zum Auftreten von ventrikulären Arrhythmien gekommen war. Zusätzlich wurden Atropin (Blockade muskarinerges Cholinrezeptoren) und/oder Pindolol (Blockade von β -Rezeptoren) verabreicht.

Die alleinige Gabe von Falipamil verursachte in diesen Versuchen einen Herzfrequenzanstieg am Vorhof, am Ventrikel einen leichten bradykarden Effekt. Der Blutdruck blieb unverändert. Insgesamt zeigten die Ergebnisse zwei entgegengesetzte Wirkungen von Falipamil: einen bradykarden Effekt und einen direkt vagolytischen Effekt [Boucher, 1994].

Bei einem Vergleich von Falipamil und Alinidin zeigten sich folgende Effekte: Sinusfrequenz und Vorhoffrequenz wurden durch Falipamil gesteigert und durch Alinidin gesenkt. Somit wurde der schon erwähnte primär vagolytische Effekt von Falipamil bekräftigt [Boucher, 1996].

3.3.6 Gesunde Probanden

Zwölf männlichen Probanden wurde Falipamil in der Dosierung 100 mg oder 200 mg intravenös verabreicht. In einem Vergleich mit UL-FS 49 (Zatebradin) zeigte sich, dass beide Substanzen die Herzfrequenz in Ruhe und unter Belastung (Fahrradergometer) in therapeutisch relevanter Weise reduzieren [Franke, 1987]. In einer weiteren Studie mit den gleichen Dosierungen veränderte Falipamil die Ruheherzfrequenz nicht. Unter maximaler Belastung kam es aber zu einer signifikanten Frequenzreduktion, während der Blutdruck nicht signifikant verändert wurde [Naudascher, 1989].

3.3.7 Patienten

Untersuchungen an 20 Personen (mit Sinustachykardie/Vorhofftachykardie) ergaben, dass Falipamil beim Menschen eine signifikante Senkung einer primär erhöhten Sinusfrequenz bewirkt. Bei normofrequentem Sinusrhythmus war die Beeinflussung der Herzfrequenz hingegen gering. Bei vorgeschädigtem Sinusknoten können jedoch Asystolien ausgelöst werden. Falipamil hat bei supraventrikulären Tachykardien in der Mehrzahl der Fälle keine bradykarde Wirkung. Die AV-Überleitungszeit wurde bei intaktem Erregungsleitungssystem nicht verlängert. In Fällen mit vorgeschädigter atrioventrikulärer Erregungsleitung können Verlängerungen der Leitungszeiten auftreten [Bender, 1982; Gülker, 1986; Levy, 1987].

Bei 10 männlichen Patienten mit angiografisch gesicherter ischämischer Herzkrankung konnte durch die bradykarde Wirkung von Falipamil ein antiischämischer Effekt erzielt werden [Gilfrich, 1987].

Intraoperativ wurde Falipamil an 15 Probanden mit einem hohen kardialen Risiko bei größeren abdominalen oder thorakoabdominalen Eingriffen getestet. Bei intraoperativer Tachykardie (100/min) wurde zunächst Fentanyl verabreicht; nur, wenn die Tachykardie bestehen blieb, wurde Falipamil (2 mg/kg) gegeben. Nach einer Minute trat bereits eine signifikante Reduktion der Herzfrequenz ein, nach zwei Minuten war die Herzfrequenz auf den Ausgangswert gesenkt [Ilias, 1990].

3.3.8 Nebenwirkungen

Die unerwünschten Effekte von Falipamil zeigten sich in dem Auftreten von Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen. Außerdem traten am 4. Tag nach oraler Verabreichung von 3 x 10 mg Falipamil täglich bei fünf von zwölf Probanden Sehstörungen auf, wie sie auch schon bei Alinidin beschrieben wurden [Franke, 1987].

3.3.9 Zusammenfassung

Es lässt sich feststellen, dass sich Falipamil bezüglich seiner negativ chronotropen Wirkung ohne gleichzeitige Beeinträchtigung der Auswurfleistung und

des arteriellen Mitteldrucks deutlich von strukturverwandten Medikamenten abhebt und somit gegenüber β -Adrenorezeptorenblockern deutliche Vorteile aufweist [Ilias, 1990]. Allerdings entfaltet sich der volle negativ chronotrope Effekt erst bei primär erhöhter Sinusknotenfrequenz.

Bei Hunden zeigte Falipamil zwei gegensätzliche Effekte: einen bradykarden sowie einen direkt vagolytischen Effekt. Bei niedriger Herzfrequenz kann Falipamil durch die vagolytische Wirkung dann sogar eine Tachykardie auslösen.

Unter bestimmten Bedingungen (vorgeschädigter Sinusknoten, AV-Überleitungsstörungen) zeigte die Substanz jedoch ein arrhythmogenes Potential. Andere Nebenwirkungen wurden immer als klinisch nicht relevant beschrieben. Die letzte klinische Studie fand im Jahr 1990 statt.

3.4 Zatebradin

3.4.1 Herkunft und chemische Struktur

Zatebradin ist eine bradykarde Substanz, welche ebenfalls zur Gruppe der Benzolaktame (Falipamil-Typ; Abb. 9) gehört.

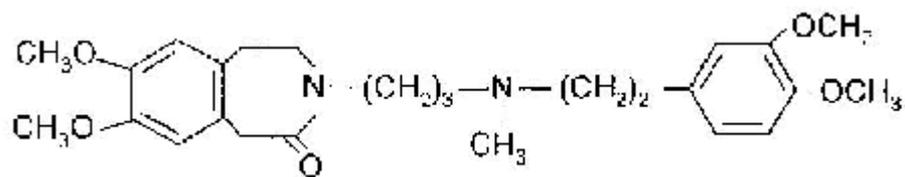


Abb. 9: Chemische Struktur von Zatebradin (UL-FS 49). Die Struktur ist teilweise identisch mit Falipamil

3.4.2 Wirkmechanismus

Auch Zatebradin hat die Fähigkeit, die spontane Depolarisationsrate im Sinusknoten zu senken. Es wird angenommen, dass Zatebradin den I_f -Kanal blockiert. Die Senkung der spontanen Depolarisationsrate ist frequenzabhängig, und die selektive Blockade des I_f -Kanals ist reversibel [Frishman, 1996].

3.4.3 Isoliertes Herzgewebe

Bei einer Konzentration von 1 μM hatte Zatebradin keinen signifikanten Effekt auf den I_f -Kanal, blockierte aber in einzelnen Sinusknotenzellen von Meerschweinchen vor allem Calciumkanäle vom L-Typ. Diese Wirkung wurde in schwächerem Ausmaß an ventrikulären Myozyten vom Meerschweinchen bestätigt. Es wurde daher vermutet, dass Zatebradin seine Hauptwirkung nicht an I_f -Kanälen, sondern durch Blockierung von Calciumkanälen entfaltet [Doerr, 1990]. In der gleichen Konzentration wurde jedoch in einer anderen Studie gerade die Blockierung von I_f -Kanälen nachgewiesen, eine signifikante Wirkung auf L-Typ-Calciumkanäle wurde ausgeschlossen [Goethals, 1993].

Allerdings wurde an geklonten menschlichen Kaliumkanälen (hKv1.5 = human K^+ delayed rectifier current) beobachtet, dass die Konzentration von Zatebradin, die notwendig ist, um die Kaliumkanäle zu blockieren, nur um das Vierfache höher liegt als die Konzentration, die zur Blockade der I_f -Kanäle in sinoatrialen Zellen notwendig ist. Möglicherweise hat diese Wirkung an Kaliumkanälen klinische Relevanz [Valenzuela, 1996].

An isolierten Purkinjefasern von Schafsherzen wurde die Wirkung der spezifisch bradykarden Substanzen Falipamil und Zatebradin getestet. Bei gleicher Konzentration war der bradykarde Effekt von Zatebradin größer als der Effekt von Falipamil [Van Bogaert, 1987]. Die Herzfrequenzreduktion war der Blockierung von I_f -Kanälen zuzuschreiben. Die Blockierung war „use- and frequency-dependent“ [Van Bogaert, 1990] und erfolgte von der Innenseite der Zellen [Van Bogaert, 1992; DiFrancesco 1994].

3.4.4 Isolierte Herzen

An isolierten Vorhöfen von Meerschweinchen war die bradykarde Wirkung von Zatebradin wesentlich ausgeprägter als die Wirkung der verwandten Substanz Falipamil. Außerdem war die Konzentration von Zatebradin, die zur Frequenzsenkung notwendig war, erheblich geringer als die Konzentration, bei der es zur Kontraktilitätsminderung kam [Kobinger, 1984]. Zatebradin teilte mit Propranolol die Fähigkeit, eine durch einen β -Adrenorezeptoragonisten ausgelöste Tachykardie abzuschwächen. Die Wirkung anderer Substanzen (Histamin,

Theophyllin) wurde durch den unspezifischen Antagonismus von Zatebradin abgeschwächt [Lillie, 1986].

In isolierten, blutperfundierten Hundeherzen löste Zatebradin (1 mg/kg intrakoronar) eine signifikante Herzfrequenzreduktion aus. Negativ inotrope und vasodilatierende Effekte wurden nicht beobachtet. Das Herzminutenvolumen blieb durch ein ansteigendes Schlagvolumen unverändert [Schipke, 1991]. In einer Untersuchung an isolierten Schweineherzen blieben kontraktile Eigenschaften und die Relaxation ebenfalls erhalten [Breall, 1993].

3.4.5 in situ-Herzen

An narkotisierten Kaninchen wurde der interessanten Frage nachgegangen, ob Zatebradin Ischämie-induzierten Arrhythmien vorbeugen kann. In den Dosierungen von 150 und 750 µg/kg intravenös reichte der bradykarde Effekt allein jedoch nicht aus, um ischämisch bedingten Arrhythmien vorzubeugen [Bril, 1994].

An narkotisierten Hunden wirkte Zatebradin (1 mg/kg) in einer etwas höheren Dosierung während der Ischämie antiarrhythmisch, verhinderte allerdings die ventrikulären Arrhythmien während der Reperfusion nicht [Naito, 2000].

Andererseits führte in einer Untersuchung an narkotisierten Schweinen eine Reduktion der Herzfrequenz um 40/min nach Zatebradin-Gabe während einer Ischämie zu einer deutlichen Verbesserung der kontraktile Funktion in der minderperfundierten Region. Dieser Effekt war an eine verbesserte subendokardiale Durchblutung gekoppelt [Indolfi, 1989]. An narkotisierten Hunden konnte ebenfalls eine verbesserte Durchblutung des ischämischen Bezirks (Abb. 10) nachgewiesen werden [Dämmgen, 1985; O'Brien, 1992].

Es ist daher nicht überraschend, dass es durch Gabe von Zatebradin während einer Ischämie zu einer Reduktion der Infarktgröße kam [Schulz, 1995].

Ventrikuläre Tachykardien, die sich durch das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin bei narkotisierten Hunden hervorrufen lassen, konnten durch Zatebradin verhindert werden [Ansel, 1994]. Während Adrenalin-induzierte, ventrikuläre Arrhythmien durch Zatebradin nicht vermindert wurden, kam es bei Ouabain-induzierten Arrhythmien zu einem dosisabhängigen (0.15, 0.5 und 1.5 mg/kg) Rückgang der Arrhythmien [Furukawa, 1996].

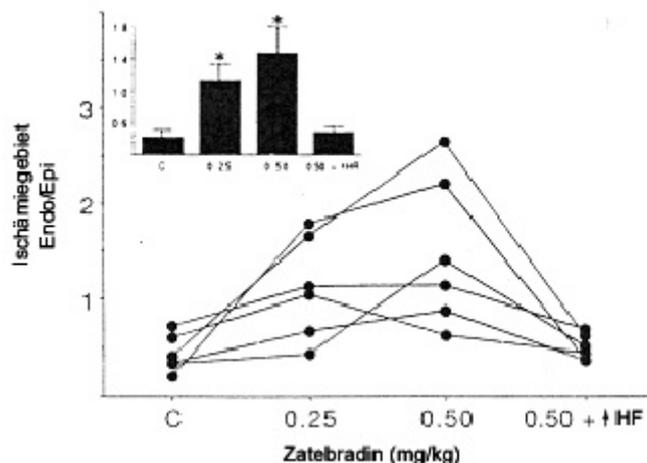


Abb. 10: Verteilung des transmuralen Blutflusses im ischämischen Gebiet vor Verabreichung von Zatebradin (C), nach Zatebradin-Gabe in zwei Dosierungen und während Pacing des Vorhofs (0,5 mg/kg + ↑HF) für jeden Hund einzeln.

Oben links: zusammengefasste Daten für alle Hunde (N = 6).

* = signifikanter Unterschied im Vergleich zum Ausgangswert [O'Brien, 1992].

An Ratten mit einem Myokardinfarkt wurden zwei neue Aspekte von Zatebradin untersucht: der mögliche Einfluss auf die arterielle Baroreflexsensitivität und auf die Herzfrequenzvariabilität. Mit einer Dosis von 0,5 und 5 mg/kg ließ sich die durch den Myokardinfarkt induzierte Abschwächung der Baroreflexsensitivität vermeiden und die Herzfrequenzvariabilität vergrößern. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass Zatebradin nicht nur eine elektrophysiologische, sondern auch eine intrinsisch-autonome Aktivität hat und möglicherweise das sympathovagale Ungleichgewicht nach Myokardinfarkt korrigieren kann [Krüger, 2000]. Die Blockade von I_f -Kanälen durch Zatebradin konnte die oft unerwünschte, über β -Adrenorezeptoren vermittelte, frequenzsteigernde Wirkung von Noradrenalin und Isoproterenol bei narkotisierten Schweinen aufheben [Guth, 1995]. Dieser auch in anderen Studien erhobene Befund [Lillie, 1986; Neustein, 1997; Furukawa, 1995] ist deswegen von großem klinischen Interesse, weil die positiv inotrope Wirkung von Noradrenalin und Isoproterenol nicht beeinflusst wurde, d. h. Kontraktilität und Blutdruck blieben im Wesentlichen unverändert. Zatebradin entfaltete – zumindest an narkotisierten Hunden – seine selektive Wirkung auf die Sinusknotenautomatie in relativ geringen Dosierungen. In

höheren Dosierungen (> 0,5 mg/kg) traten verlängerte Refraktärperioden und verlängerte Repolarisationsphasen in Vorhof und Ventrikel sowie eine Blockierung der AV-Überleitung auf [Sen, 2002].

3.4.6 Wache Hunde

An Hundeherzen wurde ein Ast der linken Koronararterie stenosiert und eine Belastungs-induzierte, transiente myokardiale Dysfunktion ausgelöst. Nach Gabe von Zatebradin (0,5 mg/kg) kam es zu einem deutlich negativ chronotropen, jedoch zu keinem negativ inotropen Effekt [Krumpl, 1986; Krumpl, 1987]. Auch bei diesem experimentellen Modell kam es nach Zatebradin zu einer deutlich verbesserten subendokardialen Durchblutung im minderperfundierten Bereich [Guth, 1987], was auf eine verlängerte Diastolendauer zurückgeführt wurde [Gout, 1992].

Im Vergleich zu Propranolol (0,25, 0,5 und 1 mg/kg), einem β -Adrenorezeptorenblocker, senkte Zatebradin bei gleicher Dosierung die Herzfrequenz stärker [Riley, 1987] und verbesserte gleichzeitig den kontraktile Zustand unter Ruhebedingungen (Abb. 11) [Krumpl, 1988].

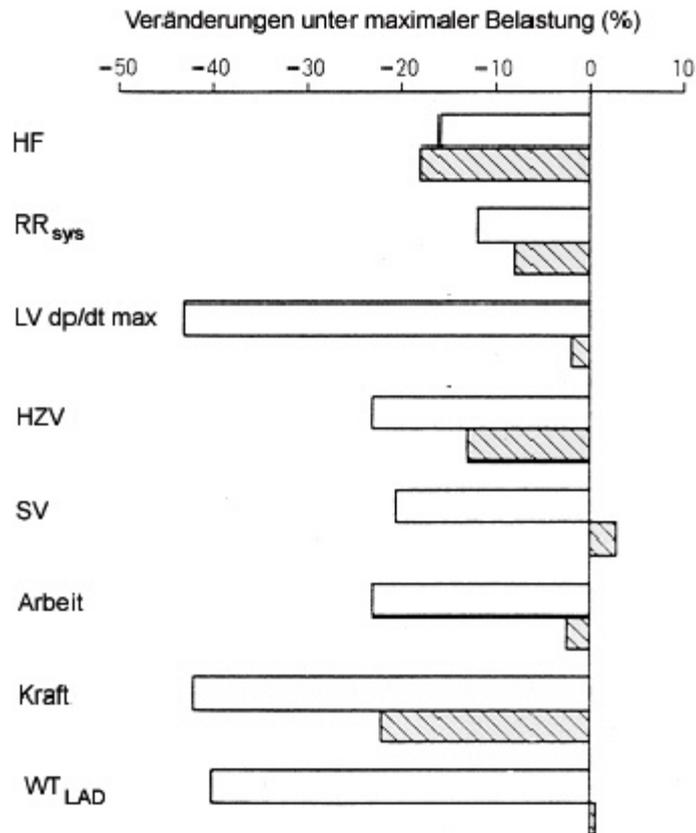


Abb. 11: Mittelwerte der prozentualen Abweichung nach Verabreichung von Zatebradin (gestreifte Balken) oder Propranolol (weiße Balken) bezogen auf die Werte der Kontrollgruppe.

HF = Herzfrequenz; RR_{sys} = arterieller systolischer Blutdruck; LV dp/dtmax = linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit; HZV = Herzzeitvolumen; SV = Schlagvolumen; WT_{LAD} = Wanddicke im Bereich des RIVA [Krumpf, 1988].

3.4.7 Gesunde Probanden und Patienten

Neben der bekannten Wirkung auf den Sinusknoten beeinflusste Zatebradin in einer Studie an 23 gesunden Probanden auch den AV-Knoten: es verlängerte die Überleitung und die Refraktärperiode [Chiamvimonvat, 1998].

Im Gegensatz zu Untersuchungen an Hunden, reduzierte Zatebradin (10 mg intravenös) signifikant die Herzfrequenzvariabilität bei 36 Probanden mit Herzerkrankung. Für diesen Effekt wurde eine verminderte Reaktion des Sinusknotens auf externe Stimuli verantwortlich gemacht [Khaykin, 1998].

Über einen Zeitraum von sieben Tagen kam es bei gesunden Probanden nach Gabe von Zatebradin bei unverändertem Blutdruck zu einer konstanten Sen-

kung der Herzfrequenz in Ruhe und unter Belastung. Die minimale, effektive und therapeutische Dosis bei oraler Gabe lag bei 3×2.5 mg per os und 3×5 mg per os [Franke, 1987].

Bei Patienten mit chronisch stabiler Angina, die bereits Nifedipin als Medikation erhielten, ergab die zusätzliche Gabe von Zatebradin (2×5 mg per os) keine zusätzliche Belastungstoleranz [Frishman, 1995]. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Probanden mit chronisch stabiler Angina pectoris erzielt, die ihre sonstige Medikamenteneinnahme für die Zeit der Studie unterbrachen. Trotz der Herzfrequenzsenkung war der antiischämische Effekt minimal [Glasser, 1997].

3.4.8 Nebenwirkungen

Im Allgemeinen wurde das Medikament gut toleriert, allerdings traten auch hier die typischen visuellen Störungen auf, wie sie bereits von anderen bradykarden Substanzen bekannt waren [Franke, 1987].

Die Sehstörungen traten bei 19 von 64 Probanden auf ($\cong 30\%$), die täglich 2×5 mg Zatebradin über 4 Wochen eingenommen hatten. Bei 6 Probanden hielt diese Wirkung vom 2. bis zum 9. Tag nach Absetzen des Medikamentes an. Über andere signifikante Nebenwirkungen wurde nicht berichtet. Es konnte kein proarrhythmischer Effekt von Zatebradin festgestellt werden [Frishman, 1995].

In einer anderen Studie erhielten 89 Probanden über 4 Wochen folgende Dosis Zatebradin: $2 \times 2,5$ mg oder 2×5 mg oder $2 \times 7,5$ mg. Es zeigte sich eine klare dosisabhängige Beziehung zum Auftreten der visuellen Störungen. Bei 7,3 % der Probanden der 2,5 mg-Gruppe, bei 22,6 % der 5 mg-Gruppe und bei 47,5 % der 7,5 mg-Gruppe traten Beschwerden auf [Glasser, 1997].

Klärungen dieses Phänomens lieferten Untersuchungen an retinalen Stäbchenphotorezeptoren von Fröschen. Bei diesen Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass Zatebradin auch die I_f -Kanäle der Photorezeptoren blockiert und auf diese Weise die visuellen Störungen auslöst [Satoh, 2002].

3.4.9 Zusammenfassung

Zatebradin zeigte im Vergleich zu Falipamil einen größeren bradykarden Effekt. Negativ inotrope oder proarrhythmische Wirkungen konnten nicht gefunden

werden. Im Gegenteil zeigte sich bei Hunden mit einer myokardialen Ischämie sogar eine antiarrhythmische Wirkung, die auf eine verbesserte subendokardiale Durchblutung zurückgeführt wurde.

Bei Probanden mit chronisch stabiler Angina pectoris konnte trotz des Herzfrequenzsenkenden Effektes nur eine minimale antiischämische Wirkung festgestellt werden. Die Belastungstoleranz dieser Probanden konnte nicht erhöht werden.

3.5 Cilobradin

3.5.1 Herkunft und chemische Struktur

Cilobradin (DK-AH 269) ist 1992 entwickelt worden und ist – wie Zatebradin – eine bradykarde Substanz vom Benzolaktam-Typ (Abb. 12). Die Vorgängersubstanz des Cilobradins ist Zatebradin (UL-FS 49), welches sich vom Verapamil ableitet.

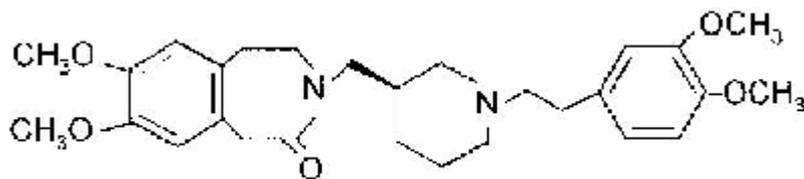


Abb. 12: Chemische Struktur von Cilobradin (DK-AH 269)

3.5.2 Wirkmechanismus

Cilobradin löst – wie die anderen bradykarden Substanzen auch – eine Sinusbradykardie über eine Blockade der I_f -Kanäle aus. Diese Wirkung setzt schon bei Dosierungen ein, die nur minimale kardiovaskuläre Nebenwirkungen hinsichtlich kontraktilem Zustand, Arrhythmogenität oder Blutdruckverhalten aufweisen [Granetzny, 1996]. In Konzentrationen, bei denen die I_f -Kanäle komplett blockiert sind, hatte Cilobradin keine Wirkung auf L-Typ-Calciumkanäle bei isolierten Schweinekardiomyozyten und bei Sinusknotenzellen der Ratte [Granetzny, 1998 (Habilitationsschrift)].

Cilobradin entfaltet seine Wirkung nur während der Hyperpolarisation, da es von der Innenseite der Zelle (Abb. 13) wirkt und die I_f -Kanäle nur im hyperpolarisierten Zustand geöffnet sind [Van Bogaert, 2003].

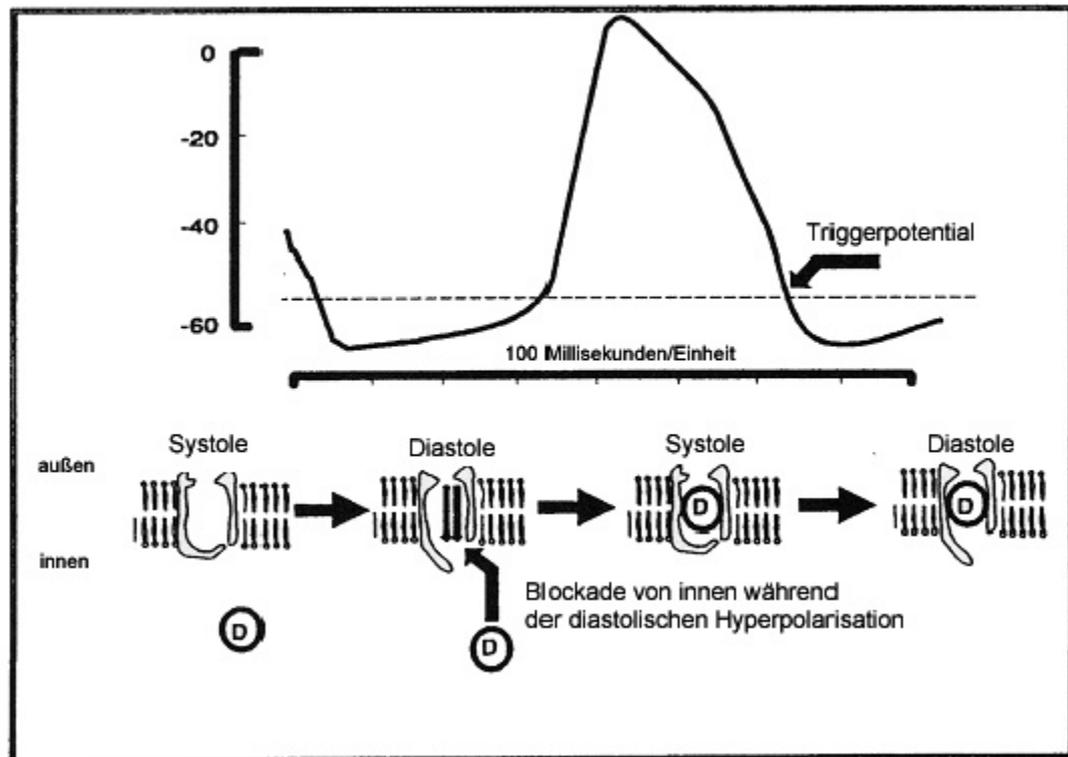


Abb. 13: Die Konfiguration des I_f -Kanals ist spannungsabhängig (Öffnung bei Hyperpolarisation in der Diastole, Schließung bei Depolarisation in der Systole), so dass DK-AH 269 nur während der Hyperpolarisation an die innere Membranoberfläche gebunden werden kann (Granetzny, 1998, Habilitationsschrift).

3.5.3 Isoliertes kardiales Gewebe und isolierte Herzen

An isolierten sinoatrialen Zellen vom Kaninchen wurde der Effekt von Cilobradin mit Hilfe der Patch-clamp-Technik gemessen. Es zeigte sich, dass die diastolische Depolarisationsrate durch die Substanz stark reduziert wurde [Van Bogaert, 2003].

Die Wirkung von Cilobradin wurde zusätzlich an isolierten Kaninchenherzen untersucht, die mit einer modifizierten Krebs-Henseleit-Lösung perfundiert wurden. Die Substanz wurde dem Perfusat in drei verschiedenen Konzentrationen zugesetzt (10^{-8} M, 10^{-7} M, 10^{-6} M). Es wurde eine dosisabhängige

Abnahme der Herzfrequenz und bei der höchsten Dosierung eine Verlängerung der Diastolendauer auf das Doppelte des Ausgangswertes beobachtet. Während die systolische Funktion im Wesentlichen unverändert blieb, nahm der Koronarfluss pro Schlag zu und der Sauerstoffverbrauch pro Minute ab [Granetzny, 1996]. In einer weiteren Untersuchung an isolierten Kaninchenherzen konnten diese Resultate weitestgehend bestätigt werden [Granetzny et al., 1998].

3.5.4 In situ-Herzen

Wir untersuchten die Wirkung von Cilobradin an 29 Kaninchen. Unter Gabe von Cilobradin (0.25 mg/kg) nahm die Herzfrequenz von 163 auf 131/min ab. Dabei zeigten sich keine negativ inotropen oder vaskulären Effekte.

Nach einer Koronarokklusion über 60 Minuten und einer Reperfusionphase über 30 Minuten zeigte sich in der Cilobradin-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine größere Einschränkung der systolischen und diastolischen Ventrikelfunktion. Die Ergebnisse hinsichtlich der Infarktgröße zeigten jedoch eine signifikant geringere Schädigung in der Cilobradin-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe [Schmitz-Spanke, 2004].

3.5.5 Untersuchungen an anderen Geweben

Der Effekt von Cilobradin wurde auch an Neuronen des Ganglion trigeminale (Ratten) untersucht. In einer Konzentration von 10 μ M löste DK-AH 269 eine leichte Hyperpolarisation des Membranpotentials sowie einen moderaten Anstieg des Schwellenpotentials aus. Die Zahl der aktivierbaren I_h -Kanäle (vergleichbar mit I_f -Kanälen in kardialen Gewebe) nahm ab. Bei höheren Konzentrationen (100 μ M) wurden nicht nur I_h -Kanäle, sondern auch Kaliumkanäle durch Cilobradin blockiert.

Der Effekt auf die I_h -Kanäle wies eine „use-dependence“ auf, da sie nur während der Hyperpolarisation blockiert wurden [Janigro, 1997].

Da I_h -Kanäle überall im peripheren und zentralen Nervensystem zu finden sind, muss an mögliche neuronale Nebenwirkungen durch bradykarde Substanzen gedacht werden [Pape, 1994]. Allerdings sind die Konzentrationen von DK-

AH 269, die zur Blockierung von I_h -Kanälen notwendig sind, um ein Vielfaches höher als die Konzentrationen, die zur Blockade der I_f -Kanäle im Sinusknoten benötigt werden und im Bereich von $5 \mu\text{M}$ liegen. Außerdem weisen deutliche Unterschiede in der Wirkung dieser Substanzen in neuronalem und kardialem Gewebe möglicherweise auf verschiedene Kanal-Subtypen hin [Raes, 1998].

3.5.6 Zusammenfassung

Wegen seiner chemischen Nähe zu Zatebradin erreichte Cilobradin nur eine relativ geringe Aufmerksamkeit. Neben den zu erwartenden Effekten wurde erstmalig auch der Einfluss auf I_h -Kanäle an neuronalem Gewebe untersucht, welche den I_f -Kanälen bei den Schrittmacherzellen entsprechen. Die vorliegenden Untersuchungen legen nahe, dass die I_h -Kanäle bei Cilobradin-Konzentrationen angesprochen werden, die oberhalb von denen liegen, bei denen I_f -Kanäle Veränderungen der Leitfähigkeit zeigen.

In Untersuchungen an isolierten Kaninchenherzen reduzierte Cilobradin die Herzfrequenz und hatte nur wenig Einfluss auf die systolische Funktion. Weitere eigene Untersuchungen an in situ-Kaninchenherzen bestätigten die Befunde: Cilobradin reduzierte die Herzfrequenz ohne negativ inotrope Effekte und reduzierte die Infarktgröße.

Interessanterweise liegen zu dieser spezifisch bradykarden Substanz keine publizierten Untersuchungen beim Menschen vor.

3.6 ZENECA ZD 7288

3.6.1 Herkunft und chemische Struktur

ZENECA ZD 7288 ist eine bradykarde Substanz, die – wie Cilobradin – 1992 zum erstenmal beschrieben wurde (Abb. 14). In einigen Publikationen ist sie auch unter der Bezeichnung ICI D7288 bekannt.

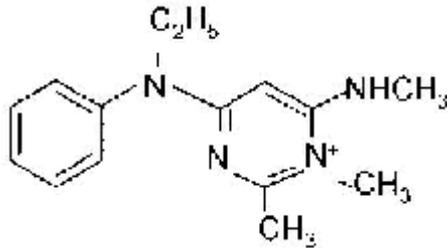


Abb. 14: Chemische Struktur von ZENECA ZD 7288

3.6.2 Wirkmechanismus

Die Substanz blockiert dosisabhängig, aber nicht frequenzabhängig I_f -Kanäle im Herzen. Das Fehlen einer Frequenzabhängigkeit lässt vermuten, dass ZD 7288 im Gegensatz zu Zatebradin auch eine Affinität zu geschlossenen I_f -Kanälen hat [Berger, 1994]. ZD 7288 hat keine signifikanten Effekte auf andere Ionenkanäle [BoSmith, 1993].

3.6.3 Isoliertes Herzgewebe und isoliertes Herz

ZD 7288 verursacht in geringen Konzentrationen (1×10^{-8} – 1×10^{-6} M) eine Verlängerung der diastolischen Depolarisationsrate in sinoatrialen Schrittmacherzellen von Meerschweinchen. So wird das diastolische Intervall verlängert und die Schlagfrequenz herabgesetzt. In Papillarmuskeln von Meerschweinchen wurden die Aktionspotentiale erst bei relativ hohen Konzentrationen (3×10^{-6} M – 1×10^{-4} M) beeinflusst. Ab einer Konzentration von 3×10^{-5} M erzeugte ZD 7288 negativ inotrope Wirkungen [Briggs, 1994].

Die spontane Aktivität von Purkinjefasern (isoliert aus Schafsherzen) stellte sich bei 3×10^{-6} M in 8 von 11 Präparationen ein [Berger, 1994]. I_f -Kanäle wurden durch ZD 7288 bei Membranpotentialen blockiert, bei denen diese Kanäle

überwiegend geschlossen sind. Deblockierung tritt während einer langen Hyperpolarisationsphase auf [Berger, 1995].

Die spontane Schlagfrequenz von isolierten rechten Vorhöfen (Meerschweinchen) wurde durch 0,1 – 3 μM ZD 7288 bis zu 50 % reduziert, die Kontraktionskraft dagegen blieb unverändert [109]. In einer anderen Untersuchung (an Sinusknotenpräparationen von Meerschweinchen) wurde eine 50 %ige Reduktion der Herzfrequenz bei einer Konzentration von 0,64 μM erreicht [Leitch, 1995].

3.6.4 in situ-Herzen

Die hämodynamischen Effekte von ZD 7288 wurden an narkotisierten Hunden getestet. Die Herzfrequenz ließ sich durch die Substanz (0,02 – 1,0 mg/kg) maximal von 152 auf 77 /min reduzieren. Die myokardiale Kontraktilität nahm ab einer Dosis > 0,5 mg/kg zusammen mit der Herzfrequenz ab, während das Schlagvolumen anstieg. Der systolische Blutdruck blieb unverändert, der diastolische Wert fiel mit der Herzfrequenz ab, obwohl der systemische Widerstand angestiegen war [Rouse, 1994].

Bei 17 narkotisierten und thorakotomierten Hunden (8 Kontrollen, 9 ZD 7288) wurde der Ramus interventricularis anterior für 1 h okkludiert und anschließend 6 h reperfundiert (Abb. 15).

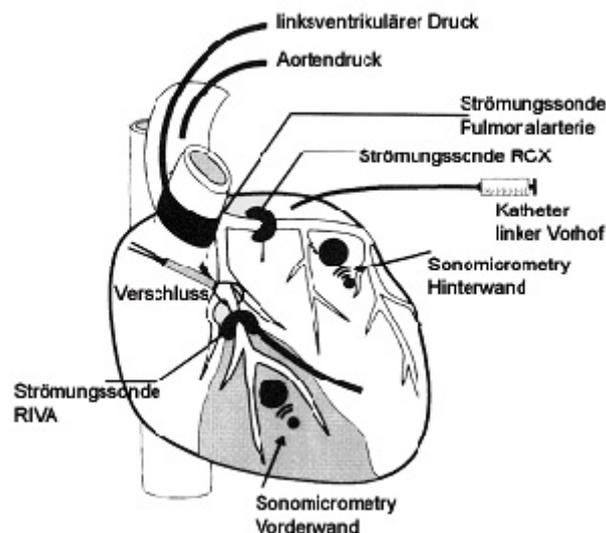


Abb. 15: Schematische Darstellung der experimentellen Präparation: Okklusion des Ramus interventricularis anterior (RIVA) über eine 1 h. Die anschließende Reperfusion dauerte 6 h [Schlack, 1998].

In der Behandlungsgruppe wurden 45 min vor der RIVA-Okklusion 0,7 mg/kg ZD 7288 intravenös verabreicht. Die Herzfrequenz sank nach ZD 7288 von 104 auf 74/min. Die regionale Myokardfunktion veränderte sich nicht. Während der Reperfusion war die regionale Myokardfunktion in der ZD 7288-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant besser. Zusätzlich war die Infarktgröße deutlich verkleinert [Schlack, 1998].

3.6.5 Wache Hunde

Die hämodynamischen Effekte von ZD 7288 wurden an Hunden untersucht, die mehreren Belastungsperioden ausgesetzt wurden. ZD 7288 (0,1, 0,3 und 1,0 mg/kg i.v.) reduzierte die Herzfrequenz unter Belastung dosisabhängig, steigerte das Schlagvolumen und erhielt das Herzminutenvolumen in Ruhe und unter Belastung aufrecht. Die kontraktile Funktion des Myokards war nur nach der höchsten Dosis unter Ruhebedingungen signifikant reduziert, was schon in einer früheren Studie gezeigt wurde [Marshall, 1993]. Der arterielle Blutdruck und der systemische vaskuläre Widerstand blieben unverändert [Rouse, 1994].

3.6.6 Untersuchungen an anderen Geweben

Der Effekt von ZD 7288 wurde an Neuronen der Substantia nigra (Pars compacta von Meerschweinchen) untersucht. ZD 7288 (10 – 100 μM) führte zu einer Reduktion der I_h -Amplitude. Eine vollständige Blockierung der I_h -Kanäle wurde nach Gabe von 50 μM ZD 7288 erreicht [Harris, 1995].

ZD 7288 (1 – 1000 μM) blockierte Spannungs-unabhängig I_h -Kanäle in pyramidalen Neuronen. Unter „current-clamp“-Bedingungen verursachte die Substanz (10 μM) eine Hyperpolarisation und eine reduzierte Membranleitfähigkeit [Gasparini, 1997].

An stäbchenförmigen Photorezeptoren (Amphibien) blockierte ZD 7288 (1 – 100 μM) konzentrationsabhängig I_h -Kanäle. Der blockierende Effekt wirkte sich auf die Leitfähigkeit der Kanäle, nicht auf die Öffnungseigenschaften aus [Sato, 2000].

Es gibt noch zahlreiche weitere Studien, welche die Wirkung von ZD 7288 auf neuronale Gewebe untersuchen. Die letzte veröffentlichte Untersuchung an

kardialem Gewebe fand 2001 statt und beschäftigte sich mit den Steuerungsmechanismen des I_f -Kanals. Es wurde die Hypothese getestet, ob nach vorausgegangener adrenerger Stimulation die Phosphodiesterase 2 mittels des NO-cGMP-Weges stimuliert wird, um die cAMP-abhängige Aktivierung des I_f -Kanals und damit die Herzfrequenz zu reduzieren. Die Ergebnisse zeigten allerdings einen entgegengesetzten Effekt, nämlich eine vorübergehende Aktivierung des I_f -Kanals und damit einen Anstieg der Herzfrequenz [Herring, 2001].

3.6.7 Zusammenfassung

Es ließen sich mit ZD 7288 ähnliche Ergebnisse erzielen wie mit Alinidin und Zatebradin. Allerdings gibt es keine klinischen Studien mit dieser Substanz. Es wurde festgestellt, dass ZD 7288 auch eine sehr große Wirkung auf I_h -Kanäle in neuronalem Gewebe (vergleichbar mit I_f -Kanälen in kardialem Gewebe) hat. Die letzte veröffentlichte Untersuchung an kardialem Gewebe fand im Jahr 2001 statt. Seitdem werden ausschließlich zentralnervöse Wirkungen von ZD 7288 untersucht.

3.7 Ivabradin

3.7.1 Herkunft und chemische Struktur

Ivabradin (S-16257) ist eine spezifisch bradykarde Substanz, die zur Behandlung von myokardialen Ischämien und supraventrikulären Arrhythmien entwickelt wurde.

Eine strukturelle Verwandtschaft besteht zu dem Calciumkanalblocker Verapamil (Abb. 16). Eine der ersten spezifisch bradykarden Substanzen war Zatebradin. Zatebradin ist ebenfalls mit Verapamil verwandt und in der Wirkungsweise und Effektivität mit Ivabradin vergleichbar. Zatebradin und Ivabradin gehören zu der großen Gruppe der Benzazepinone.

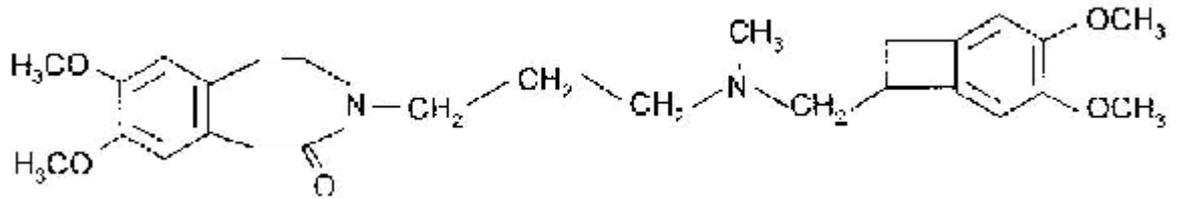


Abb. 16 Chemische Struktur von Ivabradin

3.7.2 Wirkmechanismus

Ivabradin blockiert den durch Hyperpolarisation aktivierten I_f -Kanal in sinoatrialen Zellen. Die Substanz weist dabei eine „use-dependence“ auf, d. h., es kann nur bei geöffnetem Kanal während der Hyperpolarisation an seinen Wirkort gelangen und wirkt dann von der intrazellulären Seite. Es findet jedoch keine Potentialverschiebung wie bei ZD 7288 statt. Durch die Blockade wird eine reduzierte Leitfähigkeit für Kalium- und Natriumionen erreicht, so dass die Depolarisation verzögert wird.

In einer Studie an sinoatrialen Zellen von Kaninchenherzen [Bois, 1996] wurde der Effekt von Ivabradin auf die hauptsächlich während der diastolischen Depolarisation beteiligten Ionenströme untersucht: nämlich I_K -Kanäle, die für den verzögerten Kaliumausstrom verantwortlich sind, sowie schnelle ($I_{Ca,T}$) und langsame ($I_{Ca,L}$) Calciumkanäle. Die Wirkung von Ivabradin (1 – 3 μM) an I_f -Kanälen führte zu einer dosisabhängigen Blockierung dieser Kanäle.

Auf die anderen Kanäle konnte entweder keine oder nur eine sehr geringe Wirkung nachgewiesen werden, die für den bradykarden Effekt keine Rolle spielen.

Ivabradin hat im Gegensatz zu Zatebradin keinen Effekt auf die Repolarisationsphase und blockiert in einer Konzentration von 3 μM signifikant den I_f -Kanal (Abb. 17).

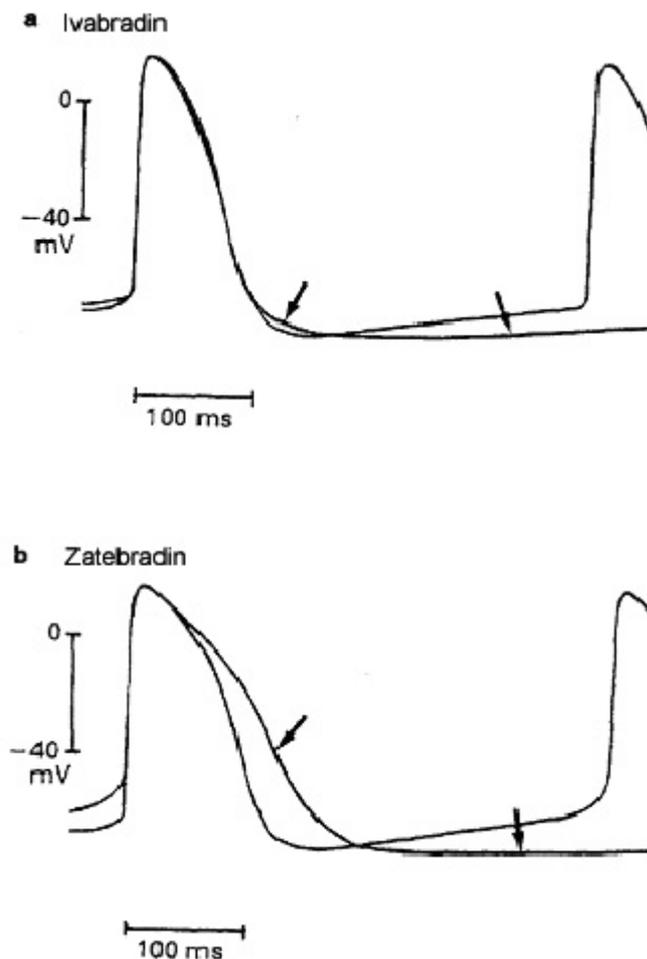


Abb. 17: Spontane Aktionspotentiale in Sinusknotenpräparationen von Kaninchen unter Zugabe von (a) 3 μM Ivabradin (S 16527) und (b) 3 μM Zatebradin (UL-FS 49). Die Pfeile zeigen auf die Veränderung der Aktionspotentiale nach 40 min. Beide Substanzen üben gleiche Effekte auf die diastolische Depolarisationsphase aus, aber nur Zatebradin verlängerte das Aktionspotential [Singh, 2001].

3.7.3 Isolierte Zellen

Bereits 1996 wurde eine Studie an geklonten menschlichen Kaliumkanälen durchgeführt [Delpon, 1996]. I_K -Kanäle wurden bei der Depolarisation mit Verzögerung aktiviert. Sie sind hauptverantwortlich für die Repolarisation des Aktionspotentials. Durch die langsame Inaktivierung sind sie mitbeteiligt an der diastolischen Depolarisation im Sinusknoten.

Die Untersuchungen für die beiden Enantiomere S-16257 (= Ivabradin) und S-16260 ergaben, dass beide Substanzen den Kaliumkanal blockieren. S-16257 ist in seiner Wirkung 1,4fach potenter. Die Blockade zeigt also eine geringe

Stereoselektivität. Diese Ergebnisse führten zu der Vermutung, dass der bradykarde Effekt von Ivabradin durch eine Verlängerung der Aktionspotentialdauer zustande kommt. Der letztendliche Effekt der beiden Enantiomere auf die Dauer des Aktionspotentials würde dann durch ihre Wirkung auf die anderen Kanäle der kardialen Repolarisation bestimmt werden.

Bei der Untersuchung von anderen an der Repolarisation beteiligten Ionenkanälen zeigte sich allerdings, dass Ivabradin fast keinen Effekt auf den Kaliumkanal ausübt, sondern vielmehr ein Antagonist des I_f -Kanals ist [Bois, 1996].

Um die in-vitro- und in-vivo-Effekte der beiden oben genannten Enantiomere zu erfassen, wurden Versuche an isolierten Sinusknoten von Kaninchen und an anästhesierten Schweinen durchgeführt [Thollon, 1997]. An isolierten Sinusknoten waren beide Substanzen gleich effektiv und verlängerten die Aktionspotentialdauer. Auch bei Schweinen führte die Gabe dieser Substanzen zu einer vergleichbaren Reduktion der Herzfrequenz.

(+)-S-16257 hatte einen schwachen Effekt auf die Repolarisation, während (-)-S-16260 die Repolarisationsphase deutlich verlängerte. In Bezug auf die bereits erwähnten Studien kann deshalb eine Wirkung auf den Kaliumkanal nicht ausgeschlossen werden.

Die Verlängerung des Aktionspotentials spiegelt sich in dem in-vivo-Experiment an Schweinen in der QT-Zeit wieder. Unter (-)-S-16260 kommt es zu einer Verlängerung der QT-Zeit, (+)-S-16257 hat keinen Effekt.

Die Ergebnisse zeigen, dass Ivabradin (S-16257) eine höhere elektrophysiologische Spezifität besitzt und durch seine schwachen Effekte auf andere Ionenkanäle zugunsten der Sicherheit in der Klinik möglicherweise eher eingesetzt werden könnte. Diese Beobachtung wurde bereits in einer früheren Studie gemacht, in der die Wirkung von Ivabradin mit der von Zatebradin verglichen worden war [Thollon, 1997].

3.7.4 Isolierte Herzen

In der Herzchirurgie ist bei Bypassoperationen eine größtmögliche Immobilisation des Myokards von Vorteil, um optimale Ergebnisse zu erzielen.

An Krebs-Hemiseit-perfundierten Kaninchenherzen wurden die Wirkungen folgender Medikamente miteinander verglichen: Esmolol (β_1 -Adrenorezeptoren-

blocker), Nicorandil (Kaliumkanalöffner) und Ivabradin (I_f -Kanalantagonist) [Bel, 1998]. Weder Esmolol noch Nicorandil bewirkten eine signifikante Bradykardie. Esmolol übte zusätzlich einen negativ inotropen Effekt auf das Myokard aus. Eine signifikante Herzfrequenzreduktion unter Beibehaltung von kontraktilem Zustand, diastolischer Funktion und koronarem Blutfluss war nur unter Ivabradin zu beobachten.

3.7.5 in-situ-Studien

Ratten. Die intravenöse Injektion von Ivabradin verursachte eine deutliche Reduktion der Herzfrequenz sowie eine mäßige Blutdrucksenkung. Je höher die Ausgangsfrequenz des Herzens, desto ausgeprägter war der bradykarde Effekt. Kurz nach Injektion von 1 mg Ivabradin sank der totale periphere Widerstand ein wenig ab. Möglicherweise ist der leichte, transiente Anstieg des zentralen Venendrucks bedingt durch die Verlängerung der Diastole.

Nach wiederholter Gabe von Ivabradin zeigte sich ebenfalls ein leichter Blutdruckabfall, der aber später ausblieb. Der bradykarde Effekt war in jedem Fall lang anhaltend. Subkutane Injektionen bewirkten die gleichen Effekte wie intravenöse Injektionen, die Wirkung setzte jedoch deutlich verzögert ein [Gardiner, 1995].

Hunde. Die Wirkung von Ivabradin und eines β -Adrenorezeptorenblockers (Propranolol) wurde bei Hunden unter Ruhe- und Belastungsbedingungen untersucht [Simon, 1995]. Neben dem Herzzeitvolumen, dem linksventrikulären Druck und der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit wurden auch der Durchmesser der Koronararterien und die koronare Blutflussgeschwindigkeit bestimmt (Abb. 18).

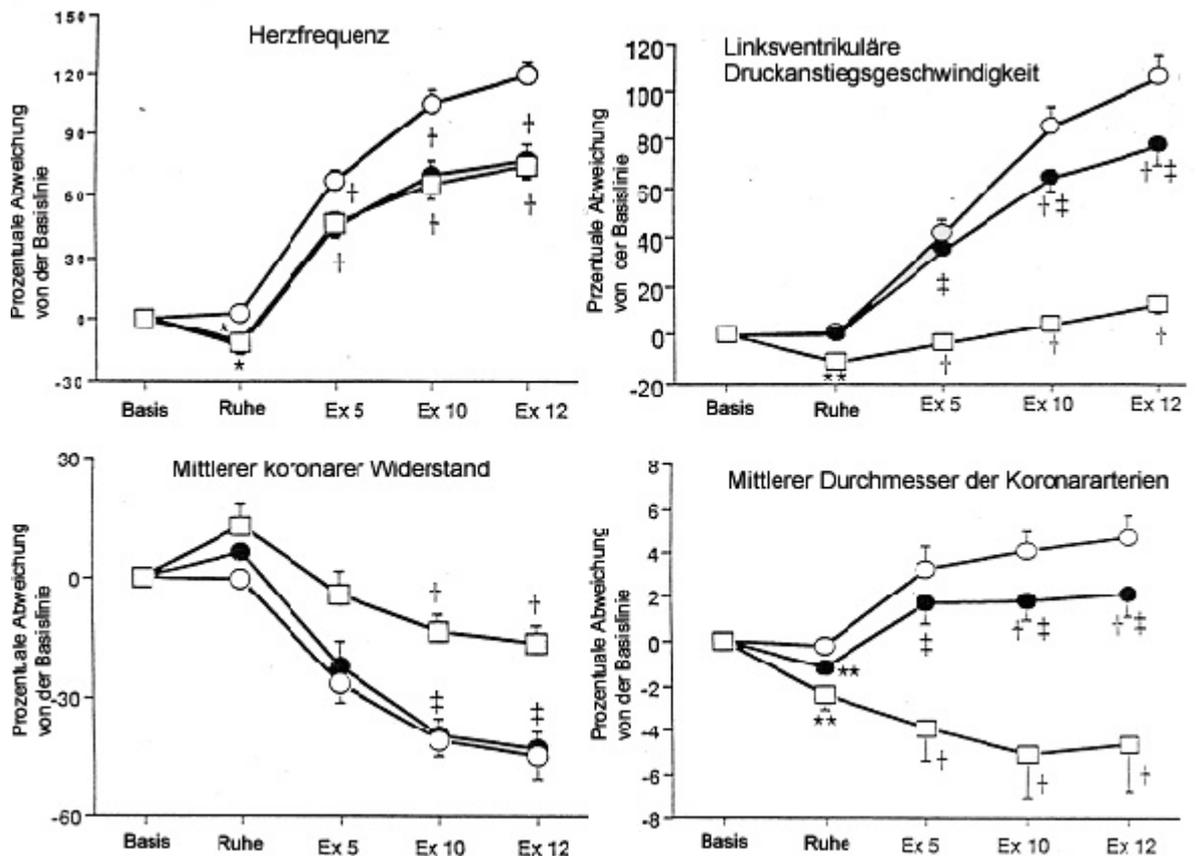


Abb. 18: Prozentuale Abweichung der Herzfrequenz, der linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit, des mittleren koronaren Widerstands und des mittleren koronaren Durchmessers vom Ausgangswert nach Verabreichung von Kochsalzlösung (○), 0,5 mg/kg Ivabradin (●) und 1 mg/kg Propranolol (□). Signifikante Unterschiede zu den Ausgangswerten: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; Signifikante Unterschiede zu der Kochsalz-Gruppe: † $p < 0.01$; signifikante Abweichungen von der Propranolol-Gruppe: †† $p < 0.01$ [Simon, 1995].

Ivabradin erwies sich als eine potente und selektiv bradykarde Substanz ohne negativ inotrope Eigenschaften. Außerdem führt die Verabreichung dieser Substanz (0,5 mg/kg) nicht wie bei Behandlung mit Propranolol (1 mg/kg) zur Konstriktion der Koronararterien.

Die bradykarden Effekte beider Substanzen waren von einer bemerkenswerten Variabilität begleitet. Für β -Adrenozeptorenblocker ist diese Tatsache nicht sonderlich überraschend, da das Ausmaß der Herzfrequenzsenkung entscheidend vom Grad der Aktivierung des adrenergen Nervensystems beeinflusst wird. Derselbe Mechanismus trifft auch für Ivabradin zu, da die I_f -Kanäle der

Schrittmacherzellen ebenfalls durch adrenerge und cholinerge Neurotransmitter beeinflusst werden.

In einer anderen Studie wurden die Effekte der Herzfrequenzsenkung durch Ivabradin auf eine Belastungs-induzierte, myokardiale Ischämie untersucht [Monnet, 2001]. Die Senkung der Herzfrequenz verbesserte die subendokardiale Perfusion und die Funktion des Myokards während der Ischämie. Somit ist die Limitierung der Belastungs-induzierten Tachykardie für den antiischämischen Effekt verantwortlich. Auch wenn Ivabradin nach der Ischämie verabreicht wurde (kontinuierliche Infusion von 0,5 mg/kg Ivabradin über 24 h), verbesserte sich die Kontraktilität des minderperfundierten Areals.

In einer Untersuchung wurde der Einfluss von Ivabradin und Atenolol auf die linksventrikuläre Funktion in Ruhe und bei Belastung untersucht [Colin, 2002]. Atenolol verschlechterte wie erwartet die systolische ventrikuläre Funktion, während Ivabradin die linksventrikuläre Funktion nicht beeinträchtigte. Bei Belastung wurde auch die linksventrikuläre Relaxationsfähigkeit beibehalten.

3.7.6 Gesunde Probanden und Patienten

Der Hauptmetabolit von Ivabradin in menschlichem Plasma entsteht durch N-Demethylierung. In einer Studie an gesunden Probanden war das Hauptaugenmerk auf die Beziehung zwischen bradykarder Aktivität und dem Plasmaspiegel sowohl der Ausgangssubstanz als auch des entstehenden Metaboliten gerichtet.

Die bradykarden Eigenschaften von Ivabradin wurden unter Ruhe- und Belastungsbedingungen untersucht. Die Herzfrequenz konnte von 11 % nach einmaliger Gabe von 10 mg Ivabradin bis 27 % nach Gabe von 20 mg Ivabradin pro Tag über einen Zeitraum von 5 Tagen gesenkt werden [Ragueneau, 1998]. Der initiale bradykarde Effekt kam vermutlich durch den Metaboliten zustande, während Ivabradin für die Aufrechterhaltung der Herzfrequenzreduktion zuständig war. Diese Aussage ergab die pharmakokinetische und pharmakodynamische Analyse mit einer Computersimulation. Der Metabolit trägt also vermutlich zur Gesamtaktivität von Ivabradin bei.

In dem bisher größten klinischen Entwicklungsprogramm mit einer selektiv herzfrequenzreduzierenden Substanz an Patienten mit stabiler Angina pectoris wurden die antianginösen und antiischämischen Effekte von Ivabradin untersucht [Borer 2003, Lopez-Bescos 2004, Ruzylo 2004, Tardif 2003].

Die antianginöse Wirksamkeit zeigte sich in verbesserter Belastbarkeit, Abnahme der Angina-pectoris-Anfälle und vermindertem Gebrauch von kurz-wirksamen Nitraten. Antiischämische Effekte spiegeln sich in einer weniger stark ausgeprägten ST-Streckensenkung im Belastungselektrokardiogramm wieder. Diese Wirkungen sind auf die dosisabhängige Reduktion der Herzfrequenz durch Ivabradin zurückzuführen.

3.7.7 Nebenwirkungen

In der Phase-2-Studie [Borer, 2003] lag die allgemeine Verträglichkeit von Ivabradin auf Plazeboniveau. Ausnahme waren visuelle Effekte, die aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Ivabradin auch erwartet wurden. Dosisabhängig wurden visuelle Effekte von 1,6 – 14,8 % der Patienten berichtet. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich dabei um visuelle Effekte im Sinne von Phosphenen, d. h. begrenzte umschriebene Aufhellungen im Gesichtsfeld. Weniger als 1 % der Patienten brachen im gesamten Entwicklungsprogramm aufgrund visueller Effekte die Studie ab. Die visuellen Symptome waren nach Absetzen der Medikation immer reversibel, in Langzeituntersuchungen zeigten sich keine toxischen Effekte [Tardif, 2003].

Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Palpitationen sowie Obstipation und Diarrhö traten gelegentlich auf. In Schwangerschaft und Stillzeit ist Ivabradin kontraindiziert [arzneimittel-telegram, 2006].

Nach Beendigung der Ivabradin-Einnahme traten keine kardialen Beschwerden im Sinne einer Angina-pectoris-Symptomatik auf. Ein Rebound-Phänomen, wie es nach dem Absetzen von β -Adrenorezeptorenblockern auftritt, wurde nicht beobachtet [Borer, 2003], ebenso zeigte sich über einen Behandlungszeitraum von 1 Jahr keine Toleranzentwicklung [Ruzylo, 2004].

Da Ivabradin überwiegend durch CYP3A4 abgebaut wird, dürfen Hemmstoffe dieses Zytochroms (Azolantimykotika, Makrolide, Proteasemmer u. a.) wegen

der Gefahr erhöhter Ivabradin-Spiegel und bedrohlicher Bradykardien nicht gleichzeitig eingenommen werden. Auch Verapamil und Diltiazem können die Ivabradin-Spiegel erhöhen und die Frequenz zusätzlich senken [arzneitelegramm, 2006].

3.7.8 Zusammenfassung

Nachdem Ivabradin gegenwärtig als einzige Substanz ein klinisches Entwicklungsprogramm mit mehr als 5000 Patienten für die Indikation chronisch stabile Angina pectoris erfolgreich durchlaufen hat, wurde es am 25.10.2005 in Europa für diese Indikation zugelassen.

4. Diskussion

Das Interesse an selektiven, herzfrequenzsenkenden Medikamenten lässt sich bis in das Jahr 1949 zurückverfolgen. Damals wurde erstmals über Veratramin berichtet, eine Substanz, die ab 1999 nicht mehr in der Literatur erscheint [Kraye, 1949]. Später wurden zwei getrennte Stoffklassen auf der Suche nach herzfrequenzsenkenden Substanzen erforscht. Die Beschäftigung mit der hypotensiven Substanz Clonidin führte zur Synthese von Alinidin. Andererseits wurden aus dem Calciumkanalblocker Verapamil die Substanzen Falipamil (AQ-A39) sowie später Zatebradin (UL-FS 49), Cilobradin (DK-AH 269) und Ivabradin (S 16257) entwickelt.

Weil Ivabradin die einzige spezifisch bradykarde Substanz ist, welche die klinische Entwicklung zur Behandlung der stabilen Angina pectoris beendet hat, werden zu dieser Substanz die bisher vorliegenden Untersuchungen an Menschen vorgestellt, es wird auf mögliche Anwendungen von spezifisch bradykarden Substanzen eingegangen und offene Fragen angesprochen.

4.1 Spezifisch bradykarde Substanzen: mögliche Anwendungen

Eine Reihe von Argumenten unterstützt die Vorstellung, dass die Reduktion der Herzfrequenz eine wichtige therapeutische Herausforderung darstellt [Berdeaux, 2004]. Einige Argumente sind im Folgenden aufgeführt.

Bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung ist die Herzfrequenz die Hauptdeterminante des Sauerstoffverbrauches. Substanzen, welche die Herzfrequenz in Ruhe und unter Belastung senken, wirken nicht nur über einen geringeren Sauerstoffverbrauch antiischämisch, sondern verbesserten auch das Sauerstoffangebot während der verlängerten Diastole [Singh, 2001].

Sowohl β -Adrenorezeptoren-Blocker als auch Ca^{2+} -Kanal-Antagonisten reduzieren zwar die Herzfrequenz, verändern aber auch die ventrikuläre Funktion und den myokardialen Metabolismus [Frishman, 1996; Colin, 2003]. Der Einsatz von spezifisch bradykarden Substanzen wäre daher gerade bei den Patienten von Vorteil, bei denen β -Adrenorezeptoren-Blocker kontraindiziert sind [Singh, 2001].

Zwei Besonderheiten bei der verlängerten Diastole sind zu nennen: Im Gegensatz zu Atenolol hatte Ivabradin keine negativ lusitropen Effekte, d.h. die

verlängerte Diastolendauer wurde nicht durch eine verlangsamte Relaxation kompromittiert [Colin, 2002]. Eine verbesserte Durchblutung kommt andererseits dem ischämischen Areal nicht gleichmäßig zugute, sondern insbesondere dem besonders gefährdeten Subendokard [Indolfi, 1989].

Substanzen, welche die Herzfrequenz in demselben Ausmaß senken wie β -Adrenorezeptorenblocker steigern gegebenenfalls die Lebenserwartung [Singh, 2001]. In einer Studie an 1807 Patienten mit akutem Myokardinfarkt war eine Herzfrequenz von über 90 /min von einer erhöhten Mortalitätsrate begleitet. Andererseits erholten sich nach einem Myokardinfarkt die Patienten besser, die mit einem Herzfrequenz-senkenden Medikament (z.B. β -Adrenorezeptoren-Blocker) behandelt wurden [Berdeaux, 2004].

Ein weiterer indirekter Effekt der Herzfrequenzsenkung betrifft das Gefäßsystem in dem Sinne, dass die niedrige Herzfrequenz dazu beiträgt, die Entwicklung von atherosklerotischen Veränderungen zu verhindern [Beere, 1984; Kaplan, 1987; Perski, 1988].

Vorteile einer chronischen niedrigen Herzfrequenz wies auch eine andere Studie nach, bei welcher es zu einer deutlichen Reduktion von Plaquerupturen kam [Heidland, 2001].

Relativ neu ist der Befund, dass bei Herzen nach Infarkt gegenüber den Kontrollen nicht nur das ventrikuläre Remodelling vermindert, sondern auch die Gefäßdichte und damit die Koronarreserve vergrößert war [Lei et al, 2004].

Allerdings kann eine Frequenzreduktion auch in der Akutphase des Herzinfarktes und bei postoperativen Sinustachykardien einen Nutzen haben. An chronisch instrumentierten Ratten reduzierte Zatebradin lediglich aufgrund der Bradykardie die Letalität beim experimentell induzierten Myokardinfarkt um 30 % [Hu, 1997].

Bei Patienten wurden zur Überbrückung bis zur Herztransplantation Unterstützungssysteme implantiert. Nach einigen Wochen zeigte sich eine umfangreiche Verbesserung der Ventrikelfunktion, so dass das Unterstützungssystem explantiert werden konnte. Dieses 'reverse Remodeling' wird durch die vorübergehende mechanische Entlastung des Ventrikels erklärt [Westaby, 2004].

Bei Ratten wurde nach einem experimentellen Infarkt über 90 Tage die Herzfrequenz erfolgreich mit Ivabradin gesenkt. Nach Absetzen der Therapie blieb die verbesserte Ventrikelfunktion erhalten. Ursache für dieses Ergebnis war

wiederum ein reverses Remodeling, welches bei diesen Untersuchungen von einem verminderten Collagengehalt und einem vermehrten Kapillardichte begleitet war [Mulder, 2004].

Eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität nach Myokardinfarkt ist mit einer erhöhten Gefahr des plötzlichen Herztodes assoziiert [Kleiger, 1987; Stein, 2005]. Die Reduktion der Herzfrequenz führt zu einer Erhöhung der Herzfrequenzvariabilität [Kruger, 2000]. Möglicherweise kann also durch die Gabe spezifisch bradykarder Substanzen dieses Risiko gesenkt werden.

4.2 Ivabradin

Ivabradin ist die erste selektiv herzfrequenzreduzierende Substanz, die in einem großen klinischen Entwicklungsprogramm getestet wurde.

Bei Patienten mit stabiler Angina pectoris senkte Ivabradin die Herzfrequenz und erhöhte damit erwartungsgemäß die körperliche Belastbarkeit und die myokardiale Durchblutung [Safonova, 2003]. Ganz ähnlich zeigte Ivabradin bei einem Vergleich mit Atenolol in einer Studie mit 360 Patienten bei einem Belastungstest eine deutliche, dosis-abhängige antiischämische und anti-anginöse Effizienz [Borer, 2003; Fox, 2003]. Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass ein abruptes Absetzen der Medikation sicher ist und kein Rebound-Phänomen verursacht.

In einer weiteren Studie wurde Ivabradin bei 939 Patienten mit stabiler Angina pectoris im Sinne einer Nichtunterlegenheitsstudie im Vergleich zum β -Adrenorezeptorenblocker Atenolol untersucht. Ivabradin war in Bezug auf alle untersuchten Endpunkte mindestens genauso effektiv wie Atenolol. Für den primären Endpunkt „totale Belastungsdauer“ zeigte sich ein positiver Trend zugunsten von Ivabradin [Tardif, 2003]. Dieser Befund könnte für weitere Untersuchungen interessant sein.

In einer weiteren großen Phase-3-Studie wurden die antiischämischen und antianginösen Eigenschaften im Vergleich zu Amlodipin getestet [Ruzylo, 2004]. Das Dihydropyridinderivat Amlodipin weist keine herzfrequenzsenkende Wirkung auf, wird aber europaweit als medikamentöse Standardtherapie zur Behandlung der stabilen Angina pectoris eingesetzt. Auch in dieser Untersuchung wies Ivabradin eine vergleichbare antiischämische und antianginöse Potenz auf. Im Hinblick auf den untersuchten Endpunkt – das

Doppelprodukt (Herzfrequenz x linksventrikulärer systolischer Druck x 10^4) als Marker des myokardialen Sauerstoffverbrauchs – war Ivabradin bei Patienten in Ruhe und unter Belastung im Vergleich zu Amlodipin signifikant überlegen.

In einer Langzeitstudie blieben auch über einen Behandlungszeitraum von einem Jahr die herzfrequenzreduzierende, die antiischämische und die antianginöse Wirkung vollständig erhalten; es kam also zu keiner Toleranzentwicklung [Lopez-Bescos, 2004]. Gründe dafür können in der vergleichsweise höheren Selektivität der Substanz und der dadurch bewirkten spezifischeren Hemmung der I_f -Kanäle am Sinusknoten gesehen werden.

5. Ausblick

Im Folgenden werden einige Aspekte aufgeführt, bei denen bradykarde Substanzen eine Bedeutung erlangen könnten.

5.1 Experimentell

Bei einer Reihe von Versuchstieren sind die Herzfrequenzen ungewöhnlich hoch. Unter solchen Bedingungen kann es schwer werden, Messverfahren einzusetzen, die nur eine schlechte zeitliche Auflösung haben. Andererseits könnten Systeme, die über die Herzfrequenz getriggert werden, nicht genügend kurze Antwortzeiten haben. Sollten spezifisch bradykarde Substanzen im Hinblick auf die initiale Fragestellung keine unerwünschten Veränderungen hervorrufen, würden sie sich als 'experimentelles Werkzeug' einsetzen lassen.

Eine ähnliche Situation liegt in der Herzchirurgie bei off-pump-Operationen vor, wenn die Durchführbarkeit von Eingriffen durch hohe Herzfrequenzen erschwert wird [Bel, 1998].

Eine ganz andere Möglichkeit bietet das Werkzeug 'bradykarde Substanz' bei der Untersuchung von kardialen Erkrankungen. Bei Gen-veränderten tachykarden Mäusen entwickelten sich als Folge der zu hohen Herzfrequenz eine Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz. Durch die Gabe einer spezifisch bradykarden Substanz ließe sich die Herzfrequenz gezielt reduzieren, wodurch der Einfluss der Herzfrequenz auf die pathologischen Veränderungen untersucht werden kann [Du, 2004].

In diese Richtung gehen auch Untersuchungen zur experimentellen Hypertrophie. Nach pharmakologischer Reduktion der Herzfrequenz waren α -Myosin verstärkt exprimiert und die ventrikuläre Funktion verbessert [Turcani, 2004].

5.2 Klinisch

In Studien mit Ivabradin konnte erstmals gezeigt werden, dass eine selektiv herzfrequenzreduzierende Substanz myokardiale Ischämien effektiv reduziert. Für die Zukunft ist zu erwarten, dass der bisher bei Patienten mit stabiler Angina pectoris gezeigte Nutzen auch für weitere klinische Situationen einer myokardialen Ischämie, wie z.B. in Akutsituationen, nachgewiesen werden kann. Speziell bei ischämischer Herzerkrankung und gleichzeitiger linksventrikulärer Dysfunktion könnte eine Substanz wie Ivabradin von Vorteil sein. Zum einen würden auf aufgrund der Herzfrequenzreduktion unerwünschte hämodynamische Effekte verhindert, zum anderen bliebe die ventrikuläre Funktion erhalten. Tierexperimentelle Studien liefern Hinweise, die einen Einsatz bei Patienten mit Herzinsuffizienz vielversprechend erscheinen lassen. Interessant sind in diesem Zusammenhang auch Befunde, wonach I_f -Kanäle, die beim Gesunden nur im Sinusknoten in relevantem Ausmaß exprimiert werden und physiologisch aktiv sind, in humanen ventrikulären Kardiomyozyten aus explantierten Herzen bei terminaler Herzinsuffizienz reexprimiert werden. Diese I_f -Kanäle könnten für arrhythmogene Mechanismen verantwortlich sein, die sich durch eine Substanz wie Ivabradin positiv beeinflussen ließen.

Eine große Herausforderung für die Zukunft stellt zudem die Klärung der Frage dar, ob eine langfristige Herzfrequenzreduktion mittels I_f -Kanal-Hemmung die Progression einer Atherosklerose, die Entstehung koronarer Kollateralen, das kardiale Remodeling und arrhythmogene Mechanismen beeinflussen kann.

Andererseits könnten in der Herzchirurgie selektiv herzfrequenzreduzierende Substanzen bei unerwünschten postoperativen Tachykardien therapeutisch wertvoll sein, solange sie die Kontraktionskraft nicht vermindern.

Obwohl Ivabradin als Medikament zunächst für die Therapie der stabilen Angina pectoris untersucht worden ist, könnte man sich auch einen erfolgreichen Einsatz bei beiden genannten klinischen Situationen vorstellen, denn frühere Untersuchungen zeigen, dass I_f -Kanal-Inhibitoren auch eine

antifibrillatorische Potenz haben und damit einen „arrhythmischen Tod“ verhindern könnten [Lillie, 1994].

In diesem Sinne wird auch in einem Kommentar darüber spekuliert, dass sich spezifisch bradykarde Substanzen als ideale Therapie zum Management von Sinustachyarrhythmien eignen sollten [Yusuf 2003],

5.3 Offene Fragen

Es ist wahrscheinlich, dass sich für zugelassene, spezifisch bradykarde Substanzen eine Reihe weiterer Anwendungsmöglichkeiten ergeben. In einer Übersichtsarbeit über laufende und zukünftige Strategien zur Behandlung der instabilen Angina wird bei der pharmakologischen Behandlung auch Ivabradin diskutiert [Yang, 2004].

Bei der kongestiven Herzinsuffizienz wird das zytosolische Kalzium nur verzögert in das SR aufgenommen, wodurch es zu diastolischen Störungen kommt. In der nachfolgenden Systole wird daher vermindert Kalzium freigesetzt, so dass auch die systolische Funktion betroffen ist. Die funktionellen Konsequenzen des gestörten Ca^{2+} -Haushaltes machen sich am ehesten während einer Tachykardie bemerkbar: es kommt zum Missverhältnis zwischen Sinusknotenaktivität und Ca^{2+} -Homöostase (= sinus node mismatch; [Hansen & Rupp, 1994]). Eine therapeutische Option für spezifisch bradykarde Substanzen bestünde daher darin, die Sinusknotenfrequenz an den verlangsamten Ca^{2+} -Haushalt anzupassen. Zusätzlich ließe sich an einen Einsatz bei Patienten denken, bei denen eine durch β -Adrenorezeptorenblocker erreichbare Herzfrequenzreduktion unzureichend ist. Sollte es bei einer Erhöhung der Dosis zu einer Verschlechterung der Ventrikelfunktion kommen, dann könnte die Gabe einer spezifisch bradykarde Substanz hilfreich sein [Lechat, 2004].

Andererseits könnte man sich durch eine Herzfrequenzsenkung das Treppenphänomen zunutze machen. An suffizienten Herzen führt die Erhöhung der Herzfrequenz zu einer Zunahme der Kontraktionskraft (= positive Treppe; [Bowditch, 1871; Miura, 1992]. Dieser Zusammenhang ist am insuffizienten Herzen verloren (= negative Treppe; [Maier, 2000]. Eine Reduktion der Herzfrequenz könnte daher von einer Verbesserung der Kontraktion begleitet sein.

Ein weiterer Aspekt betrifft die Medikamentenverträglichkeit. Ivabradin – und die anderen beschriebenen, spezifisch bradykarden Substanzen – lösen visuelle

Störungen aus, die sich gut über die HCN-Rezeptoren am Auge erklären lassen [Sato, 2002]. Diese Störungen sind dosisabhängig. Bei einer relativ hohen Dosierung (10 mg/d) waren immerhin 17 % der Patienten betroffen. Nach Absetzen von Ivabradin kam es allerdings zu einer spontanen Verbesserung der Symptome [Demontis, 2002]. Möglicherweise führt die weitere Entwicklung zu einer Verminderung dieser Nebenwirkung.

6. Fazit

Zusammenfassend ist das Prinzip der antianginösen und antiischämischen Wirkung von herzfrequenzreduzierenden selektiven I_f-Kanal-Hemmern mit vermindertem myokardialen Sauerstoffverbrauch und verbesserter Koronarperfusion überzeugend. Die klinischen Erfahrungen mit einer Reihe früherer Substanzen waren jedoch enttäuschend. Eine Ausnahme stellt aktuell Ivabradin (Procoralan®) dar. Diese Substanz konnte erfolgreich ein großes klinisches Entwicklungsprogramm für die Indikation chronisch stabile Angina pectoris abschließen. Die antianginöse Wirksamkeit zeigte sich bisher in Form einer gesteigerten totalen Belastungsdauer, in reduzierten Angina-pectoris-Anfällen je Woche sowie in einem verminderten Verbrauch von Nitraten [Borer 2003]. Die antiischämische Wirksamkeit und Sicherheit konnten durch die gleichzeitig signifikant verlängerte Zeit bis zur 1-mm-ST-Senkung bestätigt werden. Das offensichtliche Fehlen eines „on-off“-Profils spricht dafür, dass sich Ivabradin voraussichtlich in einem breiten Dosierungsbereich einsetzen lässt [Colin 2003]. In einer Zeitschriftenserie mit dem Titel „The best of clinical pharmacology in 2004“ wird Ivabradin daher als innovatives Medikament zur Behandlung der stabilen Angina pectoris vorgestellt [Ambrosi 2005]. Nach Abschluss der klinischen Studien wurde Ivabradin (Procoralan®) am 25.10.2005 für die Indikation chronisch stabile Angina pectoris in Europa zugelassen.

Zukünftige Morbiditäts-/Mortalitätsstudien mit Ivabradin müssen die protektive Effektivität untermauern, insbesondere im Vergleich zu den etablierten β-Adrenorezeptorenblockern [Danchin 2004]. Weil sich Ivabradin vermutlich auch bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Erkrankungen als stabiler Angina pectoris sinnvoll einsetzen lässt, müssen weitere Studien den Einsatz z. B. bei

Kollektiven mit linksventrikulärer Dysfunktion oder Herzinsuffizienz untersuchen. Interessant erscheinen für die Zukunft auch akute Indikationen wie das Koronarsyndrom oder verschiedenen intensivmedizinische Anwendungen.

Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass Ivabradin gegenüber etablierten Mitteln zur Therapie der KHK bis zu elffach teurer ist.

Im Hinblick auf die Verträglichkeit kommen die offenbar reversible Lichtempfindlichkeit und lokale Lichtphänomene im Gesichtsfeld sowie Bradykardien recht häufig vor. Zahlreiche Wechselwirkungen sind zu beachten [arznei-telegramm 2006].

7. Publikation/Vortrag

Herbsttagung der deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Hamburg 2004:
Postervorstellung – Spezifisch bradykarde Substanzen: ein Literaturüberblick
am 14. Oktober 2004

Publikation in der Zeitschrift „Herz“, Ausgabe 01/2006:
Selektive I_f-Kanal-Hemmung: eine Alternative in der Behandlung der koronaren
Herzkrankheit?

8. Literatur

AMBROSI P, ANDREJAK M, DRICI M D, HERPIN D, PITHOIS-MERLI I: [The best of clinical pharmacology in 2004].

Arch.Mal Coeur Vaiss. 2005; 98 Spec No 1: 51- 55.

ANSEL GM, MEIMER JP, NELSON SD: Prevention of tricyclic antidepressant-induced ventricular tachyarrhythmia by a specific bradycardic agent in a canine model.

J Cardiovasc Pharmacol. 1994; 24(2): 256-60

arznei-telegramm: Neues Wirkprinzip: Ivabradin (PROCORALAN) bei chronisch stabiler Angina pectoris; 37. Jahrgang, Februar 2006, S. 18/19

BALKUMARAN K, JOVANOVIĆ A, FELS PW, VAN ES GA, BOKSLAG M, LUBSEN J, HUGENHOLTZ PG: ST 567 (alinidine) in stable angina: a comparison with metoprolol.

Eur Heart J. 1987; 8 Suppl L: 153-7

BEERE P A, GLAGOV S, ZARINS C K: Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis.

Science 1984; 226: 180-182.

BEL A, PERRAULT LP, FARIS B, MOUAS C, VILAINE JP, MENASCHE P: Inhibition of the pacemaker current: a bradycardic therapy for off-pump coronary operations.

Ann Thorac Surg. 1998; 66(1):148-52

BENDER F, GÜLKER H: Ein neues Antiarrhythmikum zur Behandlung von Sinustachykardien.

MMW Munch Med Wochenschr. 1982; 124(15): 387-8

BERDEAUX A, COLIN P, MONNET X, GHALEH B: Heart rate and experimental myocardial ischaemia.

Therapie 2004; 59: 507-510.

BERGER F, BORCHARD U, GELHAAR R, HAFNER D, WEIS T: Effects of the bradycardic agent ZD 7288 on membrane voltage and pacemaker current in sheep cardiac Purkinje fibres.

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1994; 350: 677-684

BERGER F, BORCHARD U, GELHAAR R, HAFNER D, WEIS TM: Inhibition of pacemaker current by the bradycardic agent ZD 7288 is lost use-dependently in sheep cardiac Purkinje fibres.

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1995; 353: 64-72

BOIS P, BESCOND J, RENAUDON B, LENFANT J: Mode of action of bradycardic agent, S 16257 on ionic currents of rabbits sinoatrial node cells.

Br J Pharmacol. 1996; 118(4): 10051-7

BORASO, A: Why is reduced heart rate beneficial?

Dialogues in cardiovascular medicine 2001; 1: 19-24

BORER JS, FOX K, JAILLON P, LEREBOURS G: Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomised, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial.

Circulation 2003; 107(6): 817-823

BOSMITH RE, BRIGGS I, STURGESS NC: Inhibitory actions of ZENECA ZD 7288 on whole-cell hyperpolarization activated inward current (I_f) in guinea-pig dissociated sinoatrial node cells.

Br J Pharmacol. 1993; 110(1): 343-9

BOUCHER M, CHASSAING C, CHAPUY E, DUCHENE-MARULLAZ P: Chronotropic cardiac effects of falipamil in conscious dogs: interactions with the autonomic nervous system and various ionic conductances.

J Cardiovasc Pharmacol. 1994; 23(4): 569-75

BOUCHER M, CHASSAING C, CHAPUY E: Cardiac electrophysiologic effects of alinidine, a specific bradycardic agent, in the conscious dog: plasma concentration-response relations.

J Cardiovasc Pharmacol. 1995; 25(2): 229-33

BOUCHER M, CHASSAING C, CHAPUY E: Cardiac electrophysiological effects of falipamil in the conscious dog: comparison with alinidine.

Eur J Pharmacol. 1996; 306(1-3): 93-8

BOWDITCH H P: Über die Eigentümlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen.

Berl Sächs Ges (Akad) Wiss 1871; 652-689.

BREALL JA, WATANABE J, GROSSMAN W: Effect of zatebradine on contractility, relaxation and coronary blood flow.

J Am Coll Cardiol. 1993; 21(2): 471-7

BRIGGS I, BOSMITH RE, HEAPY CG: Effects of Zeneca ZD7288 in comparison with alinidine and UL-FS 49 on guinea pig sinoatrial node and ventricular action potentials.

J Cardiovasc Pharmacol. 1994; 24(3): 380-7

BRIL A, FOREST MC, CHEVAL B, LANDAIS L, GOUT B: Effect of zatebradine, a specific bradycardic agent, on ischemia-induced arrhythmias in anesthetized rabbits.

Pharmacology. 1994; 48(5): 308-19

BRUNNER F, KUKOVETZ WR: Binding of two specific bradycardic agents, alinidine and AQ-A 39, to muscarinic receptors of guinea pig atria and ventricle.

J Cardiovasc Pharmacol. 1988; 11(2): 222-9

CEREMUZYNSKI L, NARTOWICZ E, DLUZNIEWSKI M, PERKOWICZ J, CZARNECKI W, BURDUK P, BUDAJ A, BEDNARZ B, CHAMIEC T, JURGIEL R, ET AL: ST 567 compared with propranolol in stable angina.

Eur Heart J. 1987; 8 Suppl L: 159-63

CHALLINOR-ROGERS JL, ROSENFELDT FL, DU XJ, MC PHERSON GA: Antiischemic and antiarrhythmic activities of some novel alinidine analogs in the rat heart.

J Cardiovasc Pharmacol. 1997; 29(4): 499-507

CHEN ZY, SLINKER BK: The sinus node inhibitor UL-FS 49 lacks significant inotropic effect.

J Cardiovasc Pharmacol. 1992; 19(2): 264-71

CHIAMVIMONVAT V, NEWMAN D, TANG A, GREEN M, MITCHELL J, WULFFHART Z, DORIAN P: A double-blind, placebo-controlled evaluation of the human electrophysiologic effects of zatebradine, a sinus node inhibitor.

J Cardiovasc Pharmacol. 1998; 32(4): 516-20

COLIN P, GHALEH B, HITTINGER L, MONNET X, SLAMA M, GIUDICELLI JF, BERDEAUX A: Differential effects of heart rate reduction and beta-blockade on left ventricular relaxation during exercise.

Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002; 282(2):H672-9

COLIN P, GHALEH B, MONNET X, SU J, HITTINGER L, GIUDICELLI J F, BERDEAUX A: Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise.

Am J Physiol Heart Circ.Physiol 2003; 284: H676-H682.

DÄMMGEN J, KADATZ R, DIEDEREN W: Cardiovascular actions of 5,6-dimethoxy-2-(3-[(alpha-(3,4-dimethoxy)phenylethyl)-methylamino]propyl)phthalimidine (AQ-A 39), a specific bradycardic agent.

Arzneimittelforschung. 1981; 31(4): 666-70

DÄMMGEN JW, LAMPING KA, GROSS GJ: Actions of two new bradycardic agents, AQ-AH 208 and UL-FS 49, on ischemic myocardial perfusion and function.

J Cardiovasc Pharmacol. 1985; 7(1): 71-9

DÄMMGEN JW, GROSS GJ: AQ-AH 208, a new bradycardic agent, increases coronary collateral blood flow to ischemic myocardium.

J Cardiovasc Pharmacol. 1985; 7(6): 1048-54

DANCHIN N, ALY S: Heart rate reduction: a potential target for the treatment of myocardial ischaemia.

Therapie 2004; 59: 511-515.

DELPON E, VALENZUELA C, PEREZ O, FRANQUEZA L, GAY P, SNYDERS DJ: Mechanisms of block of a human cloned potassium channel by the enantiomers of a new bradycardic agent: S-16257-2 and S-16260-2.

Br J Pharmacol. 1996; 117(6):1293-301

DEMONTIS G C, MORONI A, GRAVANTE B, ALTOMARE C, LONGONI B, CERVETTO L, DIFRANCESCO D: Functional characterisation and subcellular localisation of HCN1 channels in rabbit retinal rod photoreceptors.

J Physiol 2002; 542: 89-97.

DIFRANCESCO D: Some properties of the UL-FS 49 block of the hyperpolarization-activated current (i_h) in sino-atrial node myocytes.

Pflügers Arch. 1994; 427(1-2): 64-70

DIFRANCESCO D, CAMM J A: Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease.

Drugs 2004; 64: 1757-1765.

DOERR T, TRAUTWEIN W: On the mechanism of the „specific bradycardic action“ of the verapamil derivate UL-FS 49.

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1990; 341(4): 331-40

DU X J, FENG X, GAO X M, TAN T P, KIRIAZIS H, DART A M: If channel inhibitor ivabradine lowers heart rate in mice with enhanced sympathoadrenergic activities.

Br J Pharmacol. 2004; 142: 107-112.

FOX K: Ivabradine - a selective and specific I_f inhibitor: efficacy and safety in stable angina.

Eur Heart J 2003; 5: G36-G45.

FRANKE H, SU CA, SCHUMACHER K, SEIBERLING M : Clinical pharmacology of two specific bradycardic agents.

Eur Heart J. 1987; 8 Suppl L: 91-8

FRISHMAN WH, PEPINE CJ, WEISS RJ, BAIKER WM: Addition of zatebradine , a direct sinus node inhibitor, provides no greater exercise tolerance benefit in patients with angina taking extendet-release nifedipine: results of a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.

J Am Coll Cardiol. 1995; 26(2): 305-12

FRISHMAN W, GABOR R, PEPINE C, CAVUSOGLU E: Heart rate reduction in the treatment of chronic stable angina pectoris: Experiences with a sinus node inhibitor.

Am Heart J. 1996; 131: 204-10

FURUKAWA Y, NAKANO H, OGUCHI T, KASAMA M, HOYANO Y, CHIBA S : Selective inhibition by zatebradine and discrete parasympathetic stimulation of the positive chronotropic response to sympathetic stimulation in anesthetized dogs.
J Pharmacol Exp Ther. 1995; 272(2): 744-9

FURUKAWA Y, XUE YX, CHIBA S, HASHIMOTO K: Effects of zatebradine on ouabain, two-stage coronary ligation- and epinephrine induced ventricular tachyarrhythmias.
Eur J Pharmacol. 1996; 300(3) : 203-10

GARDINER SM, KEMP PA, MARCH JE, BENNETT T: Acute and chronic cardiac and regional hemodynamic effects of the novel bradycardic agent, S16257, in conscious rats.
Br J Pharmacol. 1995; 115(4): 579-86

GASPARINI S, DIFRANCESCO D: Action of the hyperpolarization-activated current (I_h) blocker ZD 7288 in hippocampal CA1 neurons.
Pflügers Arch – Eur J Pharmacol. 1997; 435: 99-106

GILFRICH HJ, OBERHOFFER M, WITZKE J: Comparison of AQ-A 39 with propranolol and placebo in ischaemic heart disease.
Eur Heart J. 1987; 8 Suppl L: 147-51

GILLMAN M, KANNEL W, BELANGER A, D'AGOSTINO R: Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study.
Am Heart J. 1993; 125: 1148-1154

GLASSER SP, MICHIE DD, THADANI U, BAIKER WM: Effects of zatebradine (UL-FS 49), a sinus node inhibitor, on heart rate and exercise duration in chronic stable angina pectoris.
Am J Cardiol. 1997; 79(10): 1401-5

GOETHALS M, RAES A, VAN BOGAERT PP: Use-dependent block of the pacemaker current I(f) in rabbit sinoatrial node cells by zatebradine (UL-FS 49). On the mode of action of sinus node inhibitors.

Circulation. 1993; 88(5 PT 1): 2389-401

GOMBOTZ H, METZLER H, WINKLER G, REHAK P: Intraoperative heart rate reduction – alinidine versus metoprolol.

Acta Anaesthesiol Scand. 1988; 32(8): 686-90

GOMBOTZ H: Sinusknotenhemmer in der Koronarchirurgie.

Herz. 1990; 15(5): 335-42

GOUT B, JEAN J, BRIL A: Comparative effects of a potassium channel blocking drug, UK-68,798, and a specific bradycardic agent, UL-FS 49, on exercise-induced ischemia in the dog: significance of diastolic time on ischemic cardiac function.

J Pharmacol Exp Ther. 1992; 262(3): 987-94

GRANETZNY A, SCHWANKE U, SCHMITZ C, SCHMITZ-SPANKE S, ARNOLD G, SCHULTE HD, SCHIPKE JD: Effekt einer neuen bradykarden Substanz auf das isolierte Kaninchenherz.

Z Kardiol. 1996; 85(12): 953-60

GRANETZNY A, SCHWANKE U, SCHMITZ C, ARNOLD G, SCHÄFER D, SCHULTE HD, GAMS E, SCHIPKE JD: Pharmacologic heart rate reduction: effect of a novel, specific bradycardic agent on the heart.

Thorac Cardiovasc Surg. 1998; 46(2): 63-9

GRANETZNY A: Wirkungen eines neuen spezifischen Sinusknoteninhibitors am isolierten Kaninchenherzen.

Habilitationsschrift der Hohen Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 1998

GROSS GJ, WARLTIER DC, DÄMMGEN JW: Effects of AQ-AH 208, a new specific bradycardic agent, on myocardial ischemia-reperfusion injury in anesthetized dogs.

J Cardiovasc Pharmacol. 1985; 7(5): 929-36

GROSS GJ, DÄMMGEN JW: Beneficial effects of two specific bradycardic agents AQ-A39 (Falipamil) and AQ-AH 208 on reversible myocardial reperfusion damage in anesthetized dogs.

J Pharmacol Exp Ther. 1986; 238(2): 422-8

GROSS GJ, DÄMMGEN JW (1987A): Effect of the new specific bradycardic agent AQ-A 39 (falipamil) on coronary collateral blood flow in dogs.

J Cardiovasc Pharmacol. 1987; 10(1): 123-7

GROSS GJ, DÄMMGEN JW (1987B): Effects of bradycardic agents on ischaemic myocardium and perfusion in anesthetized dogs.

Eur Heart J. 1987; 8 Suppl L: 69-74

GÜLKER H, HOLTVOGT J, SPECKER E, THALE J, HEUER H, BENDER F: Elektrophysiologische und hämodynamische Wirkungen der neuen bradykardisierenden Substanz AQ-A 39.

Z Kardiol. 1986; 75(1): 47-51

GUTH BD, HEUSCH G, SEITELBERGER R, ROSS J JR: Elimination of exercise-induced regional myocardial dysfunction by a bradycardic agent in dogs with chronic coronary stenosis.

Circulation. 1987; 75(3): 661-9

GUTH BD, DIETZE T: I(f) current mediates beta-adrenergic enhancement of heart rate but not contractility in vivo.

Basic Res Cardiol. 1995; 90(3): 192-202

HANSEN M, RUPP H: Mismatch between sinus node activity and ventricular organelle function - Pathogenesis and novel therapeutic approaches.

In: The Adapted Heart (eds. Nagano M, Takeda N, Dhalla NS). Ravens Press, Ltd.: New York, 1994; 321-342.

HARRIS NC, CONSTANTI A: Mechanism of block by ZD 7288 of the hyperpolarization-activated inward rectifying current in guinea pig substantia nigra neurons in vitro.

J Neurophysiol. 1995; 74(6): 2366-78

HARRON DW, ALLEN JD, WILSON R, SHANKS RG (1982A): Effect of alinidine on experimental cardiac arrhythmias.

J Cardiovasc Pharmacol. 1982; 4(2): 221-5

HARRON DW, JADY K, RIDDELL JG, SHANKS RG (1982B): Effects of alinidine, a novel bradycardic agent, on heart rate and blood pressure in man.

J Cardiovasc Pharmacol. 1982; 4(2): 213-20

HARRON DW, ARNDTS D, FINCH M, SHANKS RG: An assessment of the contribution of clonidine metabolised from alinidine to the cardiovascular effects of alinidine.

Br J Clin Pharmacol 1983 October;16(4):451-455.

HARRON DW, BREZINA M, LILLIE C, KOBINGER W: Antifibrillatory properties of alinidine after coronary artery occlusion in rats.

Eur J Pharmacol. 1985; 110(3): 301-8

HARRON DW, SHANKS RG: Pharmacology, clinical pharmacology and potential therapeutic uses of the specific bradycardic agent alinidine.

Eur Heart J 1985 September; 6(9):722-729.

HARRON DW, DEERING AH, SCOTT M, MCMAHON M, SHANKS RG: Effect of the combination of alinidine and other anti-anginal drugs on heart rate and blood pressure in healthy volunteers.

Br J Clin Pharmacol. 1989; 27(1): 23-9

HEIDBUCHEL H, TACK J, VANNESTE L, BALLETT A, ECTOR H, VAN DE WERF F: Significance of arrhythmias during the first 24 hours of acute myocardial infarction treated with alteplase and effect of early administration of a betablocker or a bradycardic agent on their incidence.

Circulation. 1994; 89(3): 1051-9

HEIDLAND U, STRAUER B: Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption.

Circulation. 2001; 104: 1477-1482

HERRING N, RIGG L, TERRAR DA, PATERSON DJ : NO-cGMP pathway increases the hyperpolarization-activated current, I(f), and heart rate during adrenergic stimulation.

Cardiovasc Res. 2001; 52(3): 446-53

HJALMARSON A, GILPIN E, KJEKSHUS J ET AL: Influence of heart rate on mortality after myocardial infarction.

Am J Cardiol. 1990; 65: 547-553

HOHNLOSER S, WEIRICH J, HOMBURGER H, ANTONI H: Electrophysiological studies on effects of AQ-A 39 in the isolated guinea pig heart and myocardial preparations.

Arzneimittelforschung 1982; 32(7): 730-4

HU K, GAUDRON P, KADEN J J, HAGEBEUKEN A, FRACCAROLLO D, SCHÖNAICH E, ERTL G: Langzeitwirkung der Herzfrequenzsenkung auf Letalität, Hämodynamik und Remodeling bei Ratten mit experimentellem Herzinfarkt.

Z Kardiol 1997; 86 Suppl. 2: 270.

ILIAS W, LACKNER F, ZIMPFER M: Zum intraoperativen Einsatz von Falipamil (AQ-A 39), einem neuen Calciumantagonisten mit spezifisch bradytrophen Eigenschaften.

Anaesthesist. 1990; 39(10): 487-92

INDOLFI C, GUTH BD, MIURA T, MIYAZAKI S, SCHULZ R, ROSS J JR: Mechanisms of improved ischemic regional dysfunction by bradycardia. Studies on UL-FS 49 in swine.

Circulation. 1989; 80(4): 983-93

JANIGRO D, MARTENSON ME, BAUMANN TK: Preferential inhibition of I_h in rat trigeminal ganglion neurons by an organic blocker.

J Membr Biol. 1997; 160(2): 101-9

JASKI BE, SERRUYS PW: Anion-channel blockade with alinidine: a specific bradycardic drug for coronary heart disease without negative inotropic activity?

Am J Cardiol. 1985; 56(4): 270-5

KANNEL W, KANNEL C, PAFFENBARGER R, CUPPLES A: Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study.

Am Heart J. 1987; 113:1489-1494

KAPLAN J R, MANUCK S B, ADAMS M R, WEINGAND K W, CLARKSON T B: Inhibition of coronary atherosclerosis by propranolol in behaviorally predisposed monkeys fed an atherogenic diet.

Circulation 1987; 76: 1364-1372.

KAWADA M, SATOH K, TAIRA N: Analyses of the cardiac action of the bradycardic agent, AQ-A 39, by use of isolated, blood-perfused dog-heart preparations.

J Pharmacol Exp Ther. 1984; 228(2): 484-90

KAWADA M, SATOH K, TAIRA N: Selectivity of alinidine, a bradycardic agent, for SA nodal automaticity versus other cardiac activities in isolated, blood-perfused dog-heart preparations.

Arch Int Pharmacodyn Ther. 1984; 272(1): 88-102

KHAYKIN Y, DORIAN P, TANG A, GREEN M, MITCHELL J, WULFFHART Z, NEWMAN D: The effect of sinus node depression on heart rate variability in humans using zatebradine, a selective bradycardic agent.

Can J Physiol Pharmacol. 1998; 78(7-8): 806-10

KOBINGER W, LILLIE C, PICHLER L (1979A): N-Allyl-derivative of clonidine, a substance with specific bradycardic action at a cardiac site.

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1979; 306, 255-262

KOBINGER W, LILLIE C, PICHLER L (1979B): Cardiovascular actions of N-allyl-clonidine (ST 567), a substance with specific bradycardic action.

Eur J Pharmacol 1979; 58: 141-150

KOBINGER W, LILLIE C: AQ-A39, a specific bradycardic agent with direct action on the heart.

Eur J Pharmacol. 1981; 72(2-3): 153-64

KOBINGER W, LILLIE C: Cardiovascular characterization of UL-FS 49, a new "specific bradycardic agent".

Eur J Pharmacol. 1984; 104(1-2): 9-18

KRAYER O: Veratramine, an antagonist to the cardio-accelerator action of epinephrine.

Proc Soc Exp Biol Med 1949; 70: 631-638.

KRÜGER C, LANDERER V, ZUGCK C, EHMKE H, KÜBLER W, HAASS M: The bradycardic agent zatebradine enhances baroreflex sensitivity and heart rate variability in rats early after myocardial infarction.

Cardiovasc Res. 2000; 45(4): 900-12

KRUMPL G, SCHNEIDER W, RABERGER G: Can exercise-induced regional contractile dysfunction be prevented by selective bradycardic agents?

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1986; 334(4): 540-3

KRUMPL G, SCHNEIDER W, RABERGER G: Effects of the bradycardic agent UL-FS 49 on exercise-induced regional dysfunction in dogs.

Int J Cardiol. 1987; 14(3): 343-5

KRUMPL G, WINKLER M, SCHNEIDER W, RABERGER G: Comparison of the hemodynamic effects of the selective bradycardic agent UL-FS 49, with those of propranolol during treadmill exercise in dogs.

Br J Pharmacol. 1988; 94(1): 55-64

LECHAT P: [From ischaemia to heart failure: heart rate--actor or stamper?].

Therapie 2004; 59: 485-489.

LEI L, ZHOU R, ZHENG W, CHRISTENSEN LP, WEISS RM, TOMANEK RJ: Bradycardia induces angiogenesis, increases coronary reserve, and preserves function of the postinfarcted heart.

Circulation 2004 August 17;110(7):796-802.

LEITCH SP, SEARS CE, BROWN HF, PATERSON DJ: Effects of high potassium and the bradycardic agents ZD7288 and cesium on heart rate of rabbits and guinea pigs.

J Cardiovasc Pharmacol. 1995; 25(2): 300-6

LEVINE HJ: Rest heart rate and life expectancy.

J Am Coll Cardiol. 1997; 30: 1104-1106

LEVY S, METGE M, HILAIRE J, COINTE R, BRU P, EYCHENNE JL, GERARD R: Electrophysiologic properties of falipamil (AQ-A 39) – a new bradycardic agent.

Eur Heart J. 1987; 8(11): 1236-40

LILLIE C, KOBINGER W: Comparison of the bradycardic effects of alinidine (ST 567), AQ-Q 39 and verapamil on guinea-pig sinoatrial node superfused with different Ca²⁺ and NaCl solutions.

Eur J Pharmacol. 1983; 87(1): 25-33

LILLIE C, KOBINGER W: Decrease in bradycardic effect of AQ-A 39 and alinidine in guinea-pig sinoatrial node depolarised by high external K⁺-concentration.

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1984; 328(2): 210-3

LILLIE C, KOBINGER W: Investigations into the bradycardic effect of UL-FS 49 in isolated guinea pig atria.

J Cardiovasc Pharmacol. 1986; 8(4): 791-7

LILLIE C, KOBINGER W: Investigations differentiating the mechanism of specific bradycardic agents from that of calcium channel blockers.

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1987;335(3): 331-3

LILLIE C, SINGH B N: Sinus node inhibitors.

In: Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics (eds. Singh BN, Dzau VJ, Vanhoutte PM, Woosley RL). Livingstone, New York, 1994; 203-216.

LÖLLGEN H, JUST H, WOLLSCHLÄGER H, KERSTING F: Hemodynamic actions of alinidine during exercise in patients with coronary artery disease.

Z Kardiol. 1981; 70(5): 425-8

LOPEZ-BESCOS L, FILIPOVA S, MARTOS R ET AL.: Long-term anti-anginal efficacy of the I_f current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina. A one-year randomized, double-blind, multicentre trial.

Eur Heart J 2004; 25: Suppl:138.abstract.

MAIER L S, SCHWAN C, SCHILLINGER W, MINAMI K, SCHUTT U, PIESKE B: Gingerol, isoproterenol and ouabain normalize impaired post-rest behavior but not force-frequency relation in failing human myocardium.

Cardiovasc Res 2000; 45: 913-924.

MANZ M, REUTER M, LAUCK G, OMRAN H, JUNG W: 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 2003; 100: 149-155.

MARSHALL PW, ROUSE W, BRIGGS I, HARGREAVES RB, MILLS SD, MCLOUGHLIN BJ: ICI D7288, a novel sinoatrial node modulator.

J Cardiovasc Pharmacol. 1993; 21: 902-906

MC PHERSON GA, ANGUS JA: Phentolamine and structurally related compounds selectively antagonise the vascular actions of the K⁺ channel opener, cromakalim.

Br J Pharmacol 1989;97: 941-9

MEINERTZ T, KASPER W, JAHNCHEN E: Alinidine in heart patients: electrophysiologic and antianginal actions.

Eur Heart J. 1987; 8 Suppl L: 109-14

MONNET X, GHALEH B, COLIN P, DE CURZON OP, GIUDICELLI JF, BERDEAUX A: Effects of heart rate reduction with ivabradine on exercise-induced myocardial ischemia and stunning.

J Pharmacol Exp Ther. 2001; 299(3):1133-9

MULDER P, BARBIER S, CHAGRAOUI A, RICHARD V, HENRY J P, LALLEMAND F, RENET S, LEREBOURS G, MAHLBERG-GAUDIN F, THUILLEZ C: 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 2004; 109: 1674-1679.

NAUDASCHER M, JAILLON P, LECOCQ B, LECOCQ V, FERRY A, HILAIRE J, MARIA JF: Effects of falipamil (AQ-A 39) on heart rate and blood pressure in resting and exercising healthy volunteers.

J Cardiovasc Pharmacol. 1989; 14(1):1-5

NEUSTEIN SM, DIMICH I, SHIANG H, MEZROW C: Role of zatebradine and propranolol in attenuation of tachycardia produced by dobutamine in pigs.

Acta Anaesthesiol Scand. 1997; 41(7): 849-52

NAITO H, FURUKAWA Y, CHINO D, YAMADA C, HASHIMOTO K: Effects of zatebradine and propranolol on canine ischemia and reperfusion-induced arrhythmias.

Eur J Pharmacol. 2000; 388(2) : 171-6

O'BRIEN P, DRAGE D, SAEIAN K, BROOKS HL, WARLTIER DC: Regional redistribution of myocardial perfusion by UL-FS 49, a selective bradycardic agent.

Am Heart J. 1992; 123(3): 566-74

OGIWARA Y, FURUKAWA Y, AKAHANE K, HANIUDA M, CHIBA S: Bradycardic effects of AQ-A 39 (falipamil) in situ and in isolated blood-perfused dog hearts. Comparison with alinidine and verapamil.

Jpn Heart J. 1988; 29(6): 849-61

OPTHOF T, DUIVENVOORDEN JJ, VAN GINNEKEN AC, JONGSMA HJ, BOUMAN LN: Electrophysiological effects of alinidine (ST 567) on sinoatrial node fibres in the rabbit heart.

Cardiovasc Res. 1986; 20(10): 727-39

OSTERRIEDER W, PELZER D, YANG QF, TRAUTWEIN W: The electrophysiological basis of the bradycardic action of AQA 39 on the sinoatrial node.

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1981; 317(3): 233-7

PAPE HC: Specific bradycardic agents block the hyperpolarization-activated current in central neurons.

Neuroscience. 1994; 59(2): 363-73

PAPE HC: Queer current and pacemaker: the hyperpolarization-activated cation current in neurons.

Annu Rev Physiol. 1996 ; 58 : 299-327

Perski A, Hamsten A, Lindvall K, Theorell T: Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients.

Am Heart J 1988; 116: 1369-1373.

RABERGER G, KRUMPL G, SCHNEIDER W, MAYER N: Effects of specific bradycardic agents on exercise-induced regional myocardial dysfunction in dogs.

Eur Heart J. 1987; 8 Suppl L: 53-9

RAES A, VAN DE VIJVER G, GOETHALS M, VAN BOGAERT PP : Use-dependent block of I_h in mouse dorsal root ganglion neurons by sinus node inhibitors.

Br J Pharmacol. 1998; 125(4): 741-50

RAGUENEAU I, LAVEILLE CH, JOCHEMSEN R, RESPLANDY G, FUNCK-BRENTANO CH, JAILLON P: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effects of ivabradine a direct sinus node inhibitor, on heart rate in healthy volunteers.

Clin Pharmacol Ther. 1998; 64(2):192-203.

RILEY DC, GROSS GJ, KAMPINE JP, WARLTIER DC: Specific bradycardic agents, a new therapeutic modality for anesthesiology: hemodynamic effects of UL-FS 49 and propranolol in conscious and isoflurane-anesthetized dogs.

Anesthesiology. 1987; 67(5): 707-16

ROSEN MR, ROBINSON RB: Heart rate: a simple yet complex concept.

Dialogues in cardiovascular medicine. 2001; 1: 3-16

ROUSE W, JOHNSON IR: Haemodynamic actions of a novel sino-atrial node function modulator, ZENECA ZD7288, in the anaesthetized dog: a comparison with zatebradine, atenolol and nitrendipine.

Br J Pharmacol. 1994; 113(3): 1064-70

ROUSE W, STAFFORD PJ, JOHNSON IR: The haemodynamic actions of ZENECA ZD7288, a novel sino-atrial node function modulator, in the exercising beagle: A comparison with zatebradine and propranolol.

Br J Pharmacol. 1994; 113(3): 1071-7

RUZYLLO W, FORD IF, TENDERA MT ET AL.: Anti-anginal and anti-ischaemic effects of the I_f current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapies in patients with chronic stable angina. Randomized, controlled, double-blind trial.

Eur Heart J 2004; 25: Suppl:138.abstract.

SAFONOVA E V, ZHAROVA E A, SAMOILENKO L E, SERGIENKO V B: [Preliminary data on combined assessment of tolerance to exercise, left ventricular contractile function in ischemic heart disease patients taking bradycardic agents].

Ter Arkh 2003; 75: 29-33.

SATOH TO, YAMADA M: Multiple inhibitory effect of zatebradine (UL-FS 49) on the electrophysiological properties of retinal rod photoreceptors.

Pflügers Arch. 2002; 443(4): 532-40

SATOH TO, YAMADA M: A bradycardic agent ZD7288 blocks the hyperpolarization-activated current (I_h) in retinal rod photoreceptors.

Neuropharmacology. 2000; 39(7): 1284-91

SCHAD H, HEIMISCH W, HAAS F, MENDLER N: Effect of the specific bradycardic agent alinidine on the function of ischemic myocardium.

Thorac Cardiovasc Surg. 1991; 39 Suppl 3: 211-6

SCHAMHARDT HC, VERDOUW PD, SAXENA PR: Improvement of perfusion and function of ischaemic porcine myocardium after reduction of heart rate by alinidine.

J Cardiovasc Pharmacol. 1981; 3(4): 728-38

SCHIPKE JD, HARASAWA Y, SUGIURA S, ALEXANDER J JR, BURKHOFF D: Effect of a bradycardic agent on the isolated blood-perfused canine heart.

Cardiovasc Drugs Ther. 1991; 5(2): 481-8

SCHLACK W, EBEL D, GRUNERT S, HALILOVIC S, MEYER O, THÄMER V: Effect of heart rate reduction by 4-(N-ethyl-N-phenyl-amino)-1,2-dimethyl-6-(methyl-amino) pyrimidinium chloride on infarct size in dog.

Arzneimittelforschung. 1998; 48(1): 26-33

SCHMITZ-SPANKE S, GRANETZNY A, STOFFELS B, POMBLUM VJ, GAMS E, SCHIPKE JD: Effects of a bradycardic agent on postischemic cardiac recovery in rabbits.

J Physiol Pharmacol. 2004; 55(4): 705-12

SCHULZ R, ROSE J, SKYSCHALLY A, HEUSCH G: Bradycardic agent UL-FS 49 attenuates ischemic regional myocardial dysfunction and reduces infarct size in swine: comparison with the β -Blocker atenolol.

J Cardiovasc Pharmacol. 1995; 25(2): 216-28

SEN L, CUI G, ZHOU LM, SAKAGUCHI Y, SINGH BN: Acute effects of zatebradine on cardiac conduction and repolarization.

J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2002; 7(1): 29-38

SHANKS RG: The clinical pharmacology of alinidine and its side-effects.

Eur Heart J. 1987; 8 Suppl L: 99-104

SIEGL PK, MORGAN G: Effects of a specific bradycardic agent (AQ-A 39) and verapamil on beta-adrenergic responses in isolated guinea-pig atria.

Can J Physiol Pharmacol. 1987; 65(2): 146-51

SIMON L, GHALEH B, PUYBASSET L, GIUDICELLI JF, BERDEAUX A: Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent in resting and exercising conscious dogs.

J Pharmacol Exp Ther. 1995; 275(2): 659-66

SIMOONS ML: Effect of ST-567 (a specific bradycardic agent) in patients with unstable angina and myocardial infarction.

Eur Heart J. 1987; 8 Suppl L: 131-5

SIMPSON I M, SILVERMAN N H: Diagnosis of cardiac arrhythmias during fetal life.
In: Fetal Cardiology (eds. Yagel S, Silverman NH, Gembruch U). Martin Dunitz: 2003; 331-343.

SINGH, B: Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: Impact of reduced heart rate.

J Cardiovasc Pharmacol Therapeut. 2001; 6(4): 313-331

SNYDERS DJ, VAN BOGAERT PP: Alinidine modifies the pacemaker current in sheep Purkinje fibers.

Pflugers Arch. 1987; 410(1-2): 83-91

STEIN PK, DOMITROVICH PP, HUIKURI HV, KLEIGER RE: Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction.

J Cardiovasc Electrophysiol. 2005; 16: 13-20.

TARDIF, JC, FORD, I, TENDERA, M, AND FOX, K: Anti-anginal and antiischaemic effects of the If current inhibitor ivabradine versus atenolol in stable angina. A 4-month randomised, double-blind, multicenter trial.

Eur Heart J 24[Suppl.], 20. 2003.

THOLLON C, CAMBARRAT C, VIAN J, PROST JF, PEGLION JL, VILAINE JP: Electrophysiological effects of S 16257, a novel sino-atrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparations: comparison with UL-FS 49.

Br J Pharmacol. 1994; 112(1):37-42

THOLLON C, BIDOUARD JP, CAMBARRAT C, LESAGE L, REURE H, DELESCLUSE I, VIAN J, PEGLION JL, VILAINE JP: Stereospecific in vitro and in vivo effects of the new sinus node inhibitor (+)-S-16257.

Eur J Pharmacol. 1997; 339(1): 43-51

TRAUTWEIN W, PELZER D, McDONALD TF, OSTERRIEDER W: AQ-A 39, a new specific bradycardic agent which blocks myocardial calcium channels in a frequency- and voltage-dependent manner.

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1981; 317(3): 228-32

TSANG SY, LESSO H, LI RA: Critical intra-linker interactions of HCN1-encoded pacemaker channels revealed by interchange of S3-S4 determinants.

Biochem Biophys Res Commun 2004 September 17; 322(2):652-658.

TURCANI M, THORMAEHLEN D, RUPP H: Tedisamil attenuates foetal transformation of myosin in the hypertrophied rat myocardium.

Br J Pharmacol 2004; 143: 561-572.

VALENZUELA C, DELPON E, FRANQUEZA L, GAY P, PEREZ O, TAMARGO J, SNYDERS DJ: Class 3 antiarrhythmic effects of zatebradine. Time-, state-, use- and voltage-dependent block of hKv1.5 channels.

Circulation. 1996; 94(3): 562-70

VAN BOGAERT PP, GOETHALS M: Pharmacological influence of specific bradycardic agents on the pacemaker current of sheep Purkinje fibres. A comparison between three different molecules.

Eur Heart J. 1987; 8 Suppl L: 35-42

VAN BOGAERT PP, GOETHALS M, SIMOENS C: Use- and frequency-dependent blockade by UL-FS 49 of the if pacemaker current in sheep cardiac Purkinje fibers.

Eur J Pharmacol. 1990; 187(2): 241-56

VAN BOGAERT PP, GOETHALS M: Blockade of the pacemaker current by intracellular application of UL-FS 49 and UL-AH 99 in sheep cardiac Purkinje fibers.

Eur J Pharmacol. 1992; 229(1): 55-62

VAN BOGAERT PP, PITTOORS F: Use-dependent blockade of cardiac pacemaker current (I_f) by cilobradine and zatebradine.

Eur J Pharmacol. 2003; 478(2-3): 161-71

VAN GINNEKEN AC, BOUMAN LN, JONGSMA HJ, DUIVENVOORDEN JJ, OPTHOF T, GILES WR: Alinidine as a model of the mode of action of specific bradycardic agents on SA node activity.

Eur Heart J. 1987; 8 Suppl L: 25-33

WENGER HC, SIEGL PK: Influence of AQ-A 39, a bradycardic agent, on cardiovascular responses to isoproterenol in the anesthetized dog.

J Cardiovasc Pharmacol. 1987; 9(2): 246-53

WESTABY S: Ventricular assist devices as destination therapy.

Surg Clin North Am 2004; 84: 91-123.

WIEGAND V, KREUZER H: Acute hemodynamic effects of a specific bradycardic agent in patients with coronary heart disease and impaired left ventricular function.

Eur Heart J. 1987; 8 Suppl L: 105-8

YANG E H, BARSNESS G W, GERSH B J, CHANDRASEKARAN K, LERMAN A: Current and future treatment strategies for refractory angina. *Mayo Clin Proc. 2004; 79: 1284-1292.*

YUSUF S, CAMM AJ: Sinus tachyarrhythmias and the specific bradycardic agents: a marriage made in heaven?

J Cardiovasc Pharmacol Ther 2003 June; 8(2):89-105.

9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. J. D. Schipke möchte ich für die Überlassung des interessanten Themas, die Möglichkeit zum selbständigen wissenschaftlichen Arbeiten und die unkomplizierte, stets freundliche Bereitschaft zur Diskussion danken.

Allen Mitarbeitern der Forschungsgruppe Experimentelle Chirurgie danke ich für die zahlreichen Anregungen und Diskussionen während der Entstehung dieser Arbeit.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Büter
Vorname: Indra
Geburtsdatum: 29. September 1975
Geburtsort: Georgsmarienütte
Wohnort: Siemensstr. 46
40227 Düsseldorf
Telefon: 0211-7213277
e-mail: Indra.Bueter@gmx.de

Berufliche Tätigkeit

Seit Dezember 2005 Assistenzärztin in der Kinder- und Jugendklinik
Bethanienkrankenhaus Moers

Hochschulstudium

November 2005 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

Pädiatrie HHU Düsseldorf Station KK02 (Allgemeine Pädiatrie)

Chirurgie HHU Düsseldorf Station CE 6 (Unfallchirurgie)
Station CA 3 (Allgemeinchirurgie)

Innere Medizin HHU Düsseldorf Station ME 9 (Kardiologie)
Station MX (Infektiologie)

September 2004 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 2002 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 2001 Ärztliche Vorprüfung
April 1999 Humanmedizin an der Heinrich Heine Universität
Düsseldorf

Dissertation

Doktorarbeit zum Thema „Spezifisch bradykarde Substanzen“ im Institut
für Experimentelle Chirurgie am Universitätsklinikum Düsseldorf unter
Anleitung von Prof. Dr. J. D. Schipke

Famulaturen

September 2003	Allgemeinmedizin, Praxis Dr. Ilge, Düsseldorf
April 2003	Anästhesie, Krankenhaus Gerresheim, Düsseldorf
August 2002	Pädiatrie, Universitätsklinik Düsseldorf
August 2001	Pädiatrie, Lukaskrankenhaus, Neuss

Berufspraxis

2003 – 2004	Tätigkeit als examinierte Kinderkrankenschwester im Nachtdienst auf der Station 8 B im Evangelischen Krankenhaus Düsseldorf
1998 - 1999 auf der Düsseldorf	Tätigkeit als examinierte Kinderkrankenschwester Station 8 B im Evangelischen Krankenhaus

Berufsausbildung zur Kinderkrankenschwester

September 1998 1995 –1998	Examinierte Kinderkrankenschwester Ausbildung im Evangelischen Krankenhaus Düsseldorf
------------------------------	---

Schulbildung

Juni 1995	Allgemeine Hochschulreife
1988 -1995	Graf-Stauffenberg-Gymnasium in Osnabrück
1982 -1988	Grundschule/Orientierungsstufe Kalkhügel in Osnabrück

Indra Büter

Düsseldorf, 13.12. 2006

Zusammenfassung

Spezifisch bradykarde Substanzen:

Eine Alternative in der Behandlung der koronaren Herzkrankheit?

Doktorandin: Indra Büter, Forschungsgruppe Experimentelle Chirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Klinische Studien belegen die Bedeutung der Herzfrequenz für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Seit mehr als 50 Jahren wird über selektiv herzfrequenzreduzierende Substanzen nachgedacht. Seit den 80er Jahren ist bekannt, dass I_f-Ionenkanäle am Sinusknoten für Automatismus und die Modulation der Herzfrequenz eine entscheidende Rolle spielen. Theoretisch lässt sich mit herzfrequenzreduzierenden Substanzen der myokardiale Sauerstoffverbrauch vermindern und das Sauerstoffangebot über eine verlängerte diastolische Koronardurchblutung erhöhen. Direkte negativ inotrope Effekte sind nicht zu erwarten. Im Prinzip sind daher antianginöse und antiischämische Wirkungen von herzfrequenzreduzierenden selektiven I_f-Kanal-Inhibitoren zu erwarten. Die klinischen Erfahrungen mit früheren Substanzen waren jedoch enttäuschend. Ivabradin (Procoralan®) stellt durch den erfolgreichen Abschluss eines großen klinischen Entwicklungsprogramms für die Indikation chronisch stabile Angina pectoris eine Ausnahme dar.

In der vorliegenden Dissertation werden speziell I_f-Kanal-Inhibitoren sowie bisher durchgeführte experimentelle und klinische Studien vorgestellt. Die Auswertung der Studien erfolgt mit der Fragestellung, ob die selektive Herzfrequenzreduktion durch spezifische I_f-Kanal-Inhibitoren eine neue Therapieoption für die Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen sein könnte. Da Ivabradin gegenwärtig als einzige Substanz ein klinisches Entwicklungsprogramm mit mehr als 5000 Patienten erfolgreich durchlaufen hat, wird dieser Substanz in der Diskussion die meiste Aufmerksamkeit gewidmet. Weiterhin wird ein Ausblick auf Möglichkeiten und Grenzen des Einsatzes dieser interessanten Substanzgruppe gegeben.