

THERAPIE WICHTIGER ERKRANKUNGEN: HERZ-KREISLAUF

Prof. Dr. Katrin Streckfuß-Bömeke

Institut für Pharmakologie und Toxikologie

katrin.streckfuss-boemeke@uni-wuerzburg.de

WiSe 2023/24

Lernziele

1. Grundlagen: Gefäßsystem, Blutdruck-/regulation

2. Hypertonie, Antihypertensiva:

-RAAS, Renin-Inhibitor

-Angiotensin-Konversionsenzym (ACE)- Hemmer (Aliskiren)

-AT1-Antagonisten,

-Ca²⁺-Kanalblocker (Nifedipin, Verapamil, Diltiazem)

-Diuretika: (Thazide, Schleifendiuretika, Kaliumsparende DR), SGLT2-Inhibitoren

-plus Wirkung am Sympathikus: Betablocker, Antisymphotonika, α -Adrenorezeptor-Antagonisten

-Antihypertonikum in der Schwangerschaft: Methyldopa

-Vasodilatoren, NO-Wirkung

3. Koronare Herzerkrankung (KHK), Koronartherapeutika:

Betablocker, Calciumkanalblocker, Ivabradin, Ranolazin, Trapidil, Thrombozytenaggregationshemmer, Statine

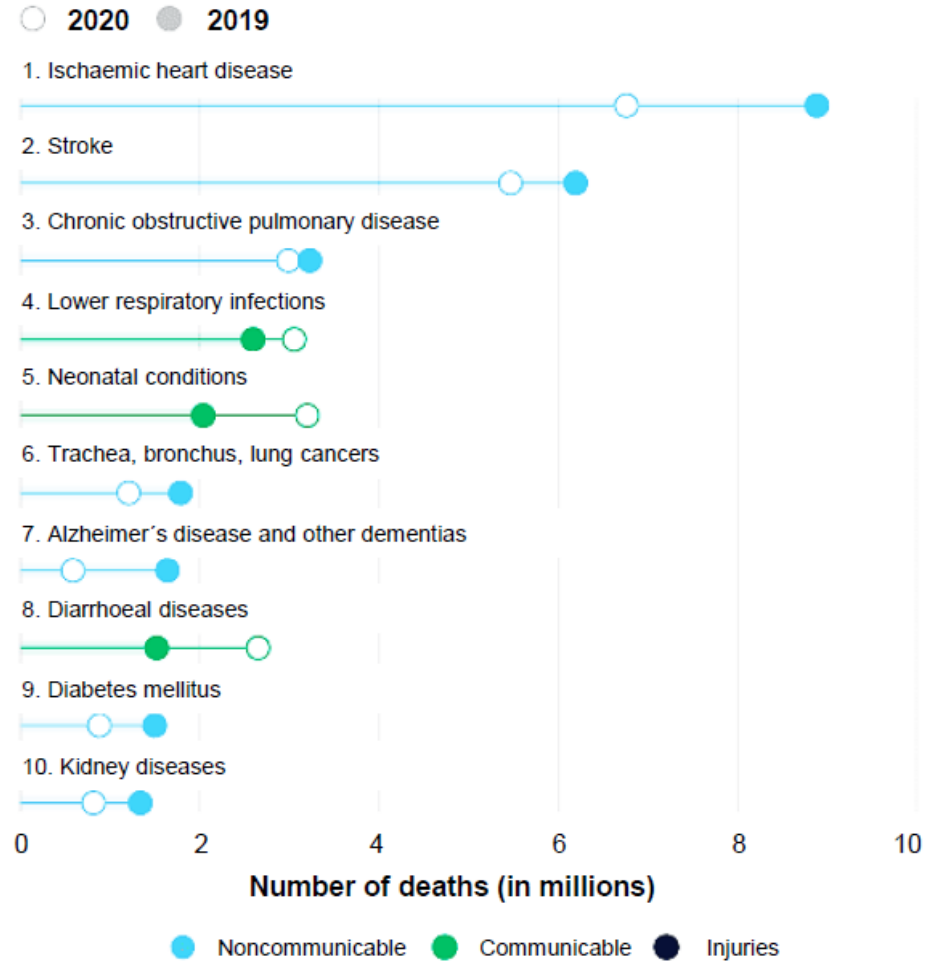
4. Herzinsuffizienz: Ursachen, Symptome, Pathophysiologie und Angriffspunkte für HI-Pharmaka

ARNI, SGLT2-Inhibitoren, Aldosteronrezeptor-Antagonisten, Vericigunat

5. Antiarrhythmika, Klasse I-IV

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen weltweit die Haupttodesursache dar

Leading causes of death globally

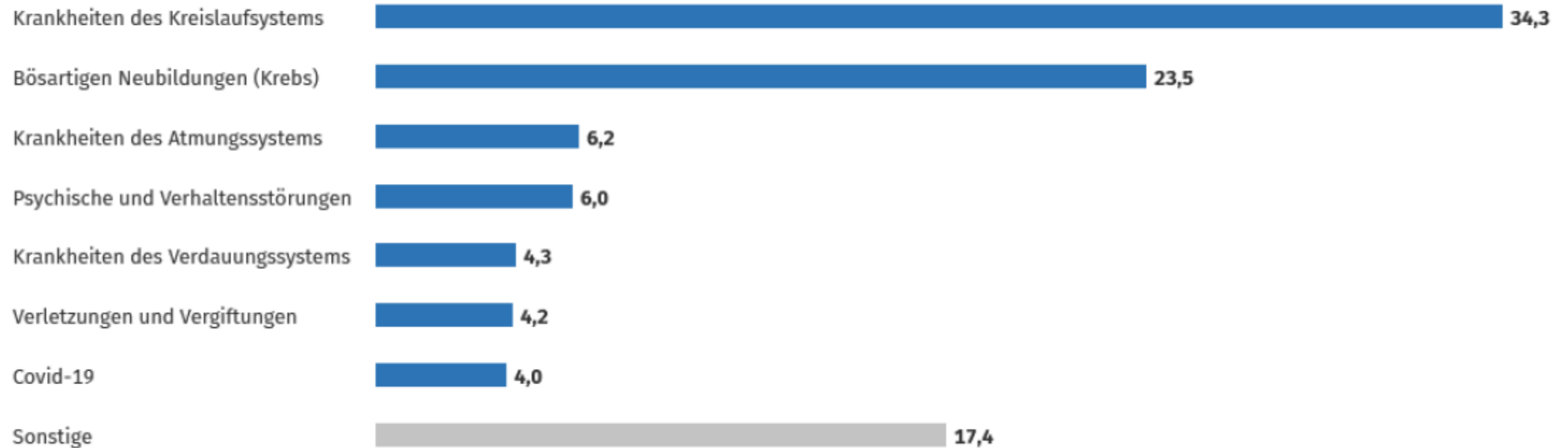


Source: WHO Global Health Estimates.

Kardiovaskuläre Ereignisse auch in Deutschland Anführer der Todesursachenstatistik

Todesursachen nach Krankheitsarten 2020

in %



© Statistisches Bundesamt (Destatis), 2022

Das Gefäßsystem

- Arterie
Blut strömt vom Herzen in die Peripherie
- Vene
Blut strömt aus der Peripherie ins Herz
- Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe erfolgt in Kapillaren
- Man unterscheidet den Lungen- und Körperkreislauf

• **Abb. 27.1** Blutkreislauf in schematischer Darstellung und prozentuale Verteilung des Herzzeitvolumens auf die Organe unter Ruhebedingungen und einer Außentemperatur, bei der ein Minimum an Regulationsmechanismen notwendig ist, um die Körpertemperatur stabil zu halten

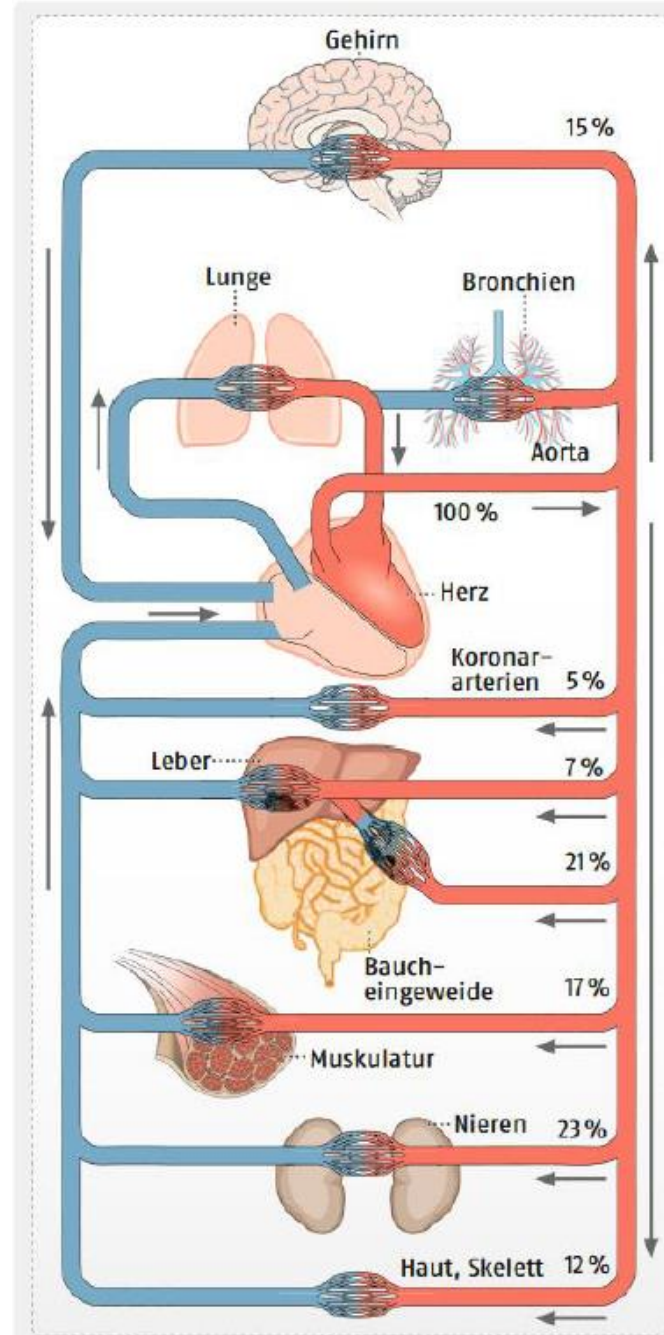
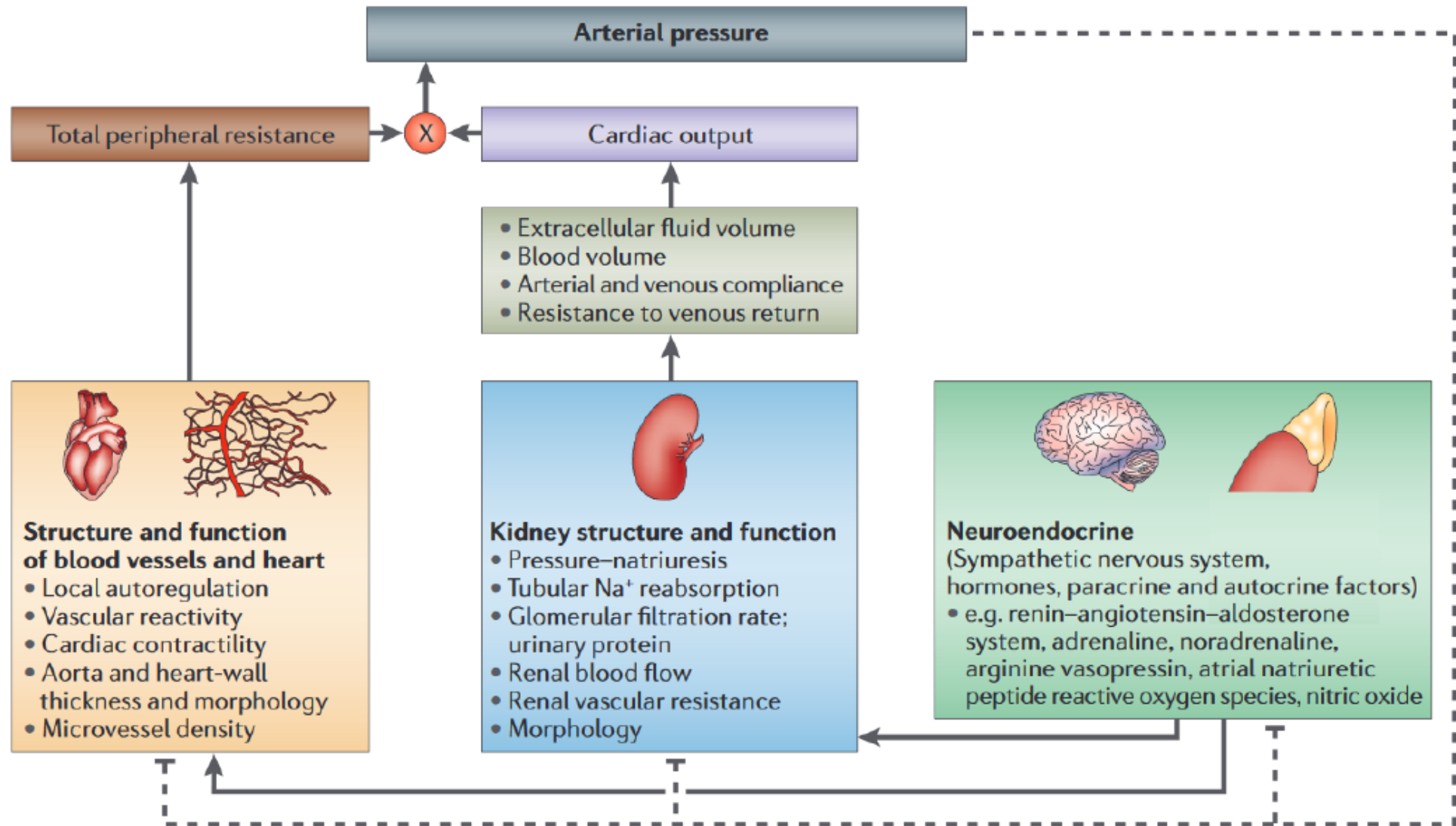


Abbildung aus „Geisslinger/Menzel/Gudermann/Hinz/Ruth; Mutschler Arzneimittelwirkungen; 11. Auflage; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart“



2. Hypertonie und Antihypertensiva

Definition Hypertonie:

Als Hypertonie bezeichnet man jede die Norm überschreitende, anhaltende Steigerung des arteriellen Blutdrucks.

▣ **Tab. 28.1** Klassifikation von Blutdruckbereichen (in mmHg). Nach European Society of Hypertension und European Society of Cardiology

Klassifikation	Systolisch		Diastolisch
Optimal	< 120	und	< 80
Normal	120–129	und/oder	80–84
Hochnormal	130–139	und/oder	85–89
Grad 1 Hypertonie	140–159	und/oder	90–99
Grad 2 Hypertonie	160–179	und/oder	100–109
Grad 3 Hypertonie	≥ 180	und/oder	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	und	< 90

2. Hypertonie und Antihypertensiva

Hypertonie, Antihypertensiva:

- RAAS, Renin-Inhibitor
- Angiotensin-Konversionsenzym (ACE)- Hemmer (Aliskiren)
- AT1-Antagonisten,
- Ca²⁺-Kanalblocker (Nifedipin, Verapamil, Diltiazem)
- Diuretika: (Thazide, Schleifendiuretika, Kaliumsparende DR), SGLT2-Inhibitoren
- plus Wirkung am Sympathikus: Betablocker, Antisymphotonika, α -Adrenorezeptor-Antagonisten
- Antihypertonikum in der Schwangerschaft: Methyldopa
- Vasodilatoren, NO-Wirkung

Ziel der Therapie:

- Blutdruck zunächst < 140/90 mmHg ; wird diese Therapie gut vertragen:
- Patienten < 65 Jahre: Zielblutdruck systolisch 120-130 mmHg
- Patienten > 65 Jahre: Zielblutdruck systolisch 130-140 mmHg
- Zielblutdruck diastolisch 70-80 mmHg

2. Hypertonie und Antihypertensiva

Hypertonie stellt einen entscheidenden Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar

Abbildung 1. Beispiele für kontinuierliche Beziehungen zwischen Risikofaktoren und Erkrankungen [40].

Figure 1. Examples for continuous relationships between risk factors and diseases [40].

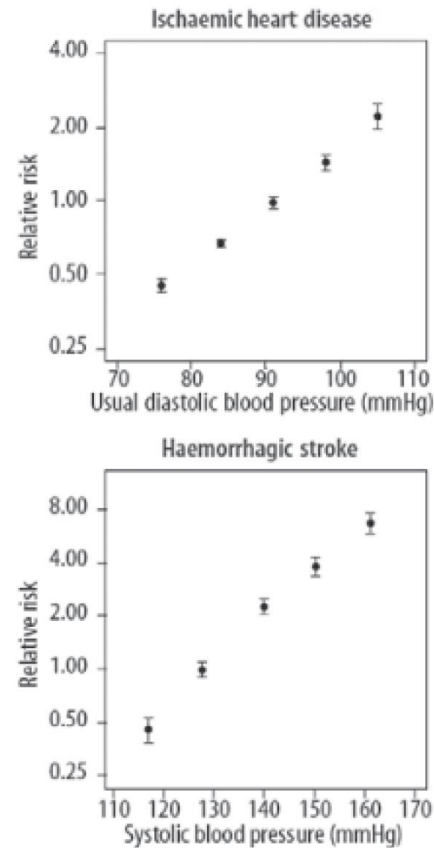


Tabelle 2. Anteil der zehn Hauptrisikofaktoren an der Gesamtmortalität in Deutschland 2002 [39]. BMI: Body-Mass-Index.

Table 2. Shares of total deaths attributable to ten leading risk factors in Germany, 2002 [39]. BMI: body mass index.

Risikofaktor	Anteil (%)
1. Bluthochdruck	25,9
2. Tabak	18,3
3. Hohes Cholesterin	15,1
4. Hoher BMI	9,9
5. Körperliche Inaktivität	5,9
6. Geringer Verzehr von Obst und Gemüse	4,1
7. Ungeschützter Geschlechtsverkehr	0,7
8. Luftverschmutzung	0,6
9. Berufliche Feinstaubbelastung	0,4
10. Illegale Drogen	0,4

2. Hypertonie und Antihypertensiva

Risikofaktoren für die Entwicklung von Bluthochdruck



Bewegungsmangel



Rauchen



Zuviel Kochsalz



Familiäre Belastung



Übergewicht



Blutzucker erhöht



Cholesterin erhöht



Zuviel Alkohol



Schädlicher Stress

2. Hypertonie und Antihypertensiva

Therapie/Therapeutische Maßnahmen bei Bluthochdruck

Vor bzw. zusätzlich zur Anwendung von Arzneimitteln sind bei Hochdrucktherapie folgende Maßnahmen vorzunehmen:

- Verstärkte körperliche Aktivität
- Einstellen des Rauchens
- Einschränkung der Kochsalzzufuhr
- Gewichtsreduktion bei Übergewichtigen
- Konsequente Behandlung eines Diabetes mellitus
- Behandlung der Dyslipoproteinämie
- Senkung des Alkoholkonsums auf < 30 g/Tag
- Abbau von Stressfaktoren

2. Hypertonie und Antihypertensiva

Angriffspunkt: **Renin-Angiotensin-Aldosteron-System**

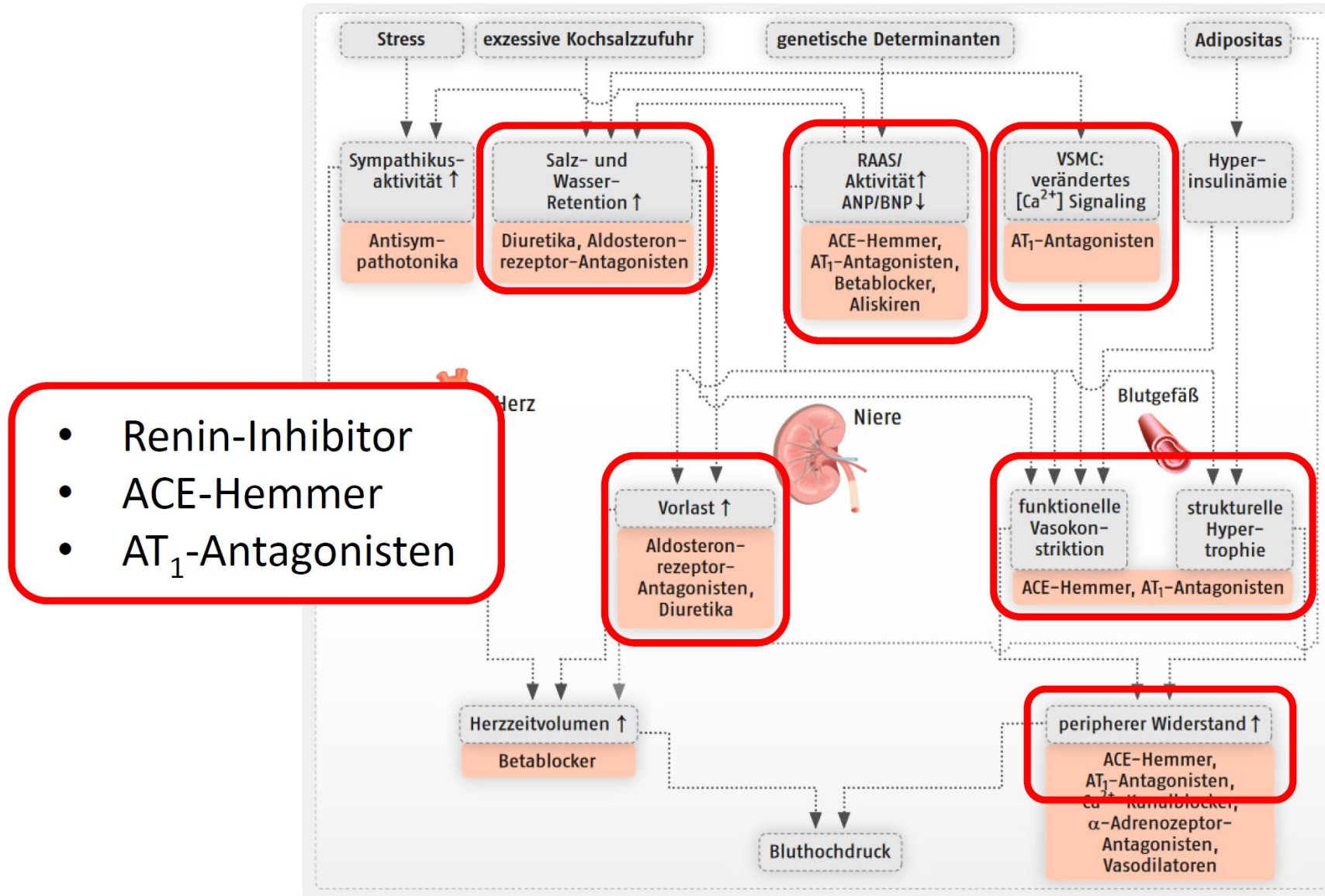
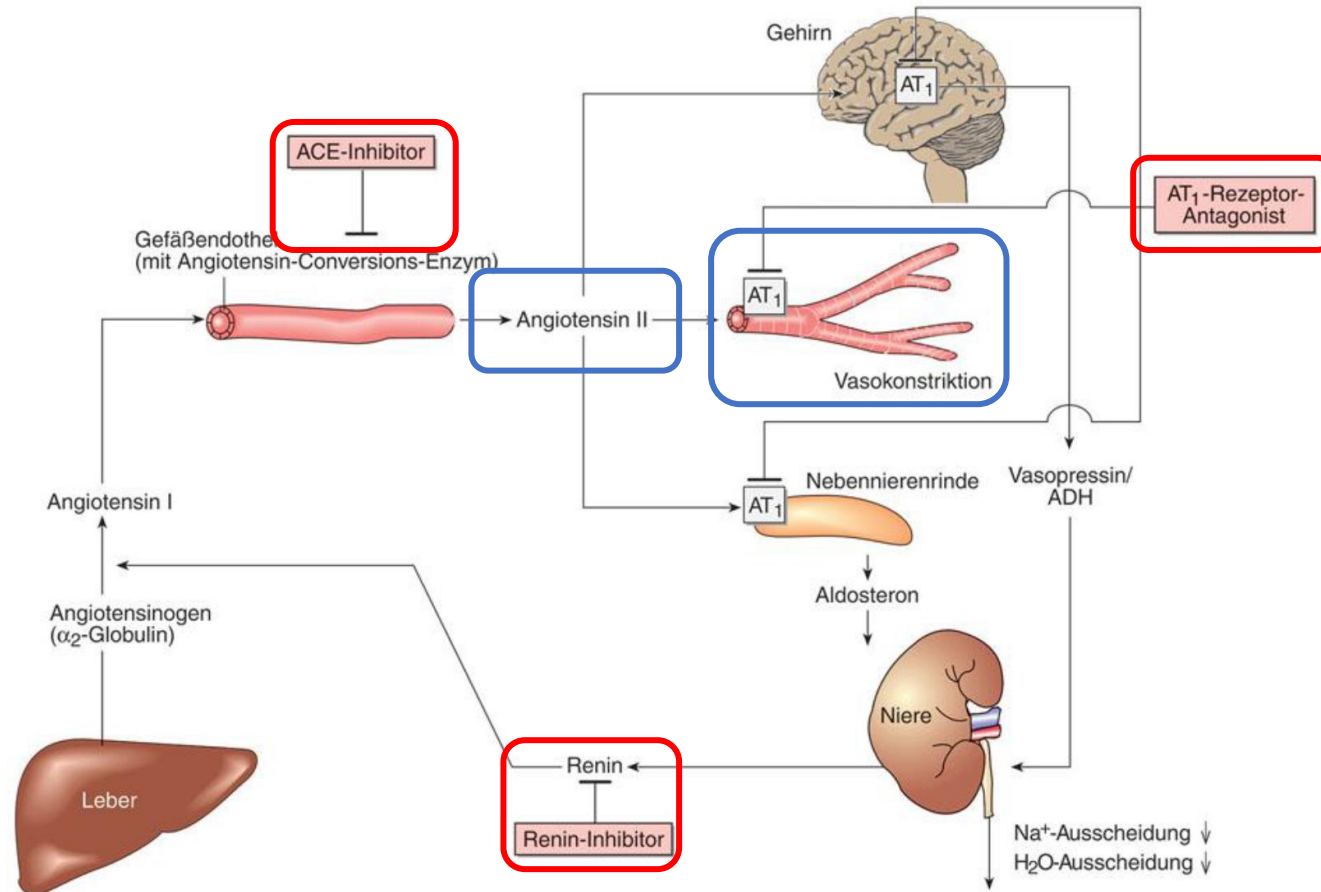


Abbildung aus
„Geisslinger/Menzel/Gudermann/Hinz
/Ruth; Mutschler Arzneimittelwirkungen; 11. Auflage;
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart“

2. Hypertonie und Antihypertensiva

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)



Angiotensin II:
stark Blutdruck-steigernde Substanz;
Inhibition:
-Senkung des peripheren Widerstands
-Aldosteron verringert freigesetzt
-schwache diuretische Wirkung

Abb. 18.2 Essenzielle Komponenten des humoralen Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten. Aus Angiotensinogen, einem in der Leber synthetisierten α_2 -Globulin, wird durch die Protease Renin das Dekapeptid Angiotensin I abgespalten. Dessen biologische Wirkung (z. B. Vasokonstriktion) ist 10- bis 100-mal geringer als die von Angiotensin II. Aus Angiotensin I wird durch das Angiotensin-Conversions-Enzym (ACE), das vor allem im Gefäßendothel lokalisiert ist, das aktive Oktapeptid Angiotensin II abgespalten. Angiotensin II hat viele Wirkungen, es ist ein potenter Vasokonstriktor und stimuliert die Aldosteron- und Vasopressin/ADH-Sekretion. Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten bestehen durch **Inhibitoren des Renins**, durch **ACE-Inhibitoren** und durch **Angiotensin-II-(AT₁-)Rezeptor-Blocker**.

2. Hypertonie und Antihypertensiva

Der Renin-Inhibitor Aliskiren

Ind: essenzielle Hypertonie entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva; jedoch **keine Kombination mit ACE-Hemmern oder AT₁-Antagonisten!**

Wm: Peptidomimetikum, das die Protease Renin hemmt

Pk: Bioverfügbarkeit von nur 3 % (z.T. aufgrund der Elimination durch gastrointestinales P-gp)

UAW: Diarrhö, Angioödem, Arthralgie

WW: Gleichzeitige Gabe von **P-gp-Induktoren oder – Inhibitoren** sollte vermieden werden (z.B. Ciclosporin)

KI: Angioödem, Schwangerschaft, Stillzeit

2. Hypertonie und Antihypertensiva

Angiotensin-Konversionsenzym (ACE)-Hemmer

S: Captopril, Enalapril, Lisinopril, Moexipril, Perindopril, Ramipril, ...

Ind: Hypertonie bei chronischer Herzinsuffizienz, kardiovaskuläre Prävention, z.T. diabetische Nephropathie

Wm: **Hemmung des Angiotensin-Konversionsenzym**s, das Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt → Abnahme der Bildung des sehr stark blutdrucksteigernden Angiotensin II → peripherer Widerstand sinkt; reduzierte Angiotensin II-Bildung → verringerte Freisetzung von Aldosteron → schwach diuretisch;

ACE-Hemmer verzögern Abbau der vasodilatierenden Kinine

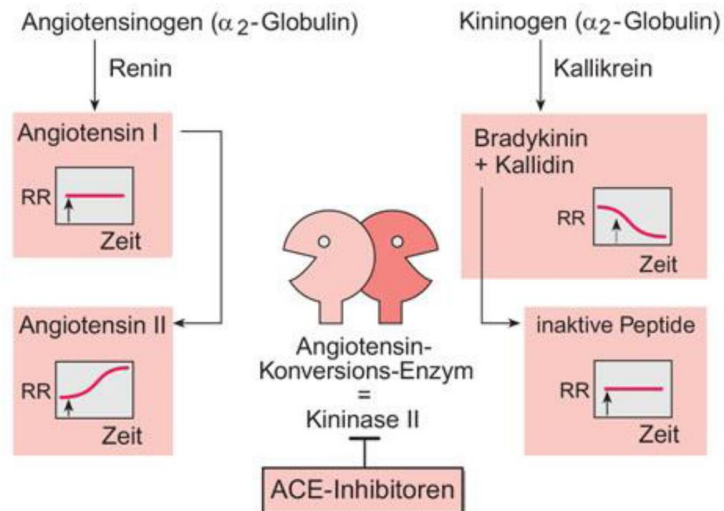


Abb. 18.5 Wirkmechanismen von ACE-Inhibitoren.

Das Angiotensin-Konversions-Enzym ist mit der Kininase II identisch. ACE-Inhibitoren vermindern damit nicht nur die Bildung des vasokonstriktorisches Angiotensins II, sie hemmen auch die Inaktivierung des Bradykinins (und anderer Kinine). Bradykinin wirkt selbst vasodilatatorisch und ist darüber hinaus ein potenter Stimulator der endothelialen Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) und Prostacyclin. Auch Substanz P kann vom Angiotensin-Conversions-Enzym gespalten werden; sie kann ebenfalls über NO- und Prostacyclinfreisetzung vasodilatatorisch wirken.

Aktories; Förstermann; Hofmann; Starke: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 12. A., © Elsevier GmbH 2017

2. Hypertonie und Antihypertensiva

Angiotensin-Konversionsenzym (ACE)-Hemmer

S: Captopril, Enalapril, Lisinopril, Moexipril, Perindopril, Ramipril, ...

Ind: Hypertonie bei chronischer Herzinsuffizienz, kardiovaskuläre Prävention, z.T. diabetische Nephropathie

Wm: **Hemmung des Angiotensin-Konversionsenzym**s, das Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt → Abnahme der Bildung des sehr stark blutdrucksteigernden Angiotensin II → peripherer Widerstand sinkt; reduzierte Angiotensin II-Bildung → verringerte Freisetzung von Aldosteron → schwach diuretisch;

ACE-Hemmer verzögern Abbau der vasodilatierenden Kinine

Pk: Prodrugs, meist hohe Wirkhalbwertszeit, renale Ausscheidung

UAW: Reizhusten (Bradykinin), Angioödem, Anstieg des Serumkaliums, allerg. Reaktionen, Blutdruckabfall, Bronchialkarzinom-Risiko leicht erhöht

WW: Hemmstoffe der Prostaglandinsynthese schwächen Wirkung ab, keine Kombi mit Kalium-sparenden Diuretika

KI: Angioödem, Schwangerschaft, Stillzeit

2. Hypertonie und Antihypertensiva

AT₁-Antagonisten (Sartane)

S: Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Telmisartan, Valsartan, Azilisartanmedoxomil

Ind: Hypertonie, Herzinsuffizienz (Valsartan, Losartan)

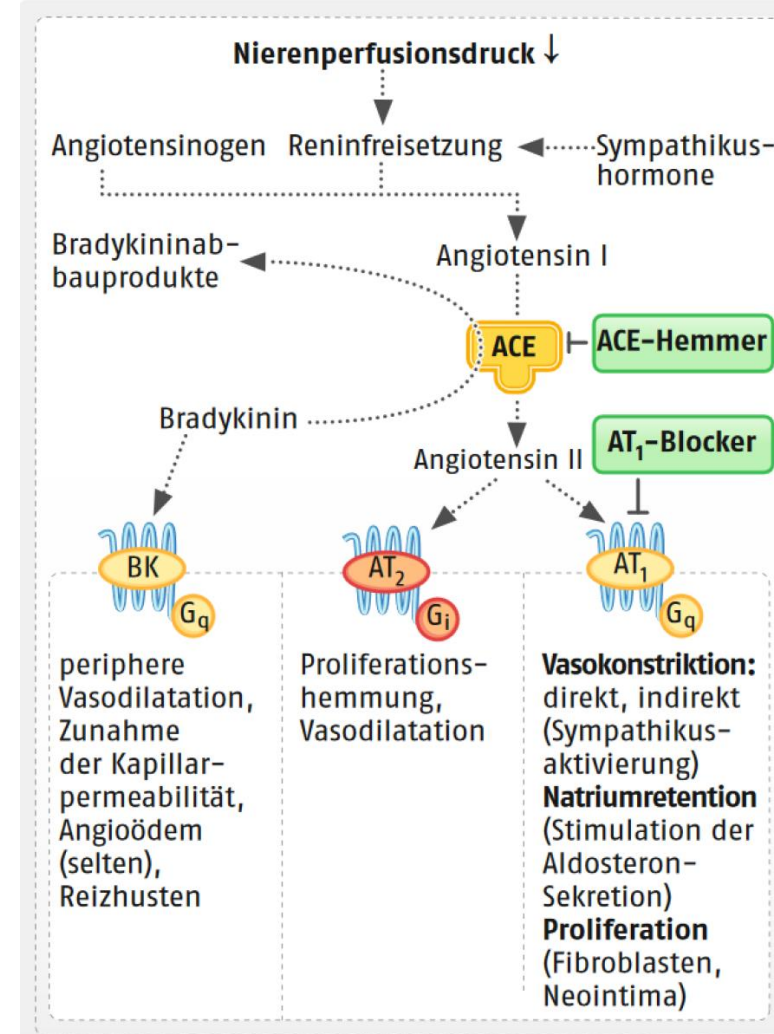
Wm: **Hemmung des Angiotensin II-Typ-1-Rezeptors**

Pk: z.T. Prodrugs, Losartan → CYP2C9, CYP3A4

UAW: Reizhusten und Angioödem **viel seltener** als bei ACE-Inhibitoren, **Anstieg der Kaliumspiegel**, Diarrhö

WW: wie ACE-Hemmer → Hemmstoffe der Prostaglandinsynthese schwächen Wirkung ab, **keine Kombi mit Kalium-sparenden Diuretika**

KI: schwere Leberinsuffizienz, Cholestase, Schwangerschaft



• Abb. 28.2 Angriffspunkte von ACE-Hemmern und AT₁-Antagonisten. BK Bradykininrezeptor

2. Hypertonie und Antihypertensiva

Calciumkanalblocker

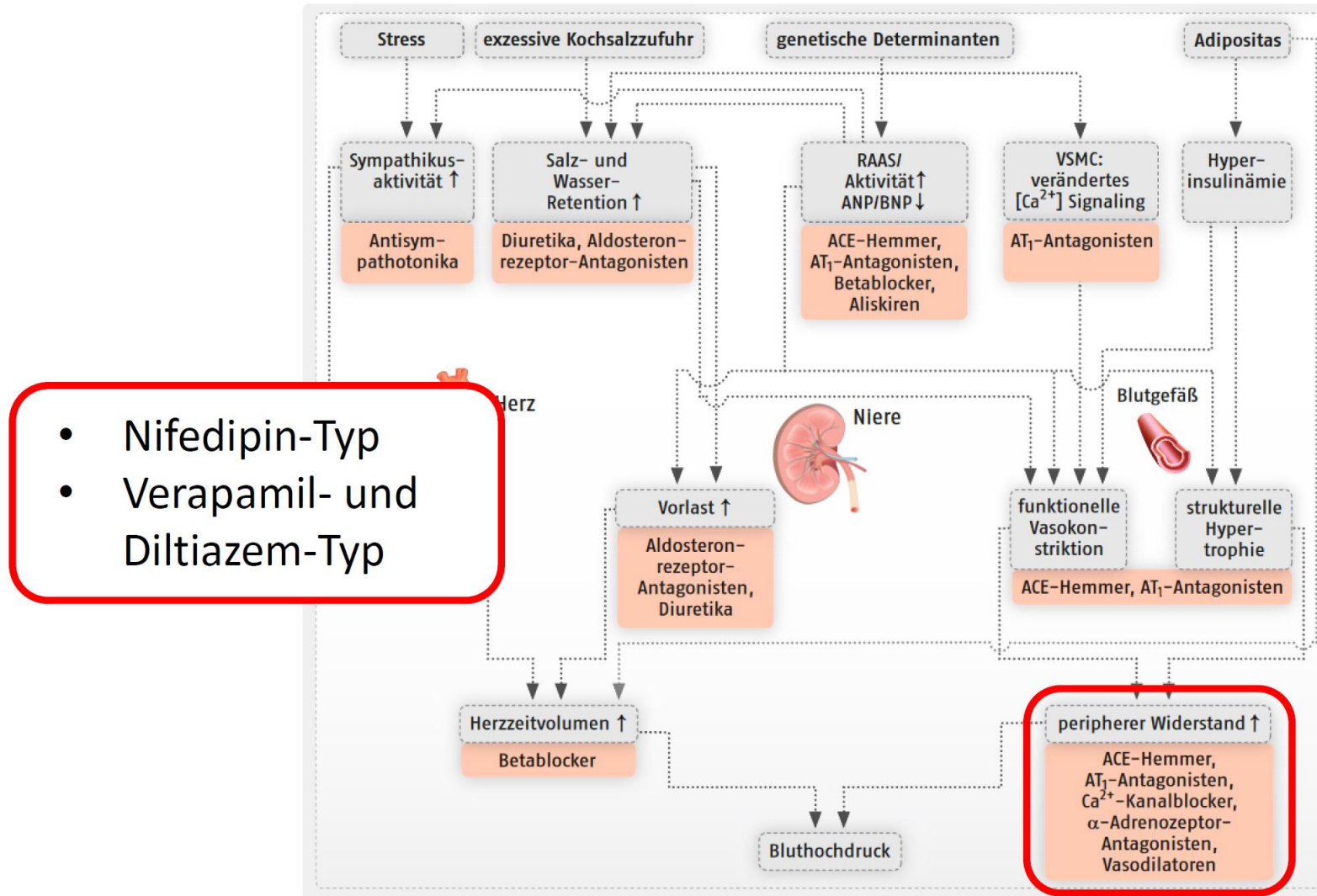
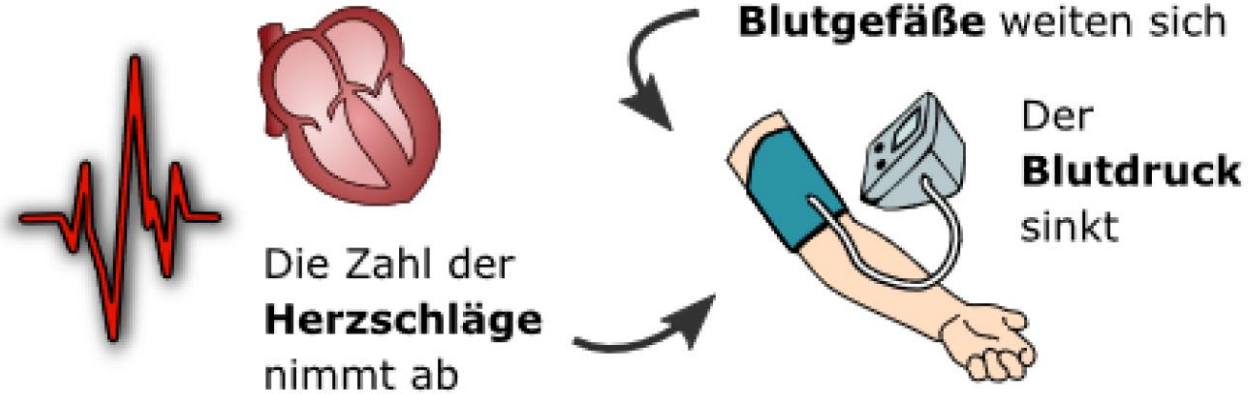


Abbildung aus
„Geisslinger/Menzel/Gudermann/Hinz
/Ruth; Mutschler Arzneimittelwirkungen; 11.
Auflage; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
Stuttgart“

2. Hypertonie und Antihypertensiva

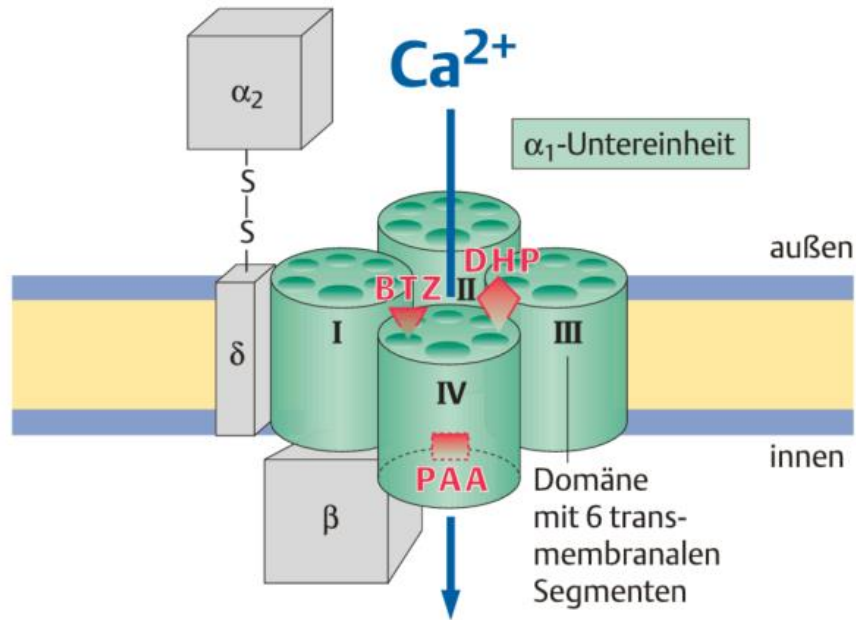
Calciumkanalblocker

Calciumantagonisten hemmen den Einstrom des **Signalmoleküls** Calcium in Muskelzellen.



2. Hypertonie und Antihypertensiva

Calciumkanalblocker



α 1-Untereinheit (grün): bildet die Ionenpore

α 2 , β , δ - Untereinheiten: modulieren deren Funktionen

Bindungsstellen der α 1-Untereinheit:

-DHP: Dihydropyridin-Bindungsstelle

-BTZ: Benzothiazepin (Diltiazem)-Bindungsstelle

-PAA: Phenylalkylamin (Verapamil)-Bindungsstelle

Bindungsstellen der α 2- δ -Untereinheit_

-Pregabalin, Gabapentin

- Alle Ca^{2+} -Kanalblocker binden an die α 1c-Untereinheit des L-Typ- Ca^{2+} -Kanals, jedoch abhängig vom Subtyp des Ca^{2+} -Kanalblockers an unterschiedlichen Bindungsstellen
- **Nifedipin wirkt v.a. vasodilatierend CAVE:** Substanzen vom Nifedipin-Typ können bei schnell freisetzenden Darreichungsformen einen übermäßigen Blutdruckabfall mit Reflextachykardie hervorrufen
- **Verapamil- und Diltiazem-Typ** setzen v.a. die **Kontraktilität und Frequenz des Herzens** sowie die **Geschwindigkeit der AV-Leitung herab**

2. Hypertonie und Antihypertensiva

Calciumkanalblocker: 1,4-Dihydropyridine

S: **Nifedipin, Amlodipin**, Felodipin, Nitrendipin, Nisoldipin, Clevidin, Nimodipin (lipophil → gelangt ins ZNS → Prophylaxe und Therapie ischämiebedingter neurologischer Ausfallserscheinungen)

Ind: Hypertonie, chronisch stabile Angina pectoris, Prinzmetall-Angina

Wm: **Blockade des L-Typ-Ca²⁺-Kanals** → Dilatieren v.a. großer Arterien, Widerstandsgefäße und Koronararterien → senken somit v.a. die Nachlast

PK: First-Pass-Effekt, renale Elimination, Amlodipin hat längste HWZ → keine Reflextachykardie

UAW: Ödembildungen im Knöchelbereich, **reflektorische Herzfrequenzsteigerung**, Kopfschmerzen, Schwindel, allergische Reaktionen, Übelkeit, ...

WW: gleichzeitige Gabe von Antihypertonika wie PDE-Inhibitoren verstärkt antihypertensiven Effekt

KI: Hypotonie, Schock, instabile oder schwere Herzinsuffizienz, instabile **Angina pectoris, nach akutem MI (innerhalb der ersten 4 Wochen)**

2. Hypertonie und Antihypertensiva

Calciumkanalblocker: Verapamil und Diltiazem

Ind: Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Vorhofflimmern

W: beeinflusst inhibitorisch den AV- und den Sinus-Knoten und verzögert AV-Überleitung (**antiarrhythmisch**)

PK: Hoher First-Pass-Effekt → Bioverfügbarkeit bei ca. 30%

UAW: Bradykardie, Verschlimmerung einer Herzinsuffizienz, übermäßiger Blutdruckabfall, orthostatische Dysregulation

WW: gleichzeitige Gabe mit anderen Antiarrhythmika → Gefahr einer Überleitungsstörung oder Bradykardie; Betablocker verstärken kardiodepressive Wirkung; hemmt selbst CYP3A4 → Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe mit Statinen

KI: AV-Block, Herzinsuffizienz

2. Hypertonie und Antihypertensiva

Diuretika

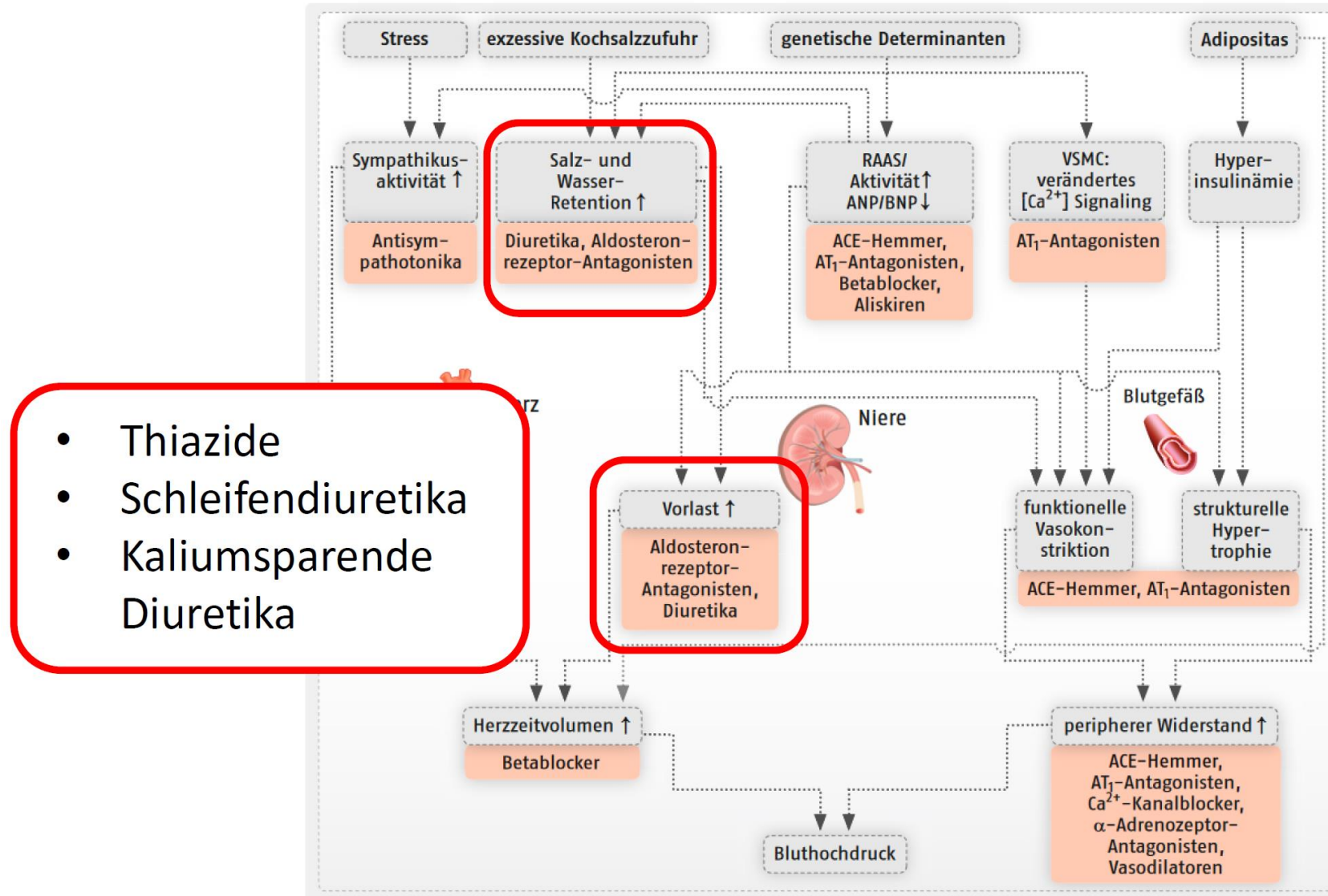


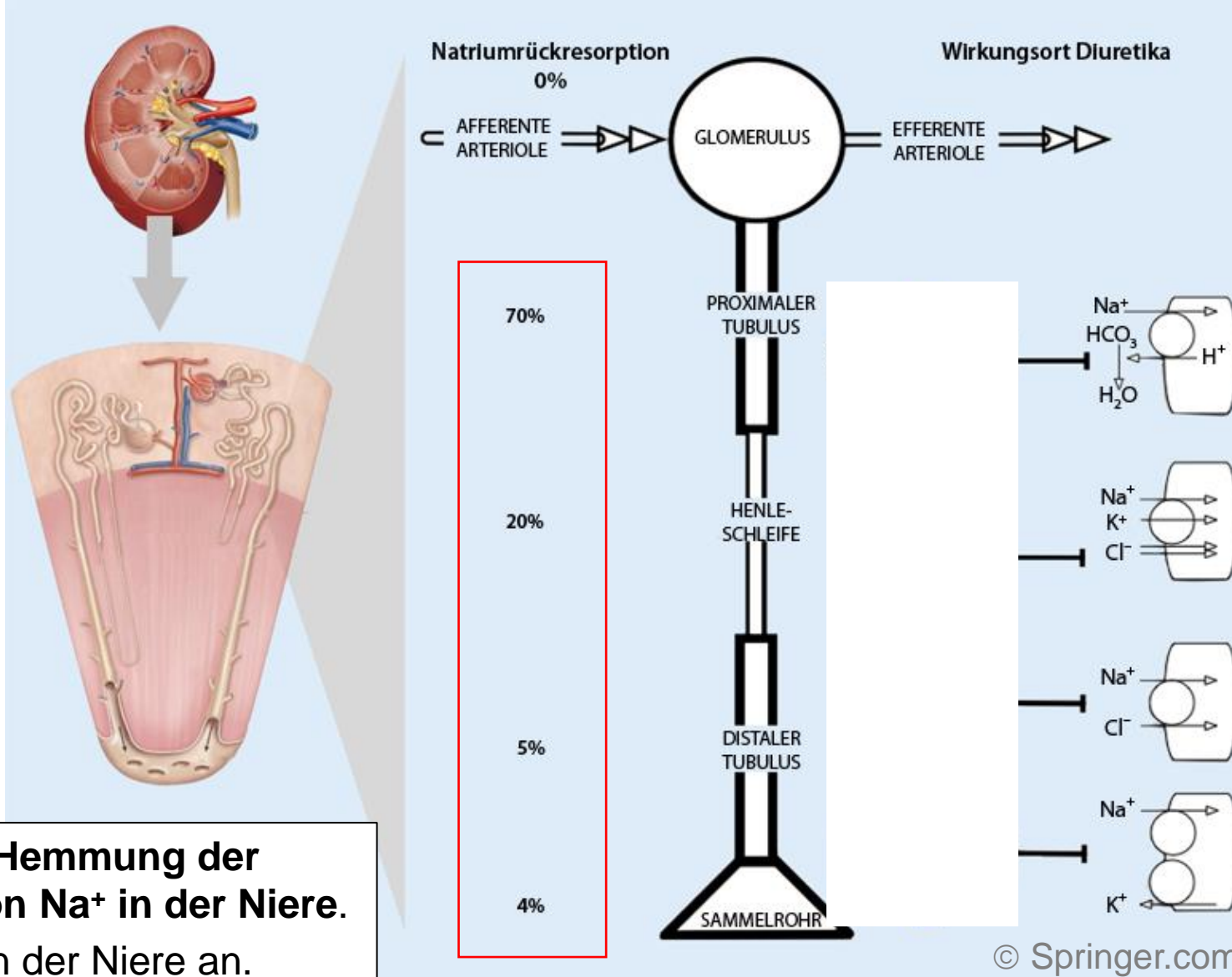
Abbildung aus
„Geisslinger/Menzel/Gudermann/Hinz
/Ruth; Mutschler Arzneimittelwirkungen; 11.
Auflage; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
Stuttgart“

2. Hypertonie und Antihypertensiva

Natrium-Rückresorption und Wirkungsort von Diuretika

Harnproduktion:

- in 1 Mio Nephronen in Niere;
- jedes Nephron aus Nierenkörperchen und Tubulusapparat aufgebaut



Na-Rückresorption an unterschiedlichen Teilen des Nephrons:

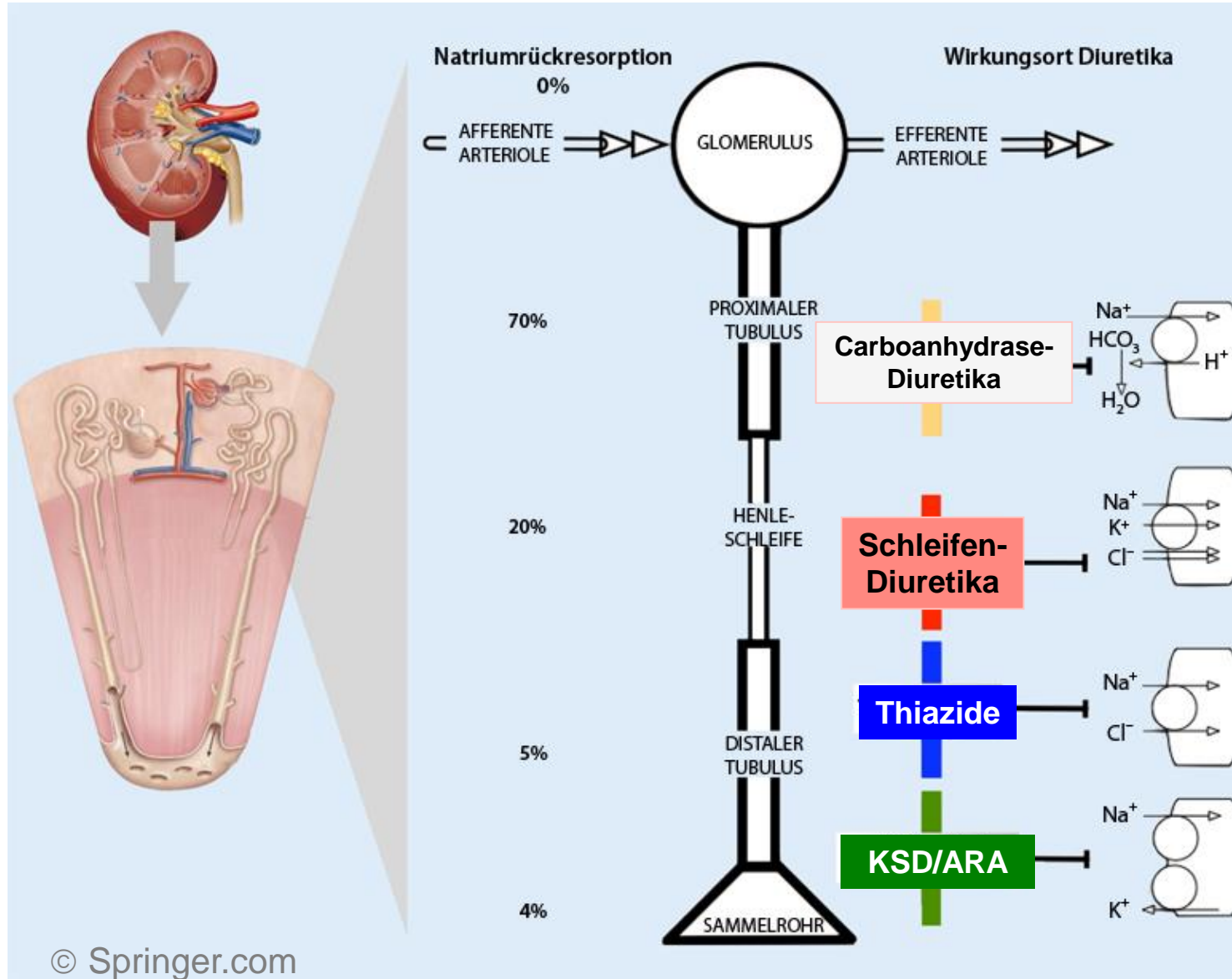
- 70% im PT
- 20% in HS
- 5% im distalen Tubulus
- 4% im Sammelrohr

Prinzip Diuretika: Hemmung der Rückresorption von Na^+ in der Niere.

-Diuretika greifen an der Niere an.

2. Hypertonie und Antihypertensiva

Sequentielle Nephron Blockade



Je nach Wirkungsort und Mechanismus unterscheidet man folgende Wirkstoffgruppen:

-70% im PT: CD: Epilepsie, Glaukom, keine Blutdruckregulation

-20% in HS: SD: schnell, intensiv

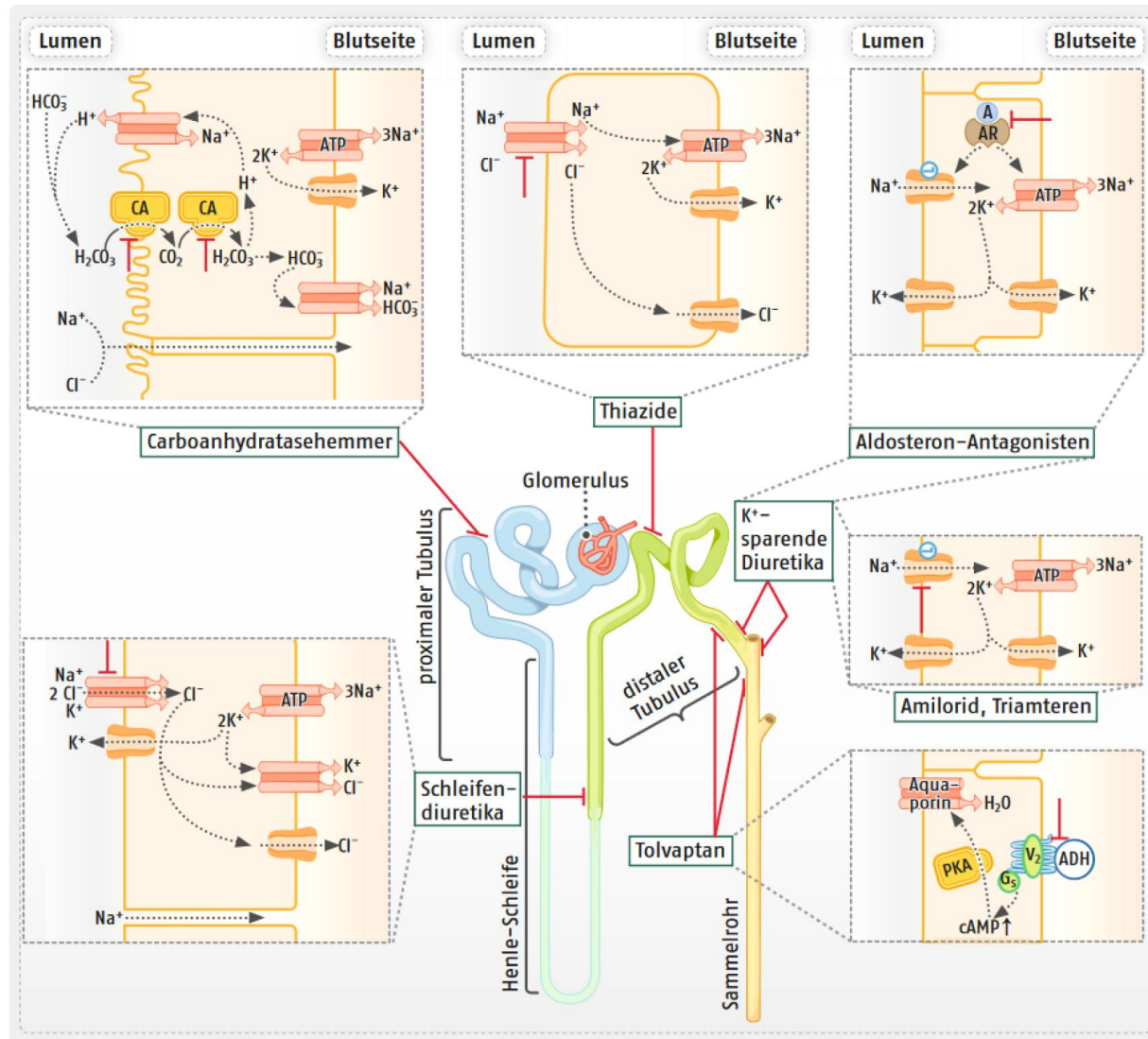
-5% im frühen distalen Tubulus: T; vermindern die Filtration des Primärurins

4% im Sammelrohr: KSD: hemmen Salzurücktransport; forcieren Kaliumausscheidung nicht Untergruppe sind ARA: im späten DT und im SR

KSA: Kaliumsparende Diuretika; ARA: Aldosteron-Antagonisten

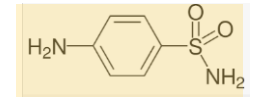
2. Hypertonie und Antihypertensiva

Diuretika: Angriffsorte und Wirkungsmechanismen



• Abb. 55.1 Angriffsorte und Wirkungsmechanismen von Diuretika

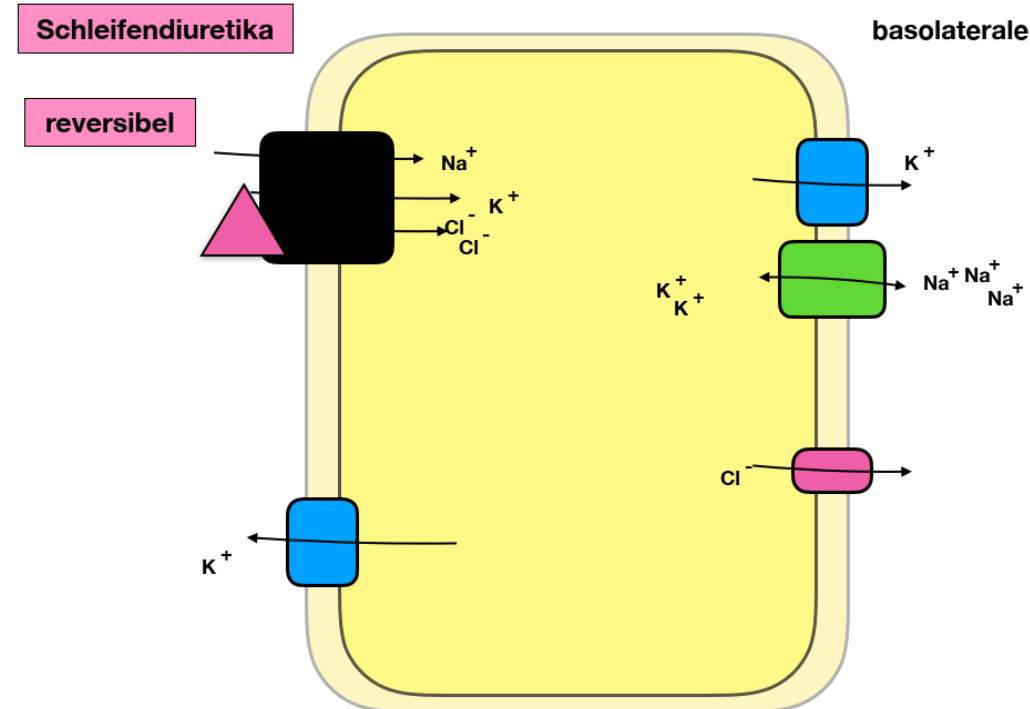
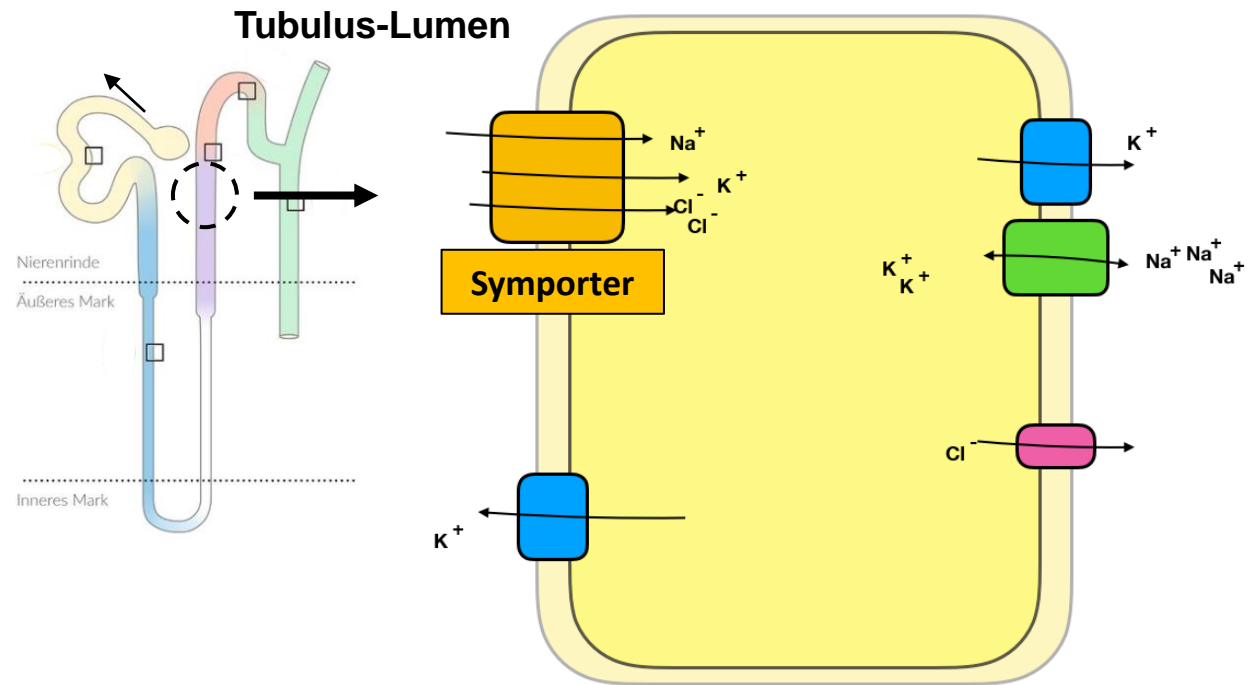
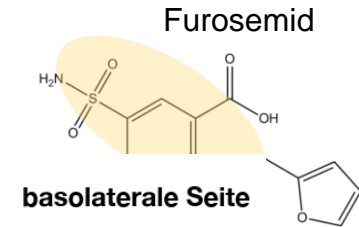
Schleifendiuretika (Sulfonamidderivate)



Mechanismus: Reversible Hemmung eines $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ Cotransporters im dicken aufsteigenden Ast der Henle Schleife (Name!)

Hemmen außerdem den glomerulären Feedback-loop in der Macula densa (daher sinkt die **GFR trotz Anwendung von Schleifendiuretika** nicht ab!), luminäre Potenziendiff. verändert; Ca^{2+} , Mg^{2+} verbleiben im Primärharn

Hauptvertreter: Furosemid, Torasemid



Na^+ , K^+ , Cl^- kann nicht rückresorbiert werden, verbleiben im Lumen: Wasserausscheidung \uparrow , K^+ , Mg^{2+} und Ca^{2+} \uparrow

Schleifendiuretika (Sulfonamidderivate)

Anwendung:

Arterielle Hypertonie und bei Herzinsuffizienz (Dauertherapie)
Kardiale, renale und hepatische Ödeme
Forcierte Diurese
Akutes Nierenversagen (nur unter intensivmedizinischer Beobachtung!), Furosemid

Kontraindikationen:

Überempfindlichkeit auf Sulfonamidderivate
Hypovolämie
Elektrolytstörungen/Hypokaliämie
Dehydratation

Stillzeit

UAWs:

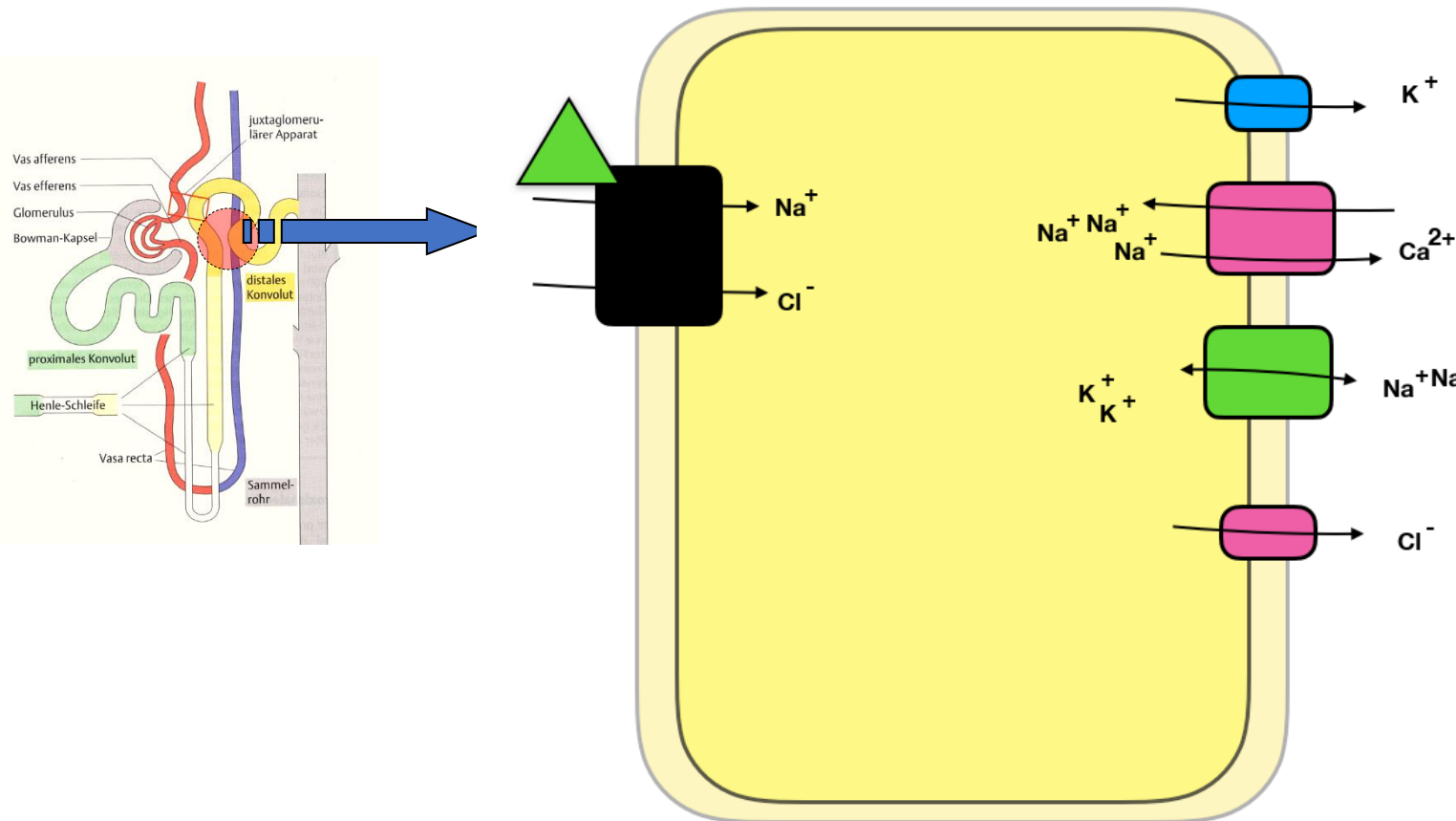
v.a. Hypokaliämie oder Elektrolytstörung von Ca/Mg (nicht da) (Überwachung der Blutwerte nötig) (Kaliumsparende DR zusätzlich)
Hyperurikämie, Gichtanfall
Hyperglykämie
Hypovolämie mit Blutdruckabfall, Thrombose (Hämokonzentration)
Ototoxizität (Hörschäden)

Interaktionen:

NSARs reduzieren die Wirkung
Glykosid-Antibiotika (verstärken die Ototoxizität-Schäden am Innenohr)
Digitalisglykoside (deren Wirkung wird verstärkt)
Hemmung der Lithium clearance

Thiazide – Sulfonamid-Derivate

Wirkmechanismus: Hemmung (reversibel) eines Na^+Cl^- -Cotransporters im fröhdistalen Tubulus



Wirkung:

- > Plasmavolumens ↓
- > Nach 1-2w: peripheren Gefäßwiderstandes ↓
- > K^+ - Ausscheidung ↑
- > Ca^{2+} - Ausscheidung ↓

**Therapieerfolg erst nach 4-6
Wochen abschätzbar!**

Erhöhte Ausscheidung von NaCl (also verminderte Resorption)

Thiazide – Sulfonamid-Derivate

Substanzen: Hydrochlorothiazid, Xipamid, Chlortalidon (Thiazidanalogen)

Indikationen: -Ödeme (kardial, renal, hepatisch);
-essentielle Hypertonie
-chronische Herzinsuffizienz
-für positive Ca^{2+} -Bilanz bei Osteoporose

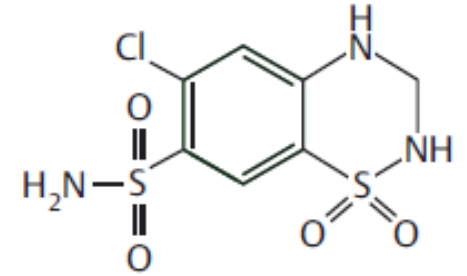
UAW: - Hypokaliämie (bis zu 50% der Patienten, ca. 7% unter 3 mM) cave: Herzrhythmusstörungen

- Magnesiumverlust
- Hypovolämie mit Blutdruckabfall, Thrombose (Hämokonzentration)
- Hyperurikämie, Gichtanfall
- Hyperglykämie
- Allergie

Schleifendiuretika zusätzlich:

-Calciumverlust, Ototoxizität

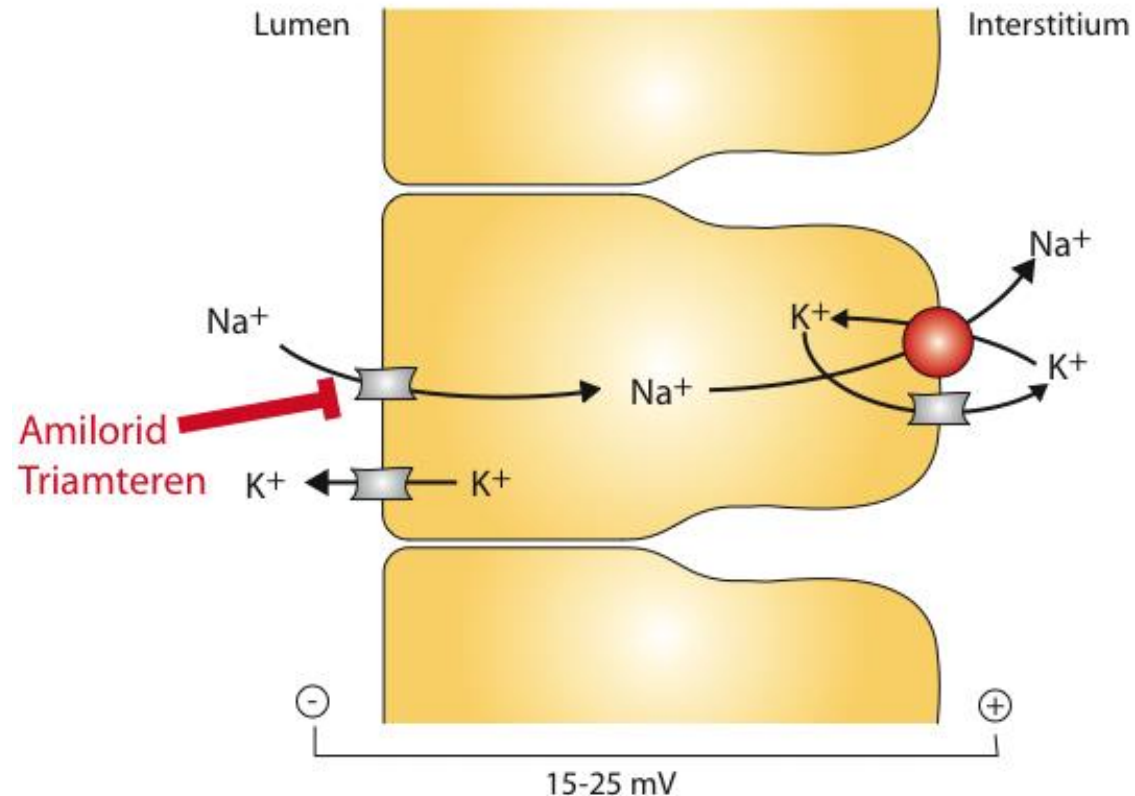
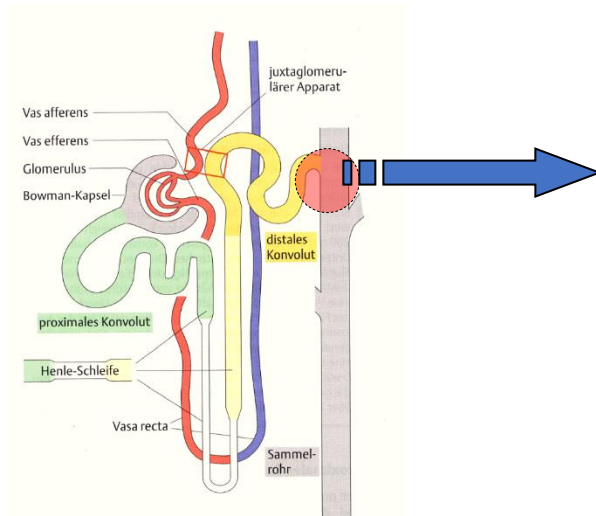
Hydrochlorothiazid



Kaliumsparende Diuretika

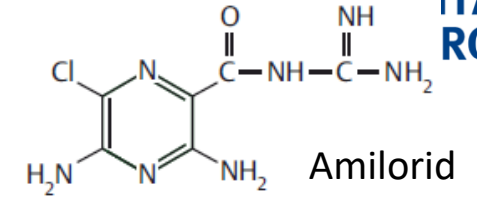
Mechanismus: Hemmung eines Na^+ -Kanals im extremen distalen Tubulus

Substanzbeispiele: Amilorid, Triamteren



Hyperpolarisation der Membran auf der luminalen Seite, lumen negatives Potentialdiff \rightarrow K-Einstrom ins Lumen verringert

Kaliumsparende Diuretika



Substanzen: Amilorid, Triamteren

Wirkmechanismus:

Blockieren den epithelialen Na-Kanal (ENaC) im Sammelrohr

Wirkung:

Na⁺-Ausscheidung von ca. 4% des filtrierten Na⁺

weniger Na⁺ resorbiert, Lumen weniger elektronegativ

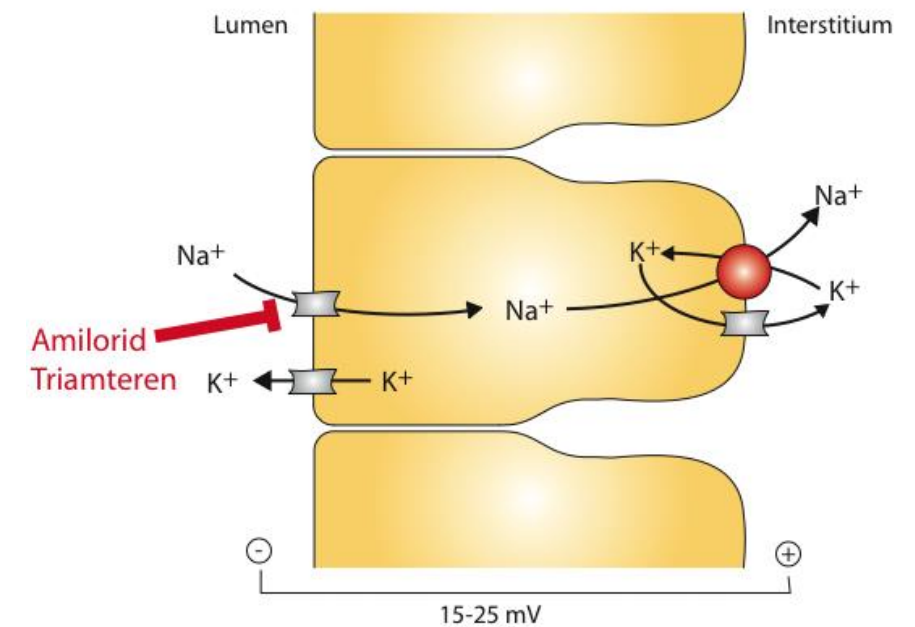
→ treibende Kraft für K⁺-Sekretion verringert

→ → „Kalium-sparender Effekt“

Indikation:

Kombination mit anderen Diuretika zur Verhinderung der Hypokaliämie

UAW: Hyperkaliämie, bradykarde Herzrhythmusstörungen



Aldosteronrezeptor-Antagonisten

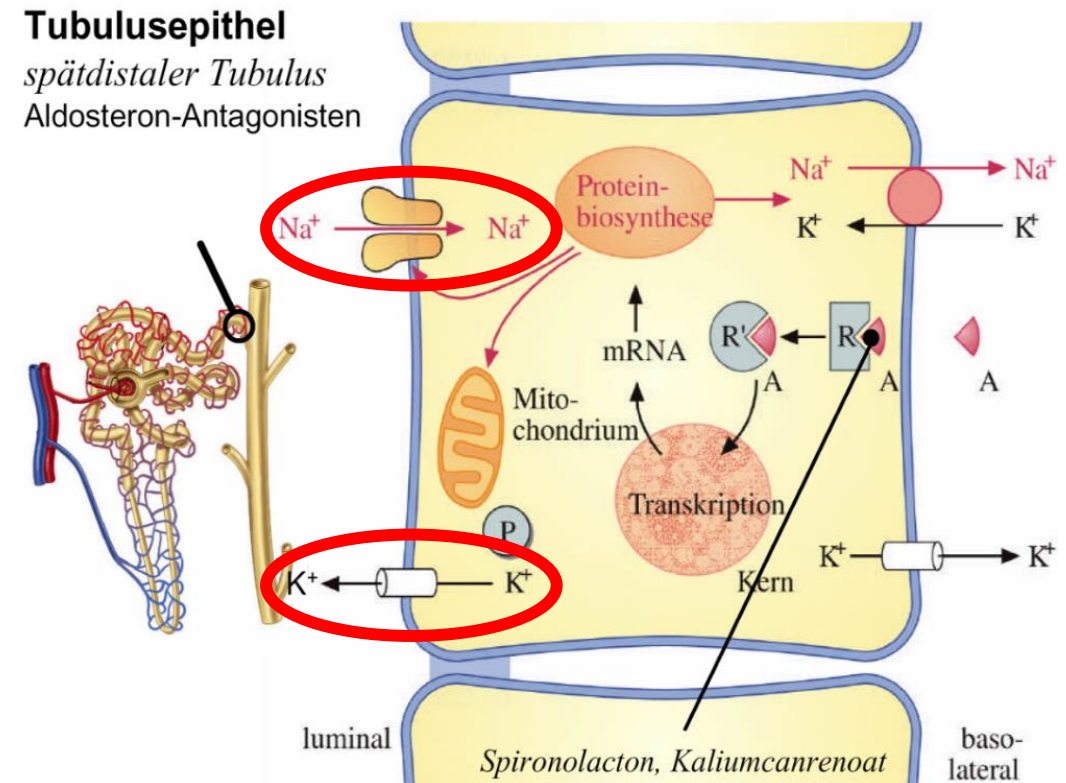
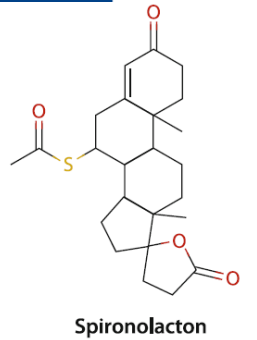
Leitsubstanz: Spironolacton, Eplerenon (hohe Spezifität), Finerenon (nicht-steroidal)

Wirkmechanismus:

Kompetitive Hemmung der Bindung von Aldosteron an dessen zytoplasmatischen Rezeptor

Wirkung:

- Veränderung der **Genexpression**, daher verzögerter Wirkungseintritt
- **Reduktion von Na-Kanals in der Zellmembran und Reduktion der Na⁺-K⁺-ATPase-Expression**
- Reduktion lumennegativen Potentials und wegfallende Triebkraft für K⁺ Sekretion
- antifibrotische Effekte in Herz und Nieren

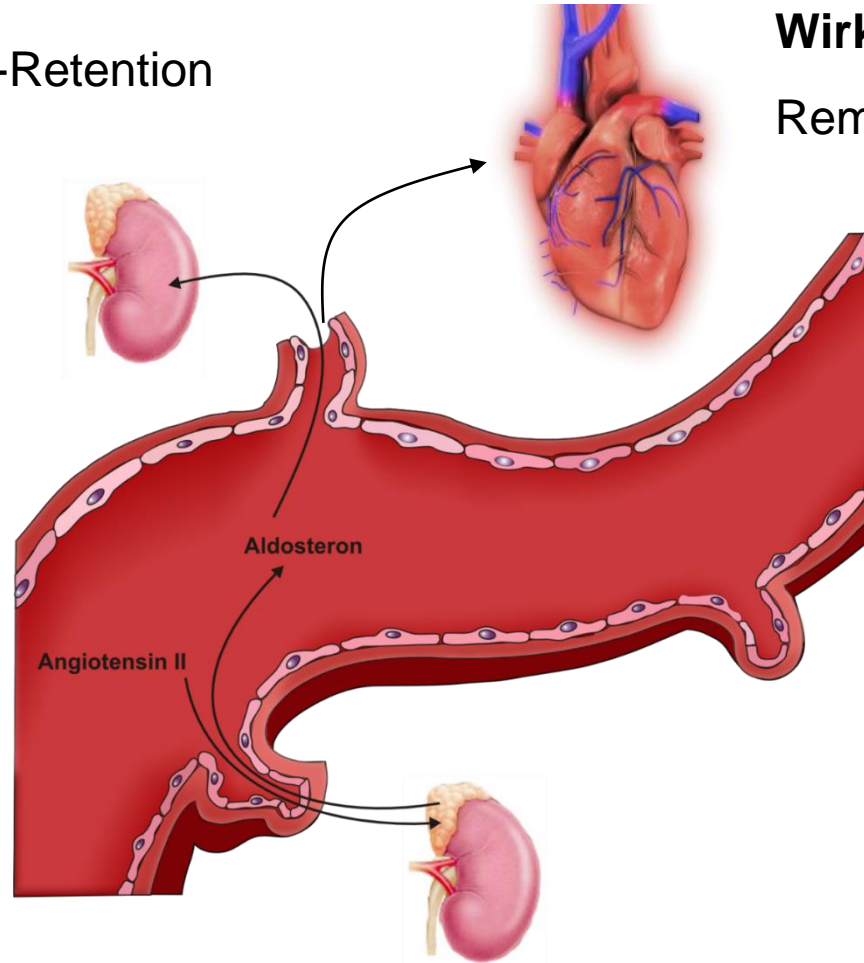


Aldosteronrezeptor-Antagonisten

Na⁺ und H₂O-Retention

Wirkt auch am Herz!

Remodelling von Herz und Gefäßen



Indikationen:

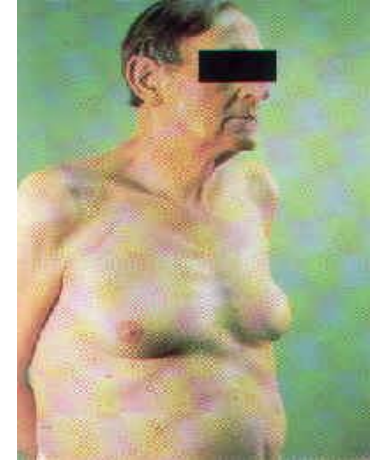
- **Zusatz**therapeutikum bei chron. Herzinsuffizienz an NYHA III (25% Reduktion der Mortalität), als Monotherapie für die Hypertonie Behandlung nicht geeignet
- Leberzirrhose/portale Hypertension mit Aszites (Aldo ↑): Bei der Ausschwemmung von Ödemen im Rahmen einer Leberzirrhose wirken die Aldosteronantagonisten dem krankheitsbedingten Hyperaldosteronismus entgegen. Durch den Leberfunktionsverlust wird Aldosteron bei der Leberzirrhose nur ungenügend eliminiert
- Ödeme bei nephrotischem Syndrom (Aldo ↑)
- Arterielle Hypertonie (Hyperaldosteronismus)

Kontra-Indikationen:

- Hyperkaliämie
- Schwere Nierenfunktionsstörung (GFR unter 30ml/min)
- Schwangerschaft/Stillzeit

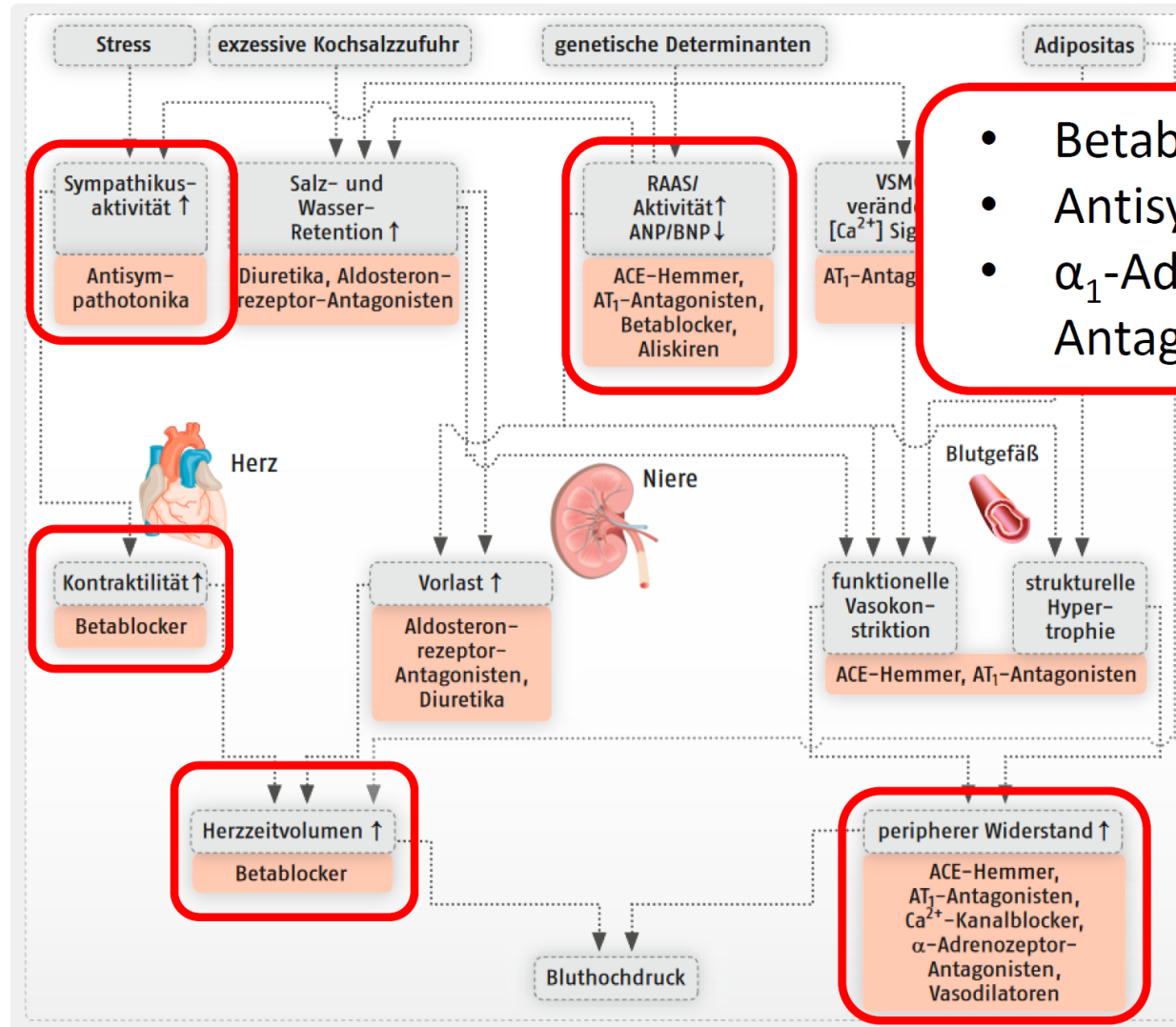
Unerwünschte Wirkungen:

- **Hyperkaliämie** (vor allem in Kombi mit ACE Hemmern)
- **Spironolacton** (geringe Spezifität für Aldosteron-Rezeptor): Blockade des Androgenrezeptors endocrine UWA:
 - Männer: Gynäkomastie, Potenzstörungen, hohe Stimme
 - Frauen: Amenorrhö, Regelblutungsstörung
- **Eplerenon** hat praktisch keine Affinität zu Rezeptoren der Geschlechtshormone (hat den Vorteil der fehlenden Gynäkomastie), keine UAW
- Allergische Rkt
- Übelkeit, Erbrechen
- ulzerogene Wirkung



2. Hypertonie und Antihypertensiva

Antihypertonika mit Wirkung am Sympathikus



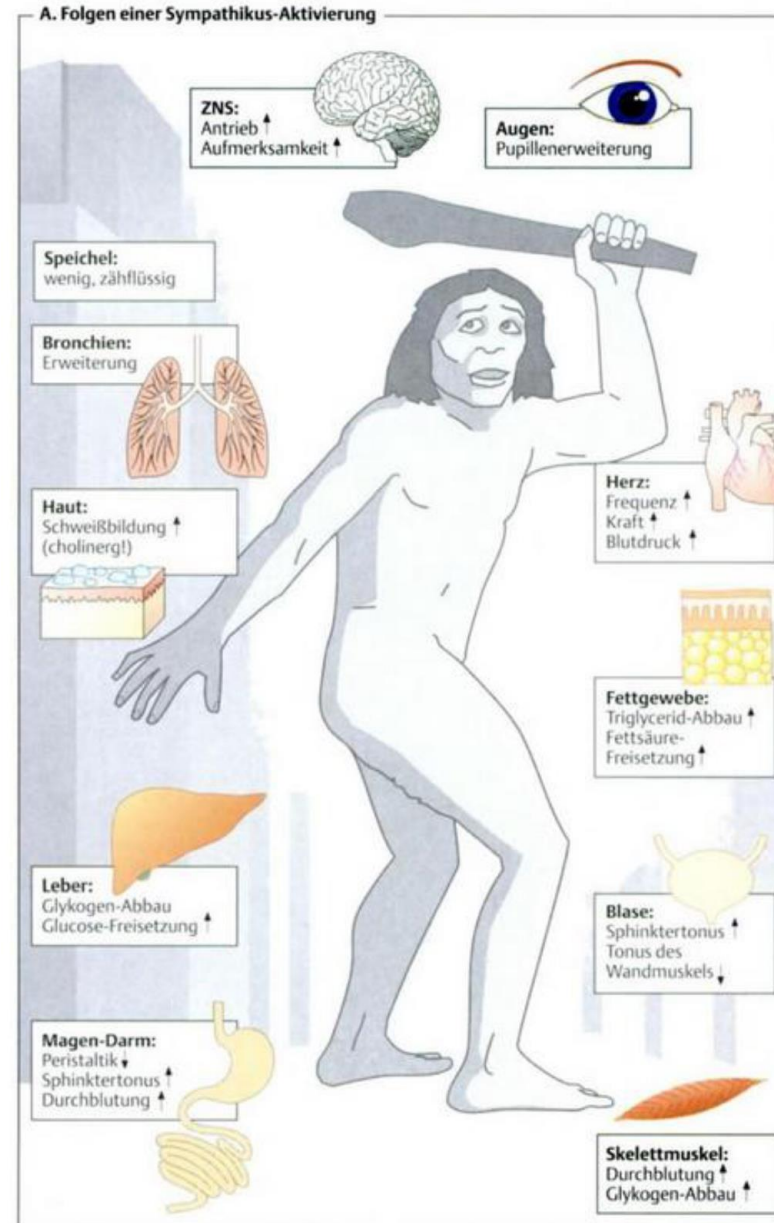
- Betablocker
- Antisymphotonika
- α₁-Adrenozeptor-Antagonisten

Abbildung aus
„Geisslinger/Menzel/Gudermann/Hinz
/Ruth; Mutschler
Arzneimittelwirkungen; 11. Auflage;
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
Stuttgart“

2. Hypertonie und Antihypertensiva

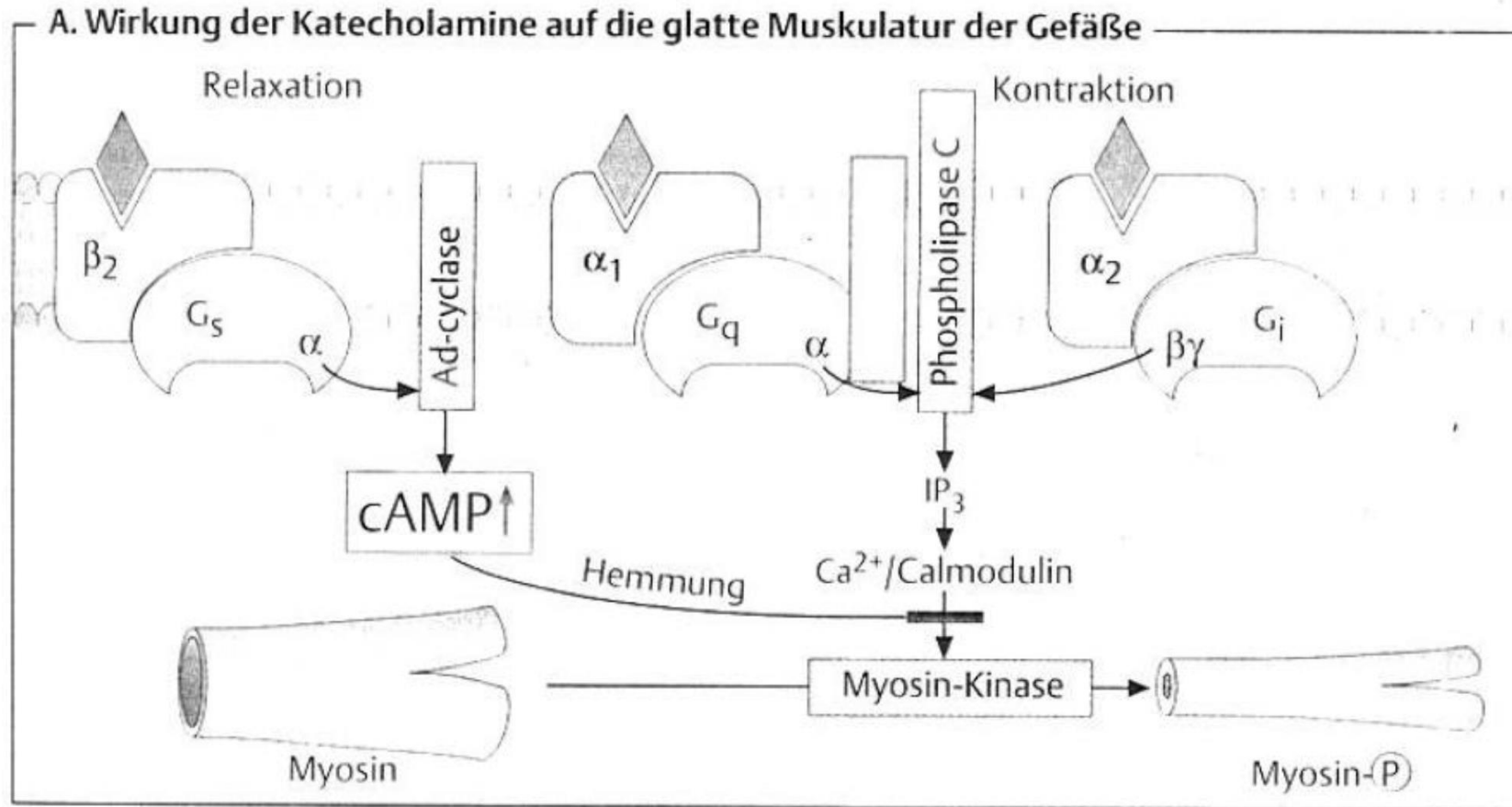
Aktivierung des Sympathikus

- Maßnahme des Körpers, rasch einen Zustand höchster Leistungsfähigkeit herzustellen
- „Fight-or-Flight“-Reaktion
- Starke Skelettmuskeltätigkeit
- Zunahme der Frequenz und der Kontraktionskraft des Herzens und des Blutdrucks → mehr Blut wird durch den Kreislauf gepumpt



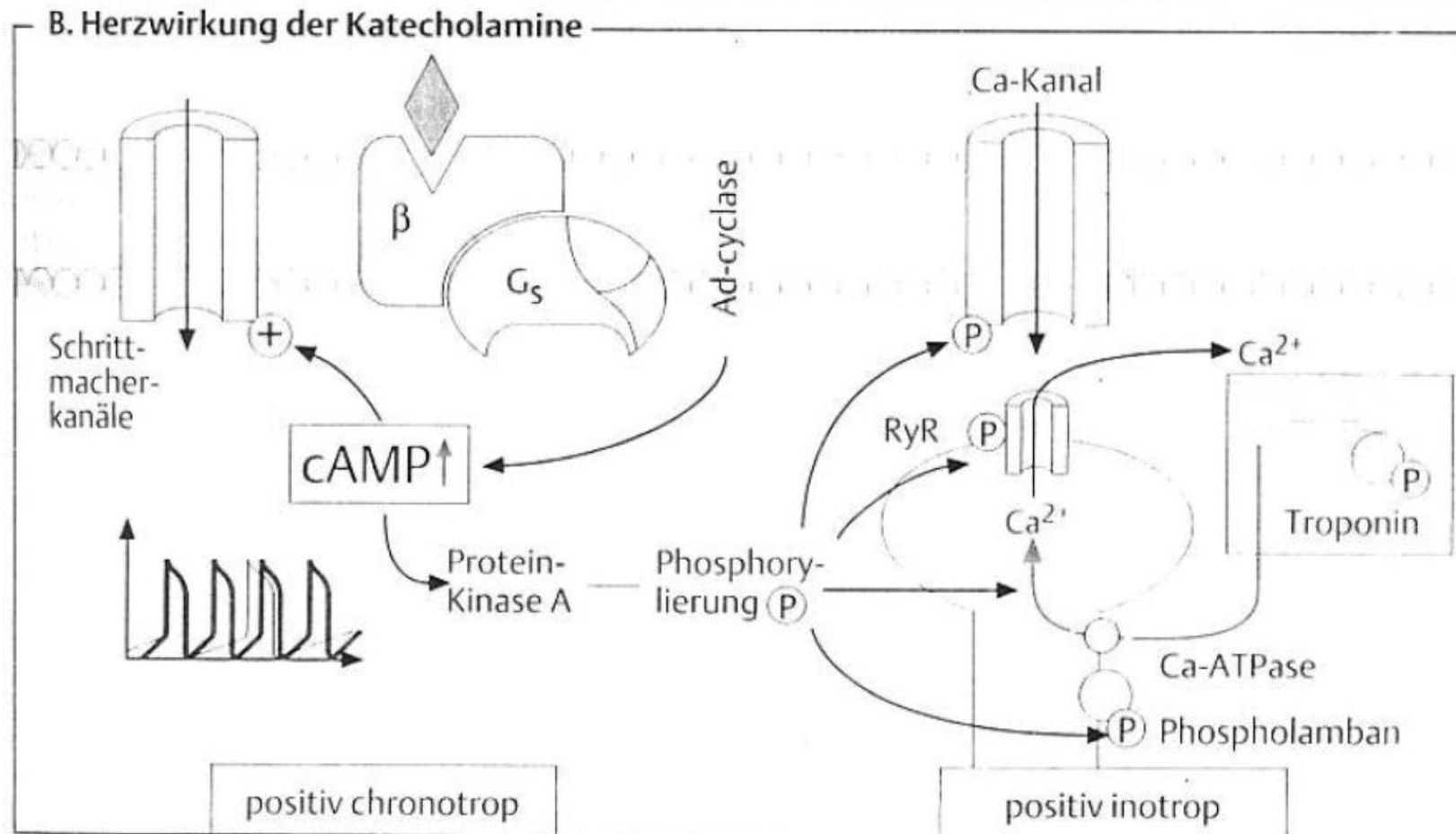
2. Hypertonie und Antihypertensiva

Wirkungen durch Aktivierung von α - und β -adrenergen Rezeptoren auf die glatte Gefäßmuskulatur



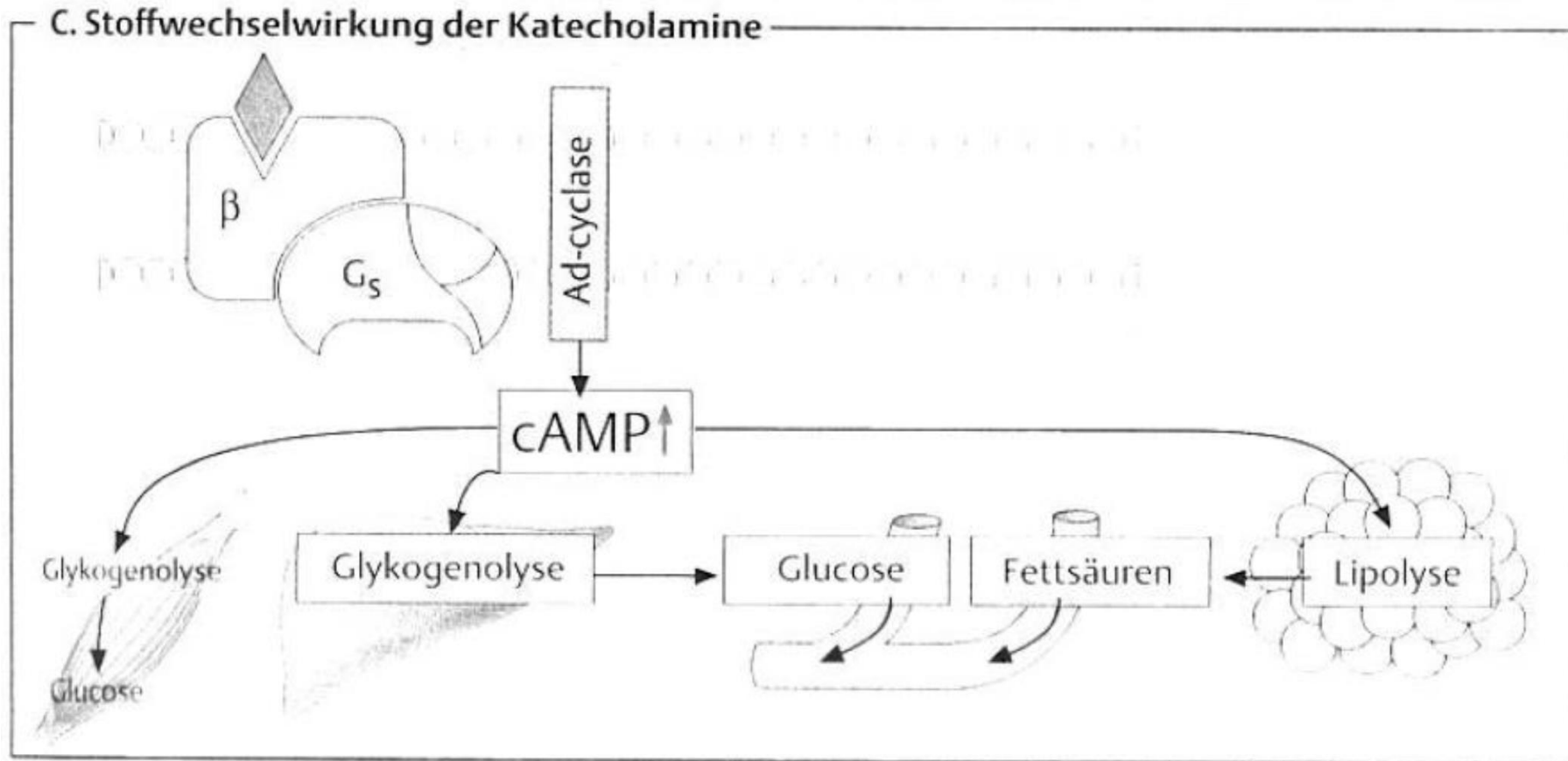
2. Hypertonie und Antihypertensiva

Wirkungen durch Aktivierung von β -adrenergen Rezeptoren auf das Herz



2. Hypertonie und Antihypertensiva

Wirkungen durch Aktivierung von β -adrenergen Rezeptoren auf den Stoffwechsel

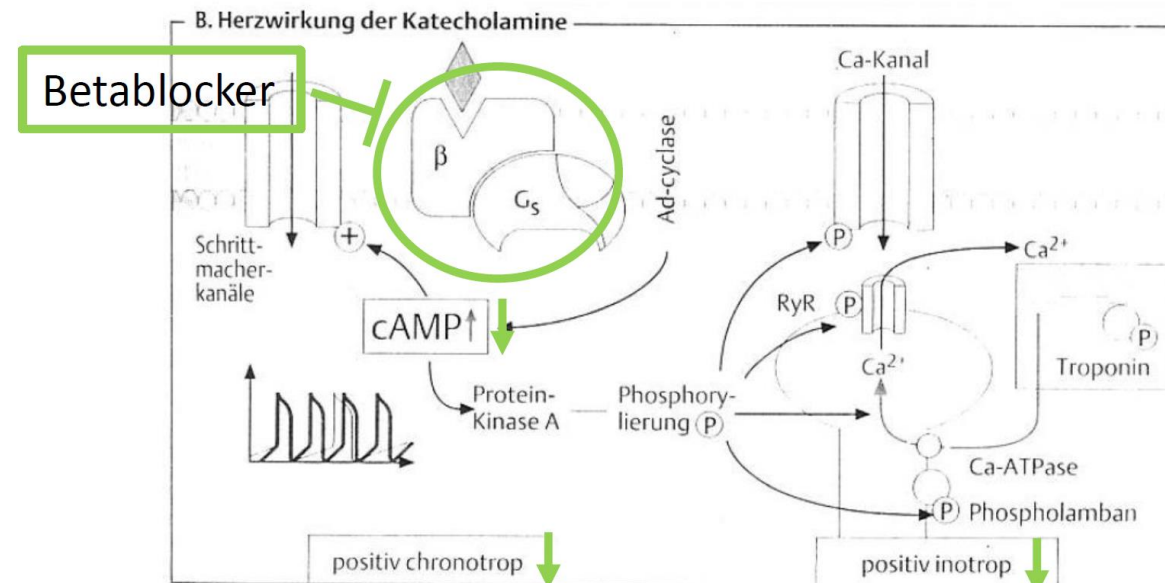


2. Hypertonie und Antihypertensiva

Betablocker

44

- Kompetitive Antagonisten an den β -adrenergen Rezeptoren
- durch Blockade von β_1 -adrenergen Rezeptoren → positiv inotrope und chronotrope Wirkung der Catecholamine am Herzen wird aufgehoben
- durch Blockade von β_2 -adrenergen Rezeptoren → erschlaffende Wirkung der Catecholamine an der glatten Muskulatur wird aufgehoben
- unterdrücken die Stoffwechseleffekte der Catecholamine (Glykogenolyse, Lipolyse) und hemmen Reninausschüttung in der Niere



Einteilung der Betablocker

Nichtselektive Betablocker

S: Propranolol, Carvedilol, Sotalol (Antiarrhythmikum), (Timolol, Levobunolol → Augenheilkunde zur Glaukom-Therapie),

Ind: Tremor, primäres Angstsyndrom, Migräneprophylaxe

β_1 -selektive Adrenozeptor-Antagonisten (relative Selektivität)

S: Atenolol, Betaxolol, Bisoprolol, Metoprolol, Nebivolol, Acebutolol, Esmolol
v.a. bei Patienten mit Diabetes den nicht-selektiven Betablockern vorzuziehen, da sie den Kohlenhydratstoffwechsel weniger stark beeinflussen

β_1 -Blocker mit vasodilatierender Komponente

S: Carvedilol → Vasodilatation durch gleichzeitige α_1 -Blockade
Nebivolol → Gefäßerschaffung durch NO
Celiprolol → vasodilatierend infolge einer partiellen agonistischen Aktivität an β_2 -Rezeptoren

2. Hypertonie und Antihypertensiva

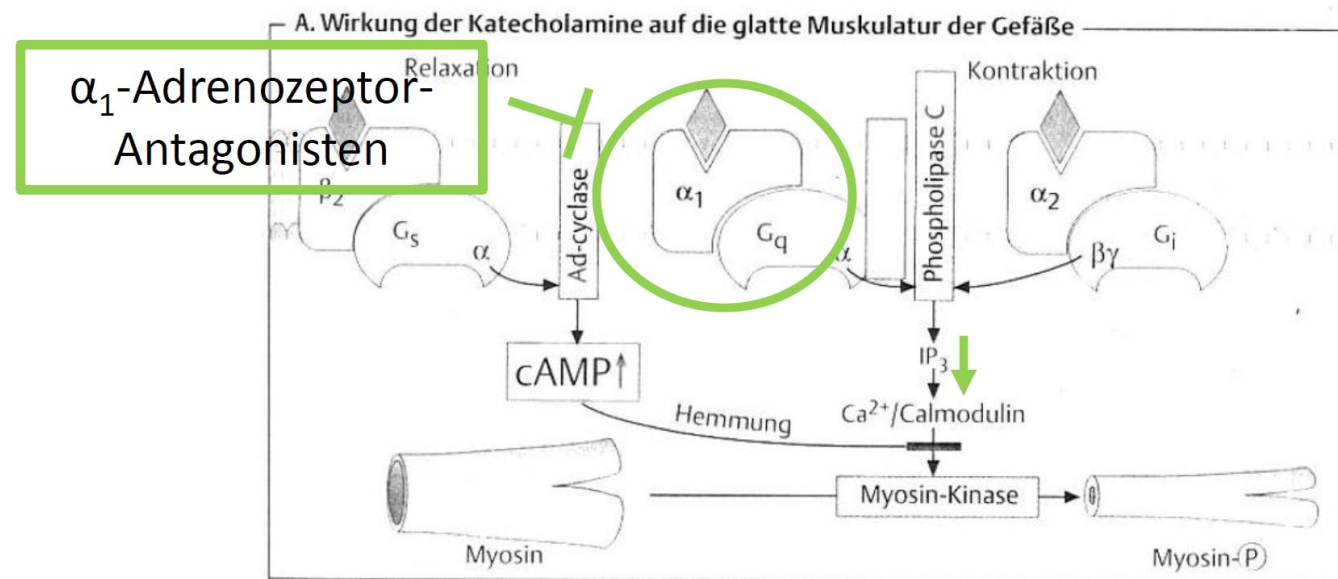
α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten

S: Doxazosin, Terazosin, Urapidil, (Tamsulosin → v.a. bei benigner Prostatahyperplasie)

W: vasodilatierend; ihr Stellenwert in der Therapie der Hypertonie ist jedoch zurück- gegangen, da sie häufiger kardiovaskuläre Ereignisse hervorrufen als andere Antihypertonika → **nur noch in Dreifachkombination** oder als Option bei Therapie- resistenter Hypertonie empfohlen

Ind: essenzielle Hypertonie, benigne Prostatahyperplasie

UAW: Hypotonie, Tachykardie, Bronchitis, Husten, Somnolenz, Benommenheit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Harninkontinenz, Infektionen der Atem- und Harnwege



2. Hypertonie und Antihypertensiva

α_2 -Adrenozeptor-Antagonisten

S: Clonidin, Moxonidin

Ind: **Mittel der zweiten Wahl bei arterieller Hypertonie**, Clonidin → parenteral bei hypertensiver Krise und hypertensivem Notfall, Glaukomtherapie, akutes Alkoholentzugssyndrom

W: senken bereits in niedrigen Dosen anhaltend den Blutdruck, die Herzfrequenz und das Herzzeitvolumen

Wm: dringen aufgrund ihrer Lipophilie rasch ins ZNS ein → **erregen dort als Agonisten postsynaptische α_2 -Adrenozeptoren** an einer zentralen Umschaltstelle des Barorezeptorreflexes → sympathische Impulse im Vasomotorenzentrum werden unterdrückt; Stimulation präsynaptischer α_2 -Rezeptoren → verringerte Noradrenalin-Freisetzung

UAW: Sedierung, **Hemmung der Speichel- und Schleimsekretion** (Mundtrockenheit), orthostatische Dysfunktion, Ödeme

KI: Bradykardie, Herzinsuffizienz, schwere koronare Herzkrankheit, Obstipation WW: Wirkung von Neuroleptika, Hypnotika und Alkohol wird verstärkt

2. Hypertonie und Antihypertensiva

Methyldopa

Ind: **Antihypertonikum in der Schwangerschaft** (nicht teratogen)

Wm: wird durch aktiven Transport ins ZNS aufgenommen und dort zu α -Methylnoradrenalin umgewandelt, das eine hohe Affinität zu α_2 -Adrenozeptoren hat

UAW: siehe andere α_2 -Adrenozeptor-Agonisten; Arzneimittelfieber (selten), hämolytische Anämien, Leberschädigung

KI: Phäochromozytom, Leberfunktionsstörungen, Depressor



2. Hypertonie und Antihypertensiva

Vasodilatoren

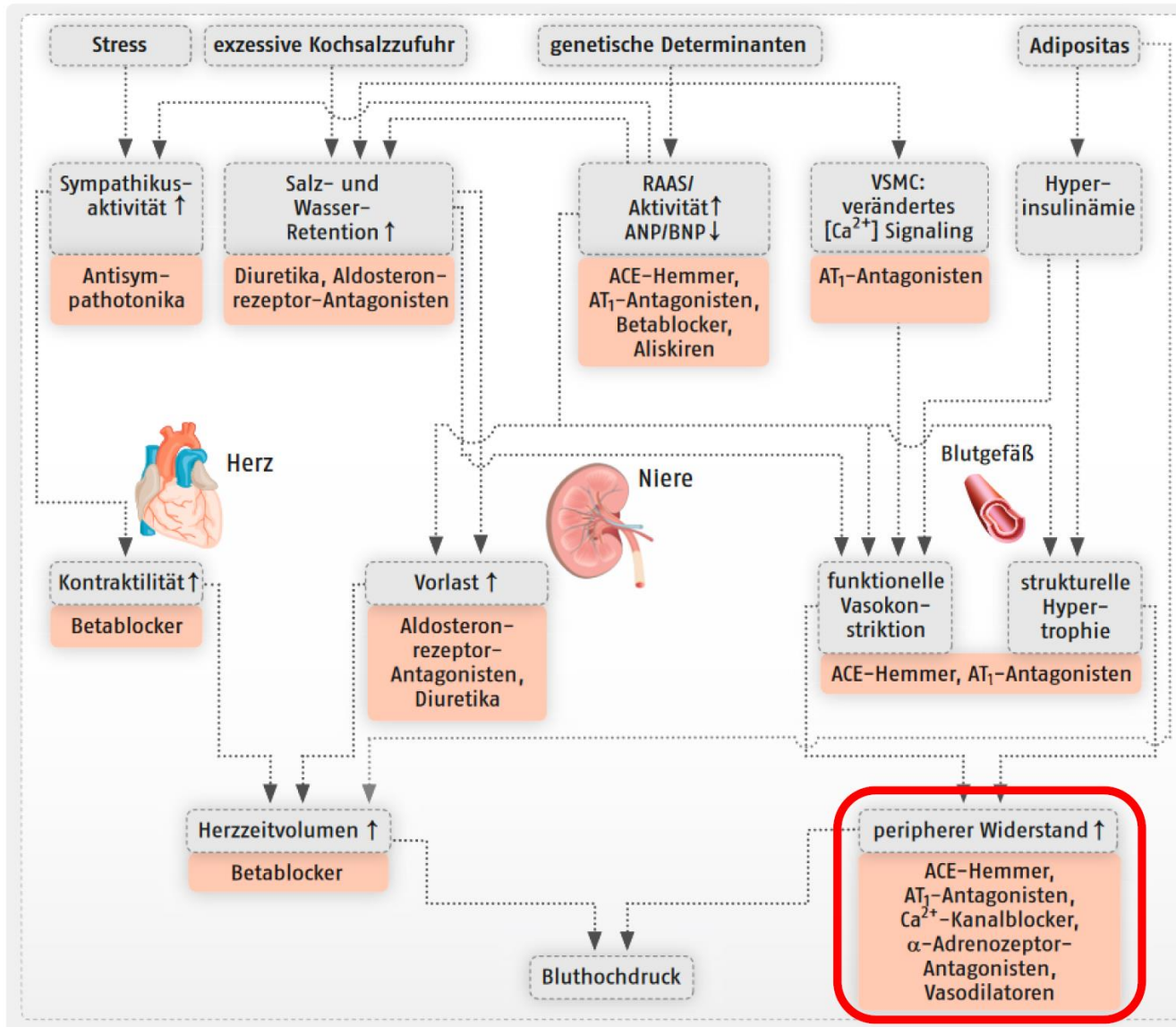


Abbildung aus
„Geisslinger/Menzel/Gudermann/Hinz
/Ruth; Mutschler
Arzneimittelwirkungen; 11. Auflage;
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
Stuttgart“

2. Hypertonie und Antihypertensiva

Add on

Vasodilatoren: Effektorsysteme, die den Gefäßtonus regulieren

NO-Wirkungen:

- Relaxation von Blutgefäßen
 - Hemmung der Thrombozytenaggregation
 - Verminderung der Adhäsion von Monozyten an die Gefäßwand
 - Reduktion der Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen
- NO wirkt protektiv im vaskulären System

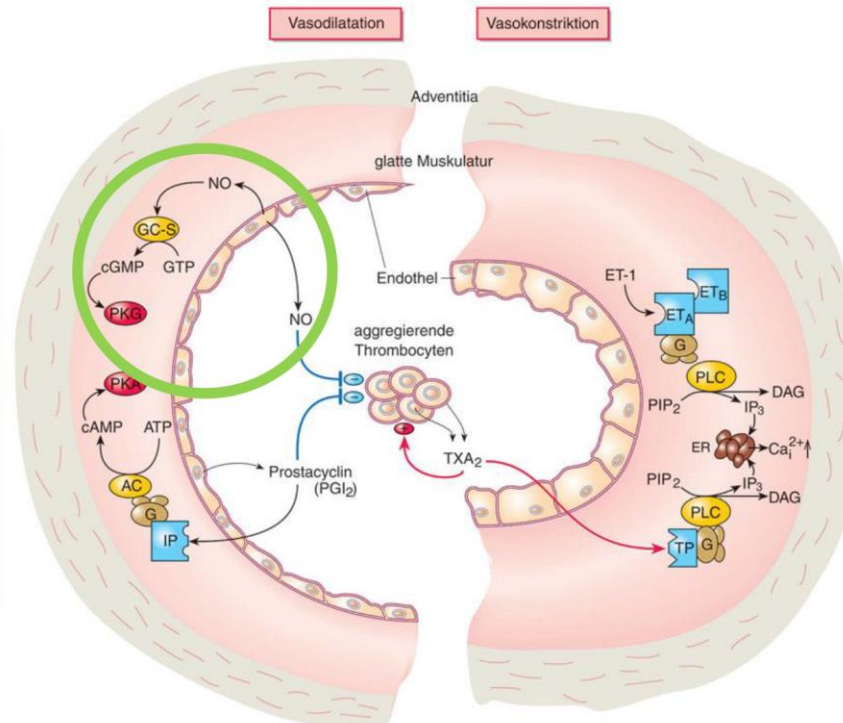


Abb. 18.7 Wichtige lokale Effektorsysteme, die den peripheren Gefäßtonus regulieren.

Das Gefäßendothel produziert kontinuierlich Stickstoffmonoxid (NO), das wahrscheinlich der wichtigste endogene Vermittler einer **Vasodilatation** ist. Aus dem Endothel in die Gefäßwand abgegebenes NO bindet an die Häm-Gruppe der löslichen Isoform der Guanylylcyclase (GC-S) in der glatten Gefäßmuskulatur. Dieser intrazelluläre „Enzymrezeptor“ bildet aus GTP den Second Messenger cGMP. Unter Vermittlung der cGMP-abhängigen Proteinkinase G (PKG) kommt es zur Gefäßrelaxation (Legende zu > Abb. 18.1). Luminalwärts abgegebenes NO stimuliert die GC-S in Thrombozyten und hemmt so deren Aggregation und Adhäsion. Endothelzellen sind auch die wichtigste Quelle für Prostacyclin (PGI₂). PGI₂ wird vor allem in das Gefäßlumen freigesetzt. Dort wirkt es auf IP-Rezeptoren auf der Thrombozytenmembran und hemmt deren Aggregation. Darüber hinaus ist Prostacyclin auch ein Vasodilatator. Der IP-Rezeptor ist über ein stimulierendes G-Protein (G_s) an die Adenylylcyclase (AC) gekoppelt. Der gebildete Second Messenger cAMP aktiviert die cAMP-abhängige Proteinkinase A (PKA). Diese vermittelt die Thrombozytenaggregationshemmung und die Vasorelaxation (Legende zu > Abb. 18.1). Eine **Vasokonstriktion** wird bewirkt durch Endothelin (vor allem ET-1), ein Peptid, das im Endothel gebildet wird und seine Rezeptoren auf der glatten Gefäßmuskulatur hat. Für die Vasokonstriktion bedeutsam ist der ET_A-Rezeptor, aber auch der ET_B-Rezeptor kann Vasokonstriktion vermitteln. Beide Rezeptoren sind über G-Proteine (G_q) an die Phosphoinositid-spezifische Phospholipase C (PLC) gekoppelt. Aggregierende Thrombozyten setzen den potenten Vasokonstriktor Thromboxan A₂ (TXA₂) frei, der über einen Thromboxanrezeptor (TP) auf die glatte Muskulatur einwirkt. Die vasoaktive Wirkung von TXA₂ überwiegt die vaskulären Wirkungen anderer Plättcheninhaltsstoffe (wie Serotonin, ADP u.a.). Der TP ist ebenfalls an die PLC gekoppelt (Legende zu > Abb. 18.1).

Aktories; Förstermann; Hofmann; Starke: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 12. A., © Elsevier GmbH 2017

2. Hypertonie und Antihypertensiva

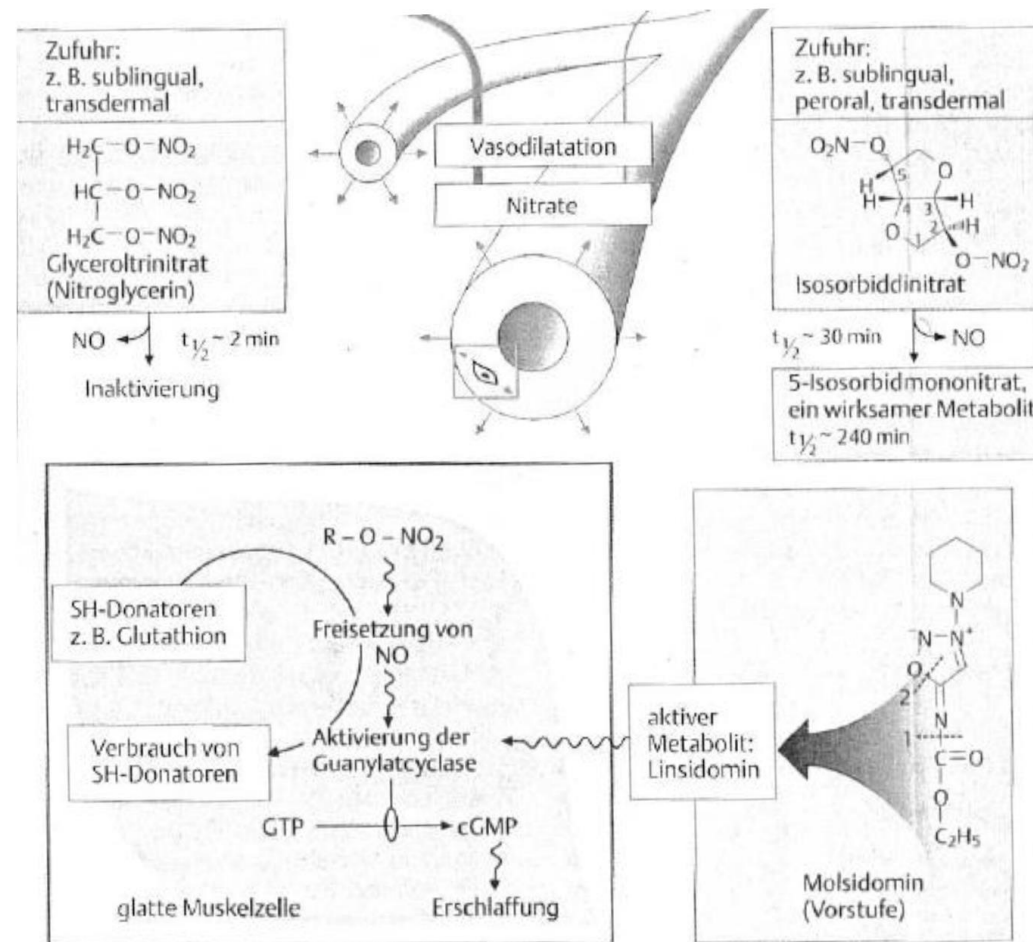
Add on

Vasodilatoren: NO-Donatoren

NO-Donatoren sind Arzneistoffe, die NO freisetzen.

Je nach Art der Freisetzung unterscheidet man Wirkstoffe mit **-enzymatischer NO-Freisetzung** (organische Nitrate: Glyceroltrinitrat, Isosorbiddinitrat, Pentaerythryltetranitrat)

-nichtenzymatischer NO-Freisetzung (Molsidomin, Nitroprussidnatrium)



Nitrate

S: Glyceroltrinitrat, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Pentaerythrityltetranitrat

Ind: Glyceroltrinitrat wirkt z.B. als Zerbeißkapsel oder Spray innerhalb weniger Sekunden

→ **wichtigstes Mittel zur Therapie des akuten Angina-pectoris-Anfalls**; Isosorbiddinitrat wird sowohl im akuten Anfall (sublingual) als auch als Langzeitnitrat (als Retardpräparat) zur Angina-pectoris-Prophylaxe eingesetzt; Isosorbidmononitrat → geringere Lipophilie → verzögerter Wirkeintritt → Angina-pectoris-Prophylaxe; Pentaerythrityltetranitrat → Langzeitnitrat

UAW: Kopfschmerzen (**Nitratkopfschmerz**), Schwindel, Übelkeit, Schwächegefühl, Hautrötung, orthostatische Hypotonie mit reflektorischer Tachykardie

KI: schwere hypotone Zustände, Schock bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, schwere Anämie

WW: antihypertensive Wirkung anderer blutdrucksenkender Substanzen wird durch Nitrate verstärkt, i.v. appliziertes Glyceroltrinitrat schwächt Wirkung von Heparin ab; Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von **PDE-5-Hemmern**, da cGMP nicht mehr abgebaut wird und es zu einer massiven Verstärkung der Vasodilatation mit ausgeprägtem Blutdruckabfall kommt

2. Hypertonie und Antihypertensiva

Add on

Molsidomin

Ind: aufgrund seines relativ langsamen Wirkeintritts (ca. 20 Minuten nach Applikation) eignet es sich nur zur Angina-pectoris-Prophylaxe und nicht zur Anfallskupierung

Pk: **Prodrug**, aus dem in der Leber Linsidomin gebildet wird; aus diesem wird durch nichtenzymatische Ringöffnung NO freigesetzt (keine Reduktasen oder Cofaktoren nötig) → bedeutend schwächere Toleranzentwicklung

UAW: bei Ratten → Auftreten von Nasentumoren → Gabe von Molsidomin nur bei Patienten in höherem Lebensalter oder solchen, bei denen andere Pharmaka unverträglich oder nicht ausreichend wirksam sind; siehe Nitrate

KI: siehe Nitrate

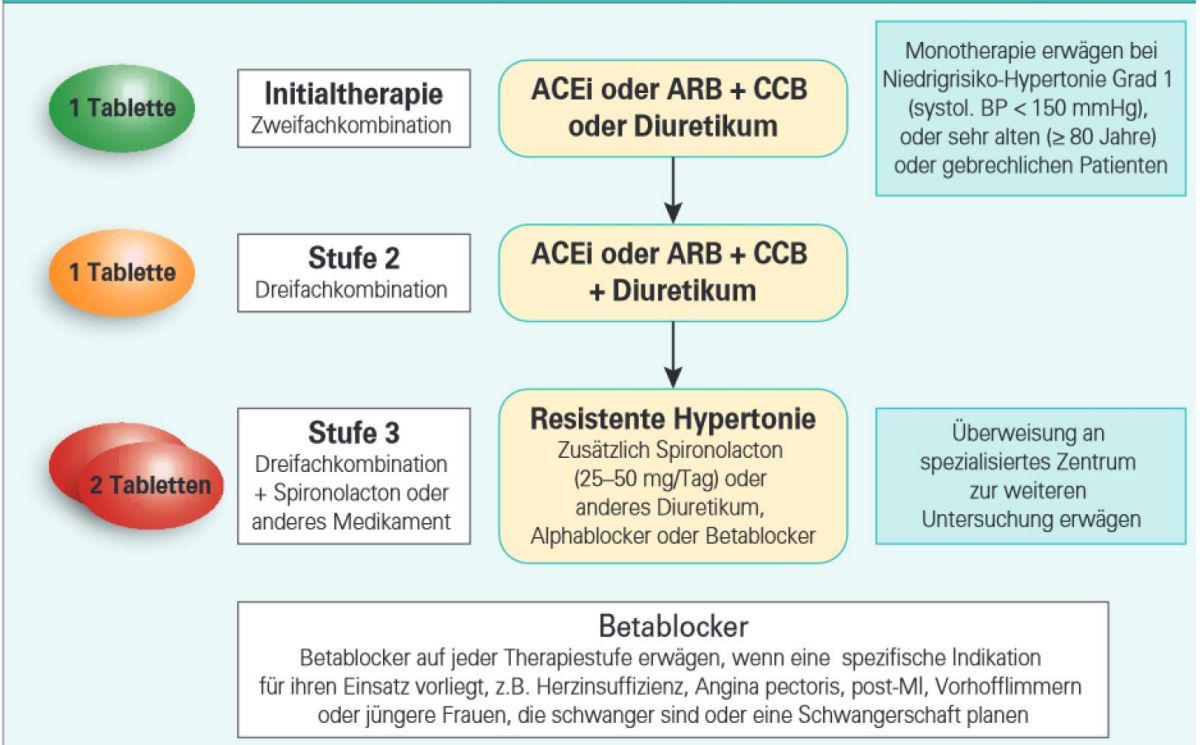
2. Hypertonie und Antihypertensiva

Therapie der Hypertonie

Ziel der Therapie:

- Blutdruck zunächst < 140/90 mmHg ☐ wird diese Therapie gut vertragen:
- Patienten < 65 Jahre: Zielblutdruck systolisch 120-130 mmHg
- Patienten > 65 Jahre: Zielblutdruck systolisch 130-140 mmHg
- Zielblutdruck diastolisch 70-80 mmHg

Abbildung 4: Medikamentöse Basisstrategie bei unkomplizierter Hypertonie. Der Basisalgorithmus eignet sich auch für die meisten Patienten mit Hypertonie-bedingten Organschäden (HMOD), zerebrovaskulärer Erkrankung, Diabetes oder peripherer arterieller Erkrankung (PAE).



3. Koronare Herzerkrankung und Koronartherapeutika

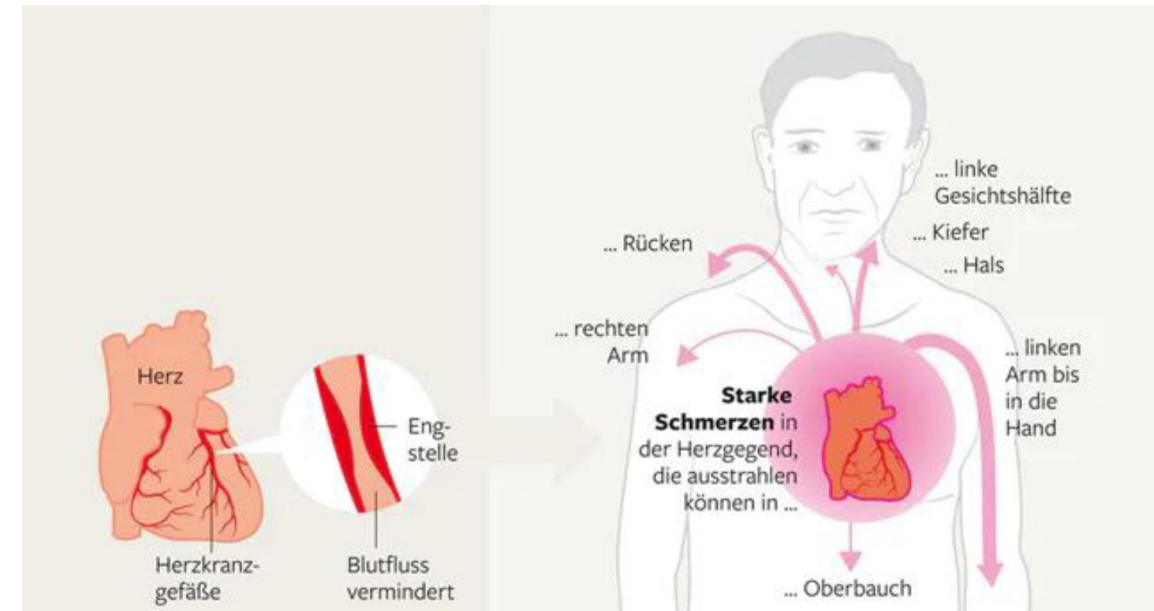
Koronare Herzerkrankung (KHK):

Die KHK ist eine schwerwiegende Erkrankung des Herzens, bei der es zu **Durchblutungsstörungen des Herzmuskels** kommt.

Ursache: **Koronarsklerose**, die zur Einengung der koronaren Strombahn oder durch zusätzliche Thrombenbildung zu teilweisem oder vollständigem **Verschluss von Koronararterienästen** führt

Risikofaktoren: Hyperlipoproteinämie, Hypertonie, Diabetes, Rauchen, KHK bzw. Herzinfarkte bei erstgradigen Familienangehörigen, Alter

Formen: asymptomatische KHK (stumme Ischämie)
symptomatische KHK



3. Koronare Herzerkrankung und Koronartherapeutika

Koronare Herzerkrankung (KHK): Stabile Angina pectoris

= Missverhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch

Symptome: charakteristisches Druckgefühl hinter dem Brustbein; Schmerz strahlt häufig in die linke Schulter und den Oberarm aus

Ursachen: Koronarsklerose, Arrhythmien oder Herzinsuffizienz, überhöhter Sauerstoffbedarf infolge gesteigerter Herzleistung (Hypertonie, Herzklappenfehler) oder Anämie

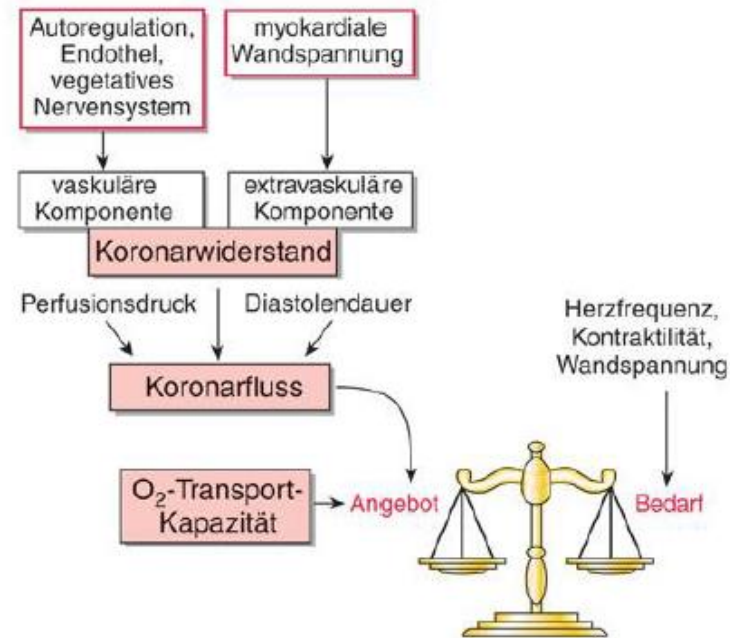


Abb. 17.24 O₂-Angebot- und O₂-Bedarf-regulierende Faktoren im Herzen.

Aktories; Förstermann; Hofmann; Starke: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 12. A., © Elsevier GmbH 2017

3. Koronare Herzerkrankung und Koronartherapeutika

Akutes Koronarsyndrom

= lebensbedrohliche Formen der KHK

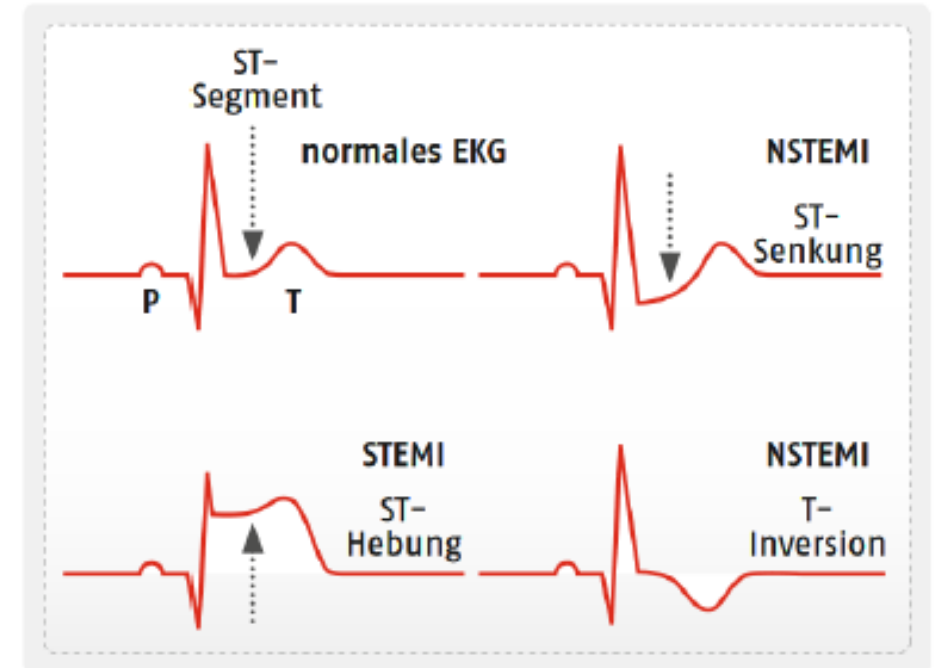
Instabile Angina pectoris:

Häufigkeit und Schwere der Symptome wechselt

Ursache dafür sind in ihrer Größe wechselnde thrombotische Auflagerungen auf atherosklerotischen Plaques, Plaqueruptur mit Thrombusbildung sowie Koronarspasmen

NSTEMI (Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt mit Anstieg von Troponin)
nicht transmural

STEMI (ST-Streckenhebungsinfarkt mit Anstieg von Troponin)
Zeichen des Untergangs von Myokardgewebe
Transmuraler Infarkt



• **Abb. 33.1** EKG-Veränderungen (schematisch) bei STEMI und NSTEMI im Vergleich zu einem normalen EKG. Näheres s. Text

3. Koronare Herzerkrankung und Koronartherapeutika

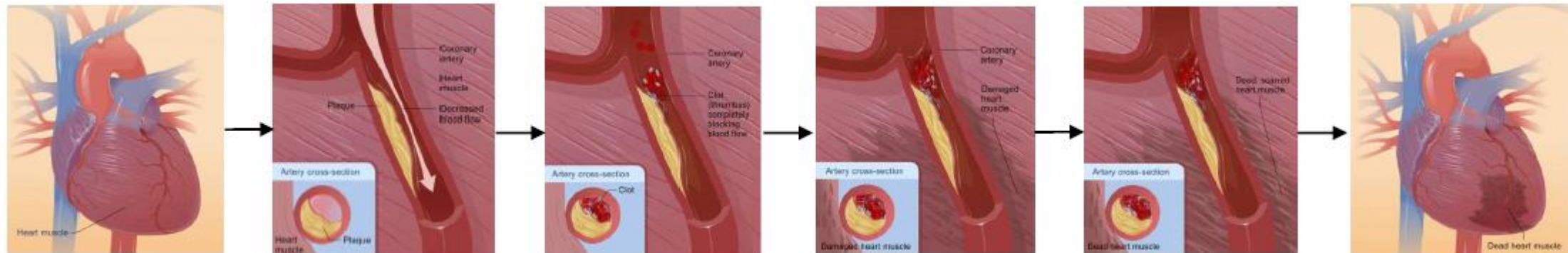
Myokardinfarkt

Wird die **Koronardurchblutung** akut in einem Teil des Herzens **unterbrochen**, kommt es in diesem Gebiet zum Untergang von Herzmuskelgewebe und damit zu einem Herzinfarkt.

Symptome: Druck- und Schmerzgefühl, Blutdruckabfall, Fieber, Leukozytose, Blutzuckeranstieg

Ursache: thrombotischer Verschluss eines Koronararterienastes infolge der Ruptur eines arteriosklerotischen Plaques (meist solche Gefäße betroffen, deren Lumen durch die Plaques erst geringgradig verengt war; die dort befindlichen Plaques sind noch instabil und können reißen → Thrombozyten- und nachfolgend Gerinnungsthrombus → Gefäßverschluss

Komplikationen: Herzrhythmusstörungen, mechanisches Versagen des Herzmuskels mit Gefahr des Lungenödems, Herzwandaneurysmen, Herzruptur, Abriss des Papillarmuskels



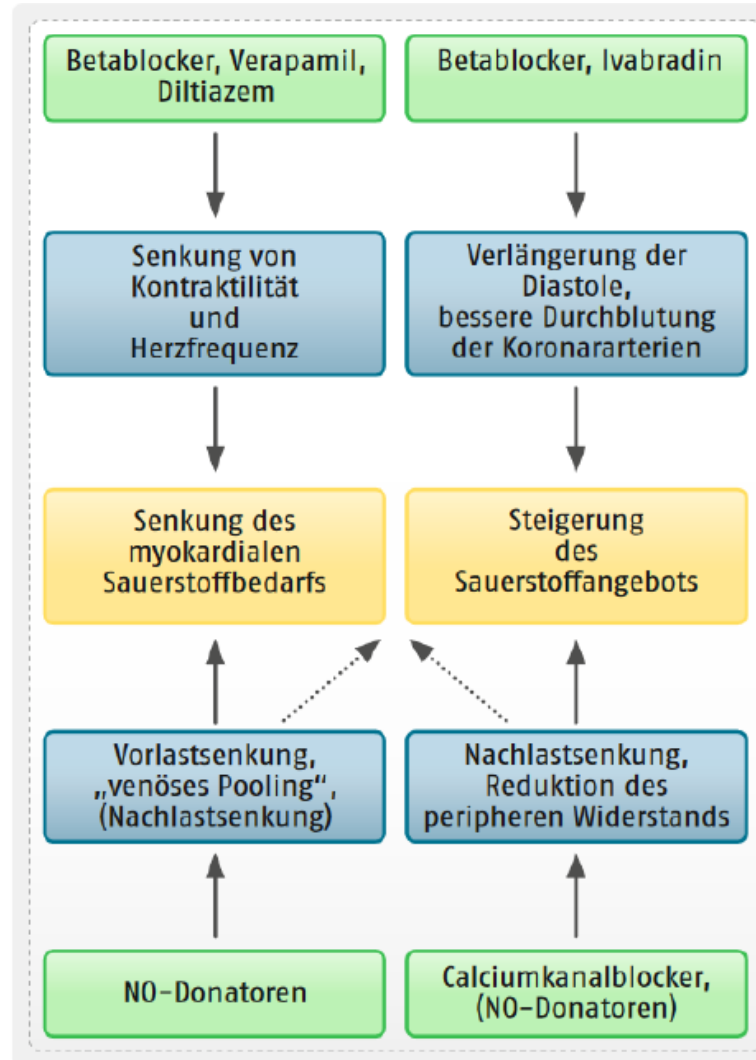
https://en.wikipedia.org/wiki/File:Heart_attack_animation.ogv#file

3. Koronare Herzerkrankung und Koronartherapeutika

Übersicht über Koronartherapeutika

Für die Therapie und Prophylaxe der KHK werden eingesetzt:

- NO-Donatoren
- Betablocker
- Calciumkanalblocker
- Ivabradin
- Ranolazin
- Trepidil
- Thrombozytenaggregationshemmer
- Statine



○ Abb. 33.2 Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfs und Steigerung des Sauerstoffangebots durch Koronartherapeutika (vereinfachte Darstellung)

3. Koronare Herzerkrankung und Koronartherapeutika

I_f Kanalblocker Ivabradin

Ind: chronisch stabile Angina pectoris, wenn Beta-Blocker KI sind; chronische Herzinsuffizienz

Wm: I_f-Kanal = Schrittmacher-Kanal, der für Na⁺, K⁺ und Ca²⁺ durchlässig ist → löst in selbst-depolarisierenden Zellen Aktionspotenziale und dadurch Herzaktionen aus; **Hemmung des I_f-Kanals in sinuatrialen Zellen im aktivierten Zustand** → Reduktion der Herzfrequenz ohne negativ inotrope Wirkung

PK: First-Pass-Effekt, Metabolismus über CYP3A4

UAW: Bradykardie, Kopfschmerzen, **Phosphene** = visuelle Symptome (verstärkte Helligkeit in einem begrenzten Bereich des Gesichtsfeldes durch gleichzeitige Hemmung des I_h-Kanals in der Netzhaut), Übelkeit

KI: Herzfrequenz in Ruhe < 70 Schläge/min, AV-Block III. Grades, Sick-Sinus-Syndrom, instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt, kardiogener Schock, schwere Hypotonie, instabile oder akute Herzinsuffizienz, Schwangerschaft

WW: keine Kombination mit Verapamil oder Diltiazem sowie mit starken CYP3A4-Hemmern

3. Koronare Herzerkrankung und Koronartherapeutika

Ranolazin

Ind: Zusatzmedikation bei stabiler Angina pectoris

Wm: antianginös durch Hemmung des späten Na^+ -Einstroms in Kardiomyozyten (dieser ist z.B. bei Ischämie erhöht) → intrazelluläre Na^+ -Akkumulation wird reduziert → Ca^{2+} -Überladung wird vermittelt durch die Aktivität des $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauschers verringert → Verbesserung der kardialen Relaxation → Verminderung der diastolischen linksventrikulären Steifigkeit

PK: CYP3A4 und CYP2D6

UAW: Obstipation, Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen

KI: starke Leber- oder Nierenfunktionsstörung; Kombination mit anderen das QT-Intervall verlängernden Substanzen

3. Koronare Herzerkrankung und Koronartherapeutika

Trapidil

Ind: chronisch stabile Angina pectoris

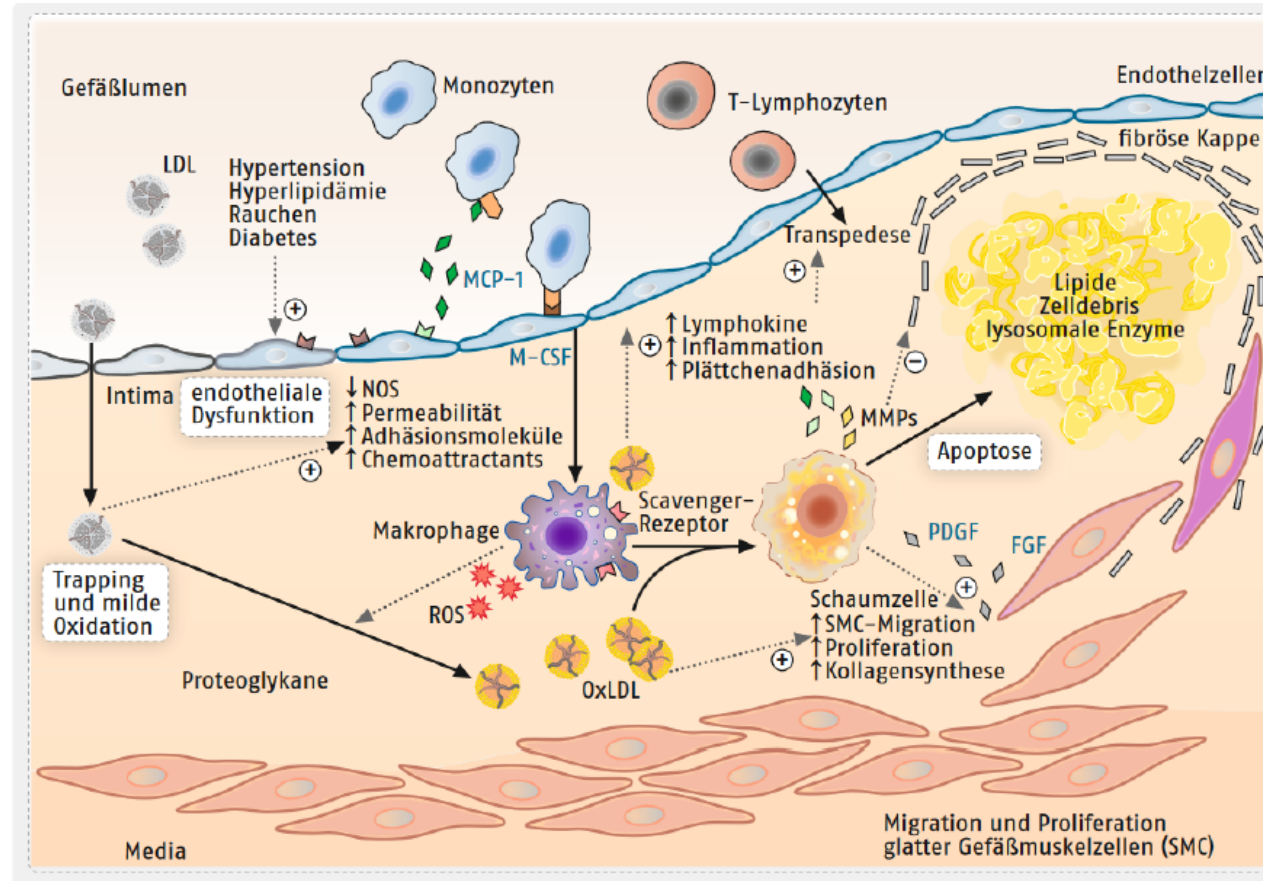
Wm: **Aktivierung der Proteinkinase A (PKA)** → Phosphorylierung zentraler Signalmoleküle
→ vasodilatierend, positiv inotrop und chronotrop, Thrombozytenaggregationshemmung (z.T. auch über Hemmung der Phosphodiesterasen 1-4)

UAW: Kopfschmerzen, Schwindel, GIT-Beschwerden, Anorexie, Juckreiz, Ausschlag

KI: Schock, Hypotonie, Schwangerschaft, Stillzeit

3. Koronare Herzerkrankung und Koronartherapeutika

Pathophysiologische Grundlagen der Arteriosklerose



• **Abb. 30.2** Pathophysiologie von LDL-Cholesterol in der Entstehung atherosklerotischer Plaques. Näheres s. Text. FGF fibroblast growth factor, LDL low-density-lipoprotein, M-CSF Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor, MCP-1 Monozyten-chemoattractant-Protein 1, MMPs Matrix-Metalloproteasen, NOS endotheliale Stickstoffmonoxid-(NO-)Synthase, oxLDL oxidiertes Low-density-Lipoprotein, PDGF platelet-derived growth factor, ROS reaktive Sauerstoffspezies, SMC glatte Muskelzellen. Nach Maiolino

3. Koronare Herzerkrankung und Koronartherapeutika

Statine

S: Atorvastatin, Fluvastatin, Lovostatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin

Wm: **kompetitive Hemmung der HMG-CoA- Reduktase** → Cholesterolsynthese nimmt ab

→ intrazellulärer Cholesterolgehalt wird vermindert; Gegenregulationsmechanismus: vermehrte LDL-Rezeptor-Expression, aber auch Erhöhung eines Enzyms für die Cholesterolsynthese → nach initial stärkerer Verminderung der LDL-Cholesterolerumkonzentration stellt sich ein Gleichgewicht ein;

Verminderung der Triglyceride

Erhöhung von HDL

Senkung des Apolipoproteins B (Risikofaktor für Arteriosklerose, MI, Schlaganfall)

Wm: Schwächen vasokonstriktorische Wirkung von Angiotensin II und Noradrenalin ab, Verstärken Vasodilatation durch Hochregulation der eNOS, Stabilisieren atherosklerotische Plaques, Verminderung der Adhäsion von Monozyten an das Gefäßendothel, Hemmung der Oxidation von LDL, ..., Reduzierte Bildung von Thromboxan A₂, Reduktion von CRP (C-reaktives Protein)

Ind: primäre **Hypercholesterolämie**, familiär bedingte Hypercholesterolämie, kombinierte Hyperlipidämie, Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei KHK, Myokardinfarkt oder Angina pectoris

PK: Lovastatin und Simvastatin → Prodrugs, First-Pass-Effekt u.a. über **CYP3A4**

UAW: **Muskelschwäche** → **Schmerzen, Steifheit, Krämpfe; Rhamdomyolyse**, Risiko für

Nierenversagen, gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen
WW: CYP3A4-Inhibitoren, Hemmstoffe des Transportproteins OATP1B1
KI: Lebererkrankungen, Myopathie, Schwangerschaft, Stillzeit

3. Koronare Herzerkrankung und Koronartherapeutika

Therapie des akuten Koronarsyndroms

Ziel: **so schnell wie möglich** eine Revaskularisierung zu erreichen

Sofort Diagnostik (EKG, Blutentnahme (Troponin I und T), Monitoring, ...) und **Sauerstoff** per Nasensonde

NSTEMI: **ASS** (250-500 mg) + evtl. **Heparin**, z.T. Glyceroltrinitrat, i.v.-Gabe von Metoprolol bei hohem Blutdruck; bei der meist erforderlichen kardiologischen Intervention (Katheter, Ballondilatation mit Stent) → Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten (bei unbekanntem Koronarstatus Tirofiban oder Eptifibatid, ansonsten Abciximab); danach für 1 Jahr ADP-Rezeptor Antagonisten; **Morphin**

STEMI: innerhalb der ersten 12 Stunden ist die **PCI** die bevorzugte Behandlungsstrategie, medikamentöse Fibrinolyse ist nur angezeigt, wenn eine PCI im Vergleich zum Lysebeginn erst mit einer Verzögerung von mehr als 90 Minuten erfolgen kann; als Begleittherapie ASS und Heparin

3. Koronare Herzerkrankung und Koronartherapeutika

Sekundärprophylaxe

- Blutdruck < 130/85 mmHg → Betablocker
- ACE-Hemmer oder AT₁-Antagonisten
- Statine
- Blutglucosekonzentration nüchtern < 6 mmol/l
- Acetylsalicylsäure; wenn nicht tolerabel: Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor

4. Herzinsuffizienz und HI-Pharmaka

Herzinsuffizienz: Ursachen, Symptome, Pathophysiologie und Angriffspunkte für HI-Pharmaka
ARNI, SGLT2-Inhibitoren, Aldosteronrezeptor-Antagonisten, Vericigunat

4. Herzinsuffizienz und HI-Pharmaka

Herzinsuffizienz: Ursachen

Bei der Herzinsuffizienz ist das Herz nicht mehr in der Lage, den Organismus mit ausreichend Blut und damit mit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Stoffwechsel unter Ruhe- wie Belastungsbedingungen zu gewährleisten.

Ursachen der (chronischen) Herzinsuffizienz:

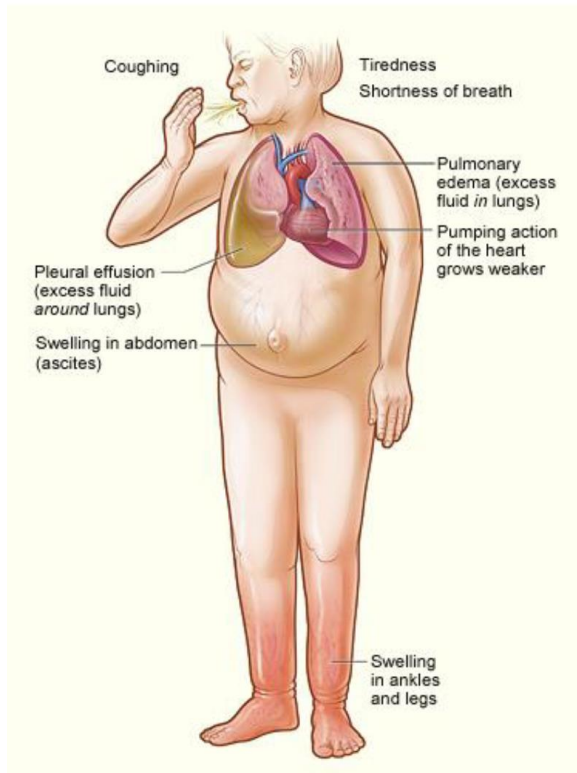
- Koronare Herzerkrankung
- Zustand nach Myokardinfarkt
- Arterielle Hypertonie
- Herzklappendefekte
- Arrhythmien
- Nicht-ischämische Kardiomyopathien

4. Herzinsuffizienz und HI-Pharmaka

Herzinsuffizienz: Symptome und Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz



<https://shermanheart.wordpress.com/2012/05/30/estimate-100000-die-annually-from-effects-of-trans-fats/>



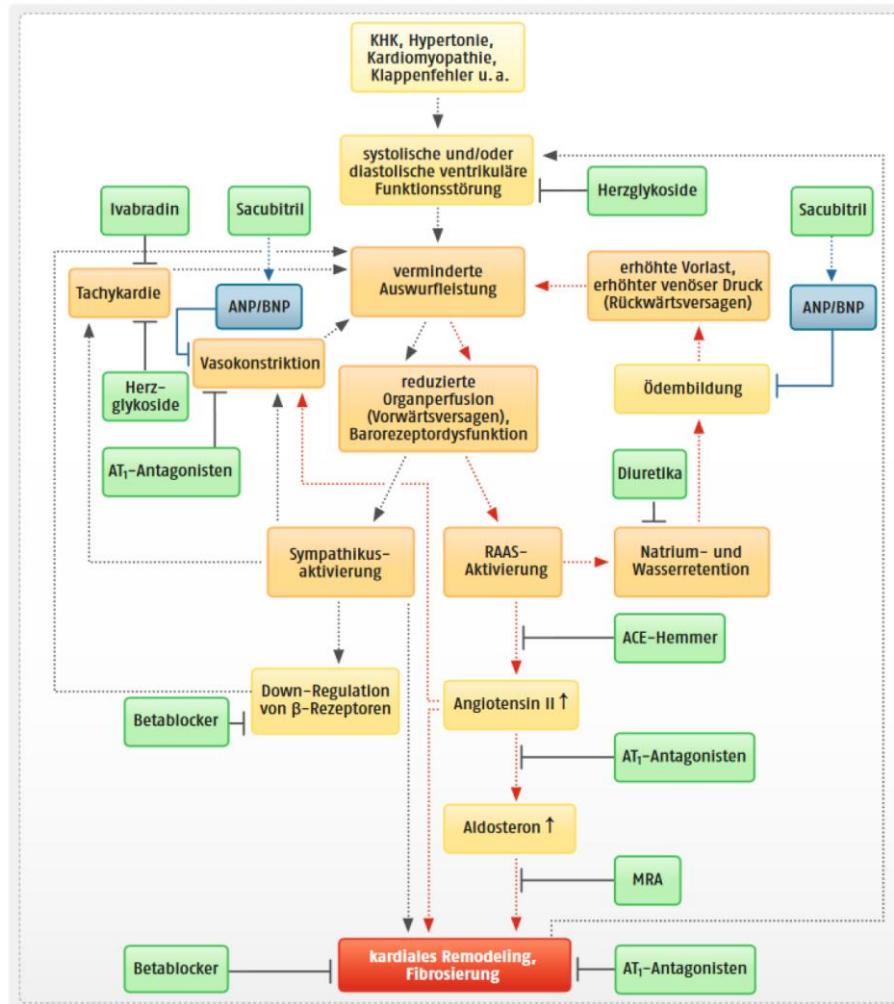
▣ Tab. 34.1 Stadieneinteilung der chronischen Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA)

NYHA-Stadium	Subjektive Beschwerden
I	Herzerkrankung ohne körperliche Einschränkung. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Stärkere körperliche Belastung ruft Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris hervor.
III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung löst Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris aus.
IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

Abbildung aus „Geisslinger/Menzel/Gudermann/Hinz/Ruth; Mutschler Arzneimittelwirkungen; 11. Auflage; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart“

4. Herzinsuffizienz und HI-Pharmaka

Herzinsuffizienz: Pathophysiologie und Angriffspunkte für Pharmaka



• **Abb. 34.1** Pathomechanismen der chronischen Herzinsuffizienz mit Circuli vitiosi einer erhöhten Sympathikusaktivität (linker Teil) und einem überstimuliertem RAAS (rechter Teil). Ebenso dargestellt sind die pharmakologischen Interventionsmöglichkeiten. ANP/BNP, natriuretische Peptide. MRA Mineralocorticoidrezeptor-Antagonisten, RAAS Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

4. Herzinsuffizienz und HI-Pharmaka

Herzinsuffizienz: ARNI: **Sacubitril/Valsartan**

S: Kombipräparat aus **Neprilysin-Inhibitor** und AT_1 -Rezeptor-Antagonist

Ind: Optimierung der Herzinsuffizienz-Therapie

Wm: Abbau von ANP und BNP über neutrale Endopeptidase Neprilysin → Sacubitril hemmt den Abbau und **erhöht somit ANP und BNP-Konzentration** → vasodilatierend, natriuretisch; aber durch Sacubitril auch **Hemmung des Abbaus von Angiotensin II und anderen vasoaktiven Peptiden wie Bradykinin** → gleichzeitige Gabe von Valsartan, um die RAAS-Aktivierung zu reduzieren

Pk: Prodrug

UAW: Hypotonie, Hyperkaliämie, Nierenfunktionsstörungen, GIT-Beschwerden

KI: Angioödem, gleichzeitige Gabe mit ACE-Hemmer

4. Herzinsuffizienz und HI-Pharmaka

Herzinsuffizienz: Herzglykoside

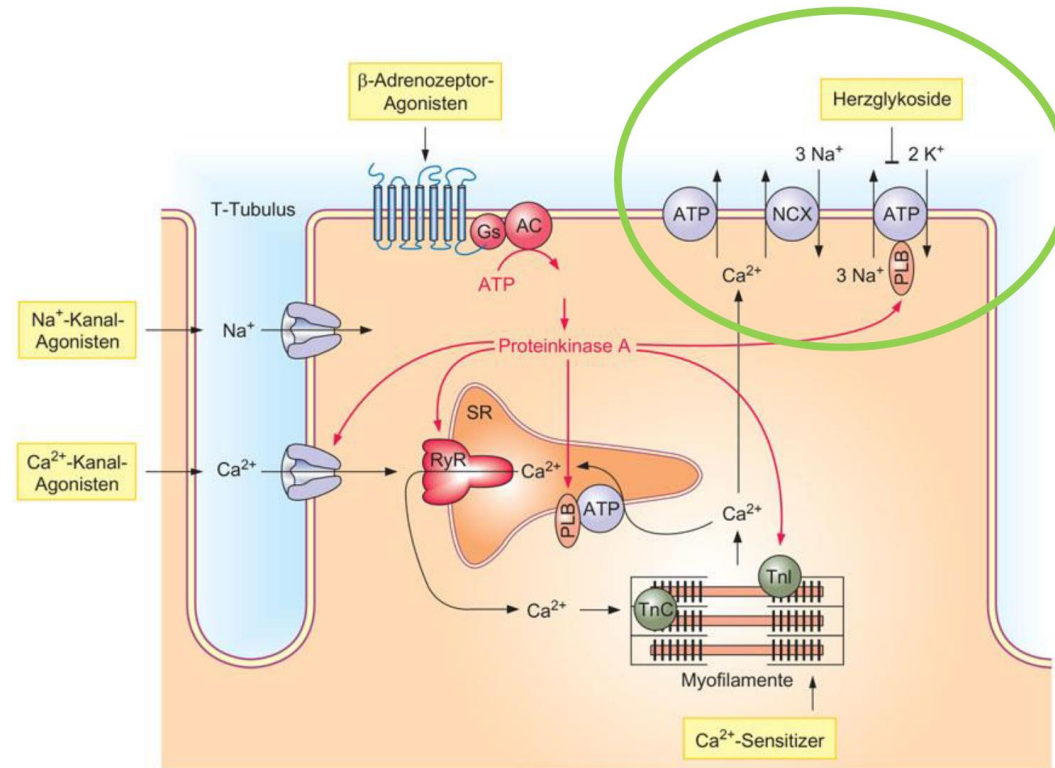


Abb. 17.18 Übersicht über Angriffspunkte positiv inotrop wirkender Pharmaka an der Myokardzelle.

Prinzipiell unterscheidet man positiv inotrope Interventionen als Folge einer Erhöhung der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration von solchen, die Folge einer Erhöhung der Ca²⁺-Sensitivität der Myofilamente sind (Ca²⁺-Sensitizer). Zu den ersteren gehören die endogenen Catecholamine Adrenalin und Noradrenalin, die im Rahmen der „fight or flight“-Reaktion über eine Stimulation von beta-Adrenozeptoren die cAMP-Konzentration intrazellulär erhöhen. Dies führt über Aktivierung der Proteinkinase A zur Phosphorylierung von L-Typ-Ca²⁺-Kanälen (bzw. akzessorischer Untereinheiten), Phospholamban (PLB), Phospholemman (PLM), Ryanodinrezeptoren (RyR) und der Myofilamentproteine Troponin I (TnI) und kardiales Myosin-bindendes Protein C (cMyBP-C). Konsequenzen sind ein vermehrter systolischer Ca²⁺-Einwärtsstrom und, über eine Aufhebung der PLB-vermittelten Hemmung der SERCA, eine vermehrte diastolische Rückaufnahme von Ca²⁺ in das SR. Dadurch nimmt die Ca²⁺-Füllung des SR zu und sekundär die systolische Ca²⁺-Freisetzung. Welche Bedeutung die durch Phosphorylierung des RyR erhöhte Öffnungswahrscheinlichkeit hat, ist zurzeit umstritten. Die beschleunigte diastolische Rückaufnahme von Ca²⁺ in das SR begründet zusammen mit der Phosphorylierung von TnI und cMyBP-C eine beschleunigte Erschlaffung der Myofilamente in der Diastole. Phosphorylierung von PLM bewirkt eine Enthemmung der Na⁺/K⁺-ATPase (merke Analogie zu PLB-SERCA), einen beschleunigten Export von Na⁺ und eine beschleunigte Repolarisation. Zusammen begründen diese Mechanismen eine verstärkte und beschleunigte Kontraktion (positiv inotroper und lusitroper Effekt). Weitere positiv inotrope Möglichkeiten sind eine Hemmung der Na⁺/K⁺-ATPase durch Herzglykoside und eine Erhöhung der Öffnungswahrscheinlichkeit von Ca²⁺- und Na⁺-Kanälen, die direkt bzw. indirekt über den NCX (Austauscher, > Abb. 17.2) zu einer Erhöhung der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration führen. Davon abzugrenzen sind Ca²⁺-Sensitizer, die direkt am Troponin-Komplex der Myofilamente angreifen und die Affinität von Troponin C für Ca²⁺ erhöhen (z.B. Levosimendan).
Aktories; Förstermann; Hofmann; Starke: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 12. A., © Elsevier GmbH 2017

4. Herzinsuffizienz und HI-Pharmaka

Herzinsuffizienz: Herzglykoside

S: Digoxin, beta-Acetyldigoxin, Metildigoxin, Digitoxin

Ind: Herzinsuffizienz (als zusätzliche Medikation und zur Kontrolle der Ruhefrequenz)

Wm: **Hemmung der magnesiumabhängigen Na^+/K^+ -ATPase** → Hemmung des Na^+ Transports von intra- nach extrazellulär und Hemmung des K^+ -Transports von extra- nach intrazellulär → Zunahme der intrazellulären Na^+ und Abnahme der intrazellulären K^+ -Konzentration

Erhöhte Na_i^+ -Konzentration → weniger Ca^{2+} wird durch $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher aus der Zelle geschleust → in Diastole kann mehr Ca^{2+} ins SR aufgenommen werden → mehr Ca^{2+} kann bei Systole aus Speicher freigesetzt werden → positiv inotrop

Abnahme des intrazellulären K^+ → Verringerung des Membran-Ruhepotenzials → erniedrigte Leitungsgeschwindigkeit

Toxizität: aufgrund noch stärkerer Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase wird intrazellulärer K^+ -Gehalt weiter erniedrigt → so starker Anstieg der Ca^{2+} -Konzentration, dass Nachpotenziale auftreten, die zu Extrasystolen führen

4. Herzinsuffizienz und HI-Pharmaka

Herzinsuffizienz: Herzglykoside

W: positiv inotrop (Kontraktionskraft), negativ chronotrop (Schlagfrequenz), negativ dromotrop (Erregungsbildung), positiv bathmotrop (durch Senkung der Reizschwelle heterotrope Erregungsweiterleitung); Erhöhung des Herzzeitvolumens
Dadurch überdehnte Muskelfasern verkürzen sich und vergrößertes Herz wird kleiner; diastolische Füllung des Herzens wird vergrößert und damit der venöse Blutdruck gesenkt; gesteigerte EF ☐ Abnahme des Sympathikustonus, dadurch Erniedrigung der Herzfrequenz und periphere Vasodilatation; Herzfrequenzreduktion ☐ Entlastung des Herzens, v.a. wenn eine supraventrikuläre Tachykardie oder -arrhythmie besteht

Pk: bei eingeschränkter Nierenfunktion: Digitoxin (HWZ von 168-192h); Rest HWZ = 40h

UAW: Arrhythmien, Benommenheit, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit, Erbrechen

WW: Saluretika, Laxanzien, Nebennierenhormone, Insulin und Amphotericin B erhöhen Herzglykosidwirkung wegen der durch sie hervorgerufenen K⁺-Verluste; Triamteren und Amilorid setzen Wirkung durch K⁺-Retention herab

KI: Bradykardien, Aortenstenose

Tox: AV-Block, Bradykardie oder Kammertachykardie ☐ Aktivkohle zur Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs, Hämo-perfusion nur bei Digitoxin möglich; Digitalis-Antitoxin

4. Herzinsuffizienz und HI-Pharmaka

Herzinsuffizienz: Stufentherapie der Chronischen HI

□ Tab. 34.4 Stufentherapie der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
Prognoseverbessernd				
ACE-Hemmer	indiziert	indiziert	indiziert	indiziert
AT ₁ -Antagonisten	bei ACE-Hemmer-Intoleranz	bei ACE-Hemmer-Intoleranz	bei ACE-Hemmer-Intoleranz	bei ACE-Hemmer-Intoleranz
Betablocker	nach Myokardinfarkt oder bei Hypertonie	indiziert	indiziert	indiziert
MRA		indiziert ¹	indiziert	indiziert
Ivabradin		bei Betablocker-Intoleranz oder additiv bei HF ≥ 75/min	bei Betablocker-Intoleranz oder additiv bei HF ≥ 75/min	bei Betablocker-Intoleranz oder additiv bei HF ≥ 75/min
Sacubitril/ Valsartan		als ACE-Hemmer/ AT ₁ -Antagonist-Ersatz bei persistierender Symptomatik ²	als ACE-Hemmer/ AT ₁ -Antagonist-Ersatz bei persistierender Symptomatik ²	als ACE-Hemmer/ AT ₁ -Antagonist-Ersatz bei persistierender Symptomatik ²
Symptomverbessernd				
Diuretika		bei Flüssigkeitsretention	indiziert	indiziert
Digitalis-glykoside			bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielerumspiegel)	bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielerumspiegel)
	bei nicht beherrschbarem tachyarrhythmischem Vorhofflimmern			

¹ bei persistierender Symptomatik unter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer/AT₁-Antagonist und Betablocker

² trotz Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer/AT₁-Antagonist, Betablocker und MRA

MRA Mineralocorticoidrezeptor-Antagonist, HF Herzfrequenz

4. Herzinsuffizienz und HI-Pharmaka

SGLT2-Inhibitoren

NACHRICHTEN • 05.11.2020

Dapagliflozin zur Therapie bei Herzinsuffizienz zugelassen

Peter Overbeck

Der SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin hat von der Europäischen Kommission die EU-Zulassung zur Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) bei Erwachsenen mit und ohne Typ-2-Diabetes erhalten, teilt der Hersteller mit.

<https://www.kardiologie.org/herzinsuffizienz/dapagliflozin-zur-therapie-bei-herzinsuffizienz-zu>




VERWANDTE NACHRICHTEN

Was Dapagliflozin an Gewinn für die Herzinsuffizienz-Therapie verspricht

EU-Kommission erweitert Zulassung

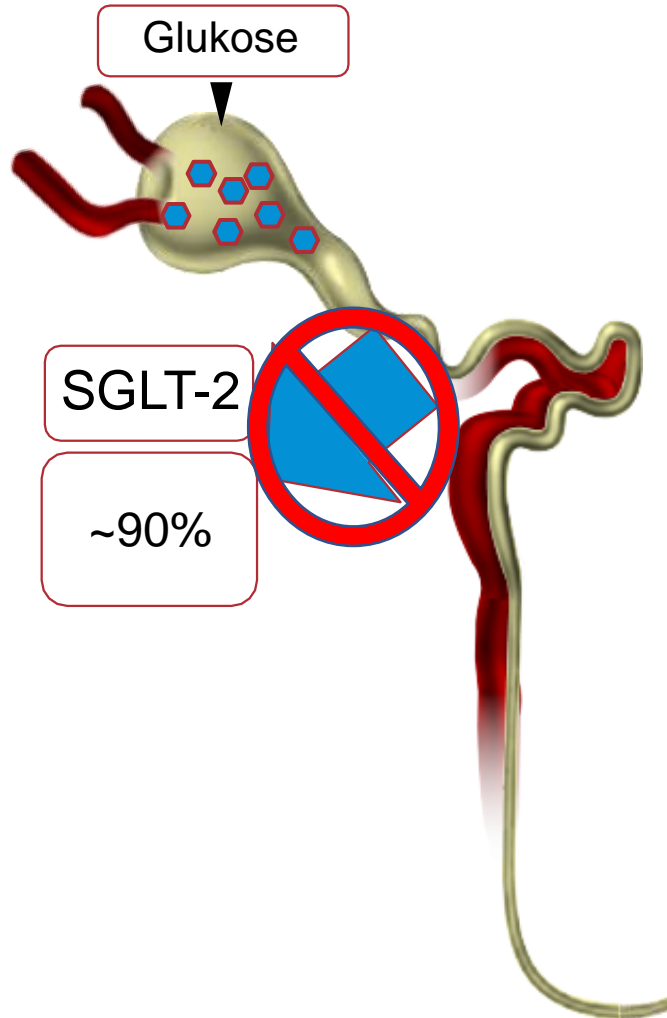
Dapagliflozin bei Herzinsuffizienz

In der EU darf das Antidiabetikum Dapagliflozin (Forxiga®) ab sofort zur Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz eingesetzt werden – unabhängig davon, ob ein Diabetes mellitus vorliegt. Es ist damit der erste SGLT-2-Hemmer in dieser Indikation.

  Kerstin A. Gräfe  06.11.2020 15:00 Uhr

4. Herzinsuffizienz und HI-Pharmaka

SGLT2-Inhibitoren



Substanzen: Empagliflozin, Dapagliflozin

Wirkmechanismus:

- Hemmung des Glc-Na-Cotransporter im proximalen Tubulus
- Ausscheidung von Wasser, Glucose und Natrium
- Präferentielle Elimination von interstitiellem Wasser
- Vorlastsenkung durch Diurese
- Keine kompensatorische schädliche Steigerung des Sympathikus!!

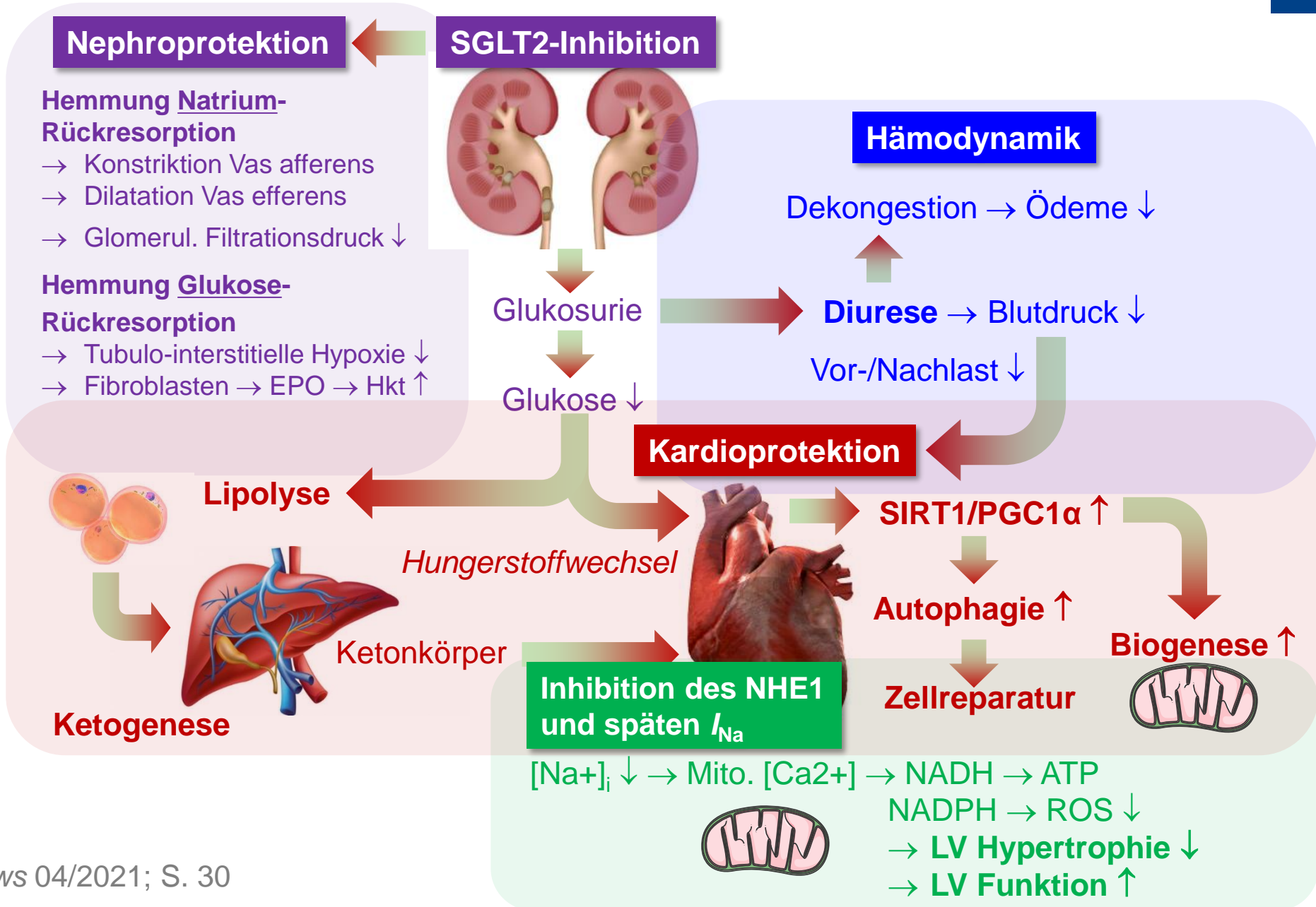
Indikationen:

- Diabetis Mellitus
- Herzinsuffizienz (verminderte Sterblichkeit)

UAW:

- äußere Genitalinfektionen: Glukose aus Urin: Nährboden für Bakterien
- Ketoazidose: sehr selten

Mögliche Wirkmechanismen von SGLT2-Inhibitoren



4. Herzinsuffizienz und HI-Pharmaka

SGLT2-Inhibitoren

SGLT2-Inhibitoren reduzieren bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (**HFrEF**) die **Hospitalisierung für Herzinsuffizienz** und **kardiovaskuläre Sterblichkeit** und schützen vor der Verschlechterung der **Nierenfunktion**.

Die protektiven Effekte der SGLT2-Inhibitoren bei HFrEF sind **unabhängig vom Vorliegen** eines Diabetes.

Mögliche Wirkmechanismen umfassen:

- Effekte auf **Diurese und Blutdruck**
- Senkung des **glomerulären Filtrationsdruck**
- Verbesserung der renalen **Erythropoetin Produktion** mit Erhöhung des Hämatokrit
- **Metabolische Effekte** (Ketonkörper-Stoffwechsel)
- „Off-target“ Effekte auf **Natrium-Transporter**

SGLT2-Inhibitoren reduzieren die Herzmasse bei Patienten mit **Diabetes** und Patienten mit **Herzinsuffizienz ohne Diabetes**

4. Herzinsuffizienz und HI-Pharmaka

Herzinsuffizienz: sGC-Stimulator Vericiguat für die Herzinsuffizienz-Therapie zugelassen

Herzinsuffizienz: EU-Zulassung für Vericiguat

Der Wirkstoff Vericiguat wurde jetzt in der EU zugelassen. Er eignet sich speziell zur Behandlung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nach einer Dekompensation.

Vericiguat erweitert das Therapiespektrum bei Herzinsuffizienz. Die Europäische Kommission hat den Wirkstoff kürzlich **zugelassen**. Er wird unter dem Markennamen Verquvo® vertrieben und ist bereits in den USA und in Japan in dieser Indikation freigegeben.

<https://www.doccheck.com/de/detail/articles/34698-herzinsuffizienz-eu-zulassung-fuer-vericiguat>

EU-Zulassung

Vericiguat erweitert Therapiespektrum bei Herzinsuffizienz

Die Europäische Kommission hat den Wirkstoff Vericiguat für die Therapie bei Herzinsuffizienz zugelassen. Er ist ein Vertreter der sogenannten sGC-Stimulatoren.



👤 ✉ PZ 🕒 22.07.2021 15:00 Uhr

<https://www.pharmazeutische-zeitung.de/vericiguat-erweitert-therapiespektrum-bei-herzinsuffizienz-127034/>

Vericiguat

Ind: symptomatische chronische Herzinsuffizienz bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach kürzlich aufgetretenem Dekompensationsereignis (mit i.v. Therapie), stabilisiert wurden

Wm: **Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (unabhängig von und in Synergie mit NO)**

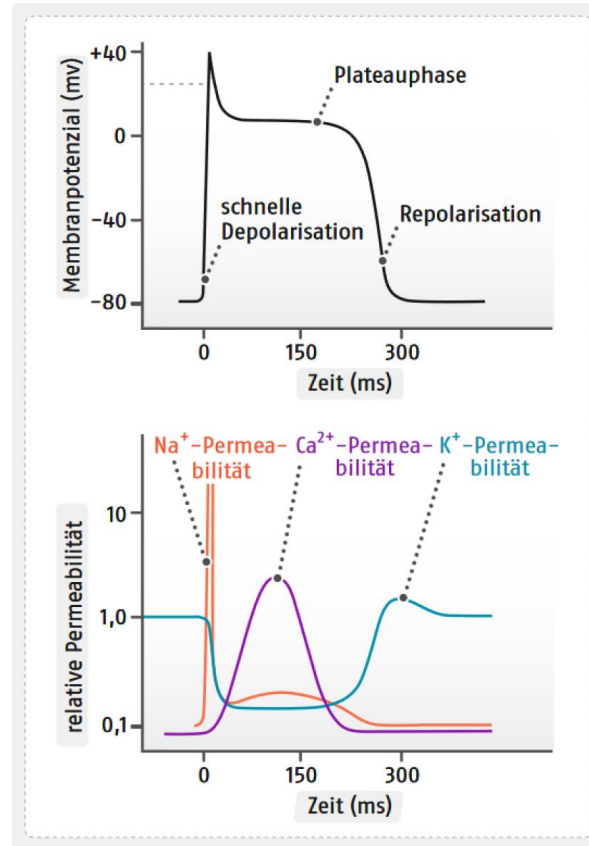
→ Anstieg von intrazellulärem cGMP → gefäßerweiternd, antiproliferativ, antiinflammatorisch, antifibrotisch

WW: gleichzeitige Anwendung mit PDE-5-Hemmern nicht empfohlen (zu starker Blutdruckabfall)

UAW: Hypertonie, Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, Erbrechen, Reflux

KI: gleichzeitige Anwendung mit Riociguat (ebenfalls ein sGC-Stimulator)

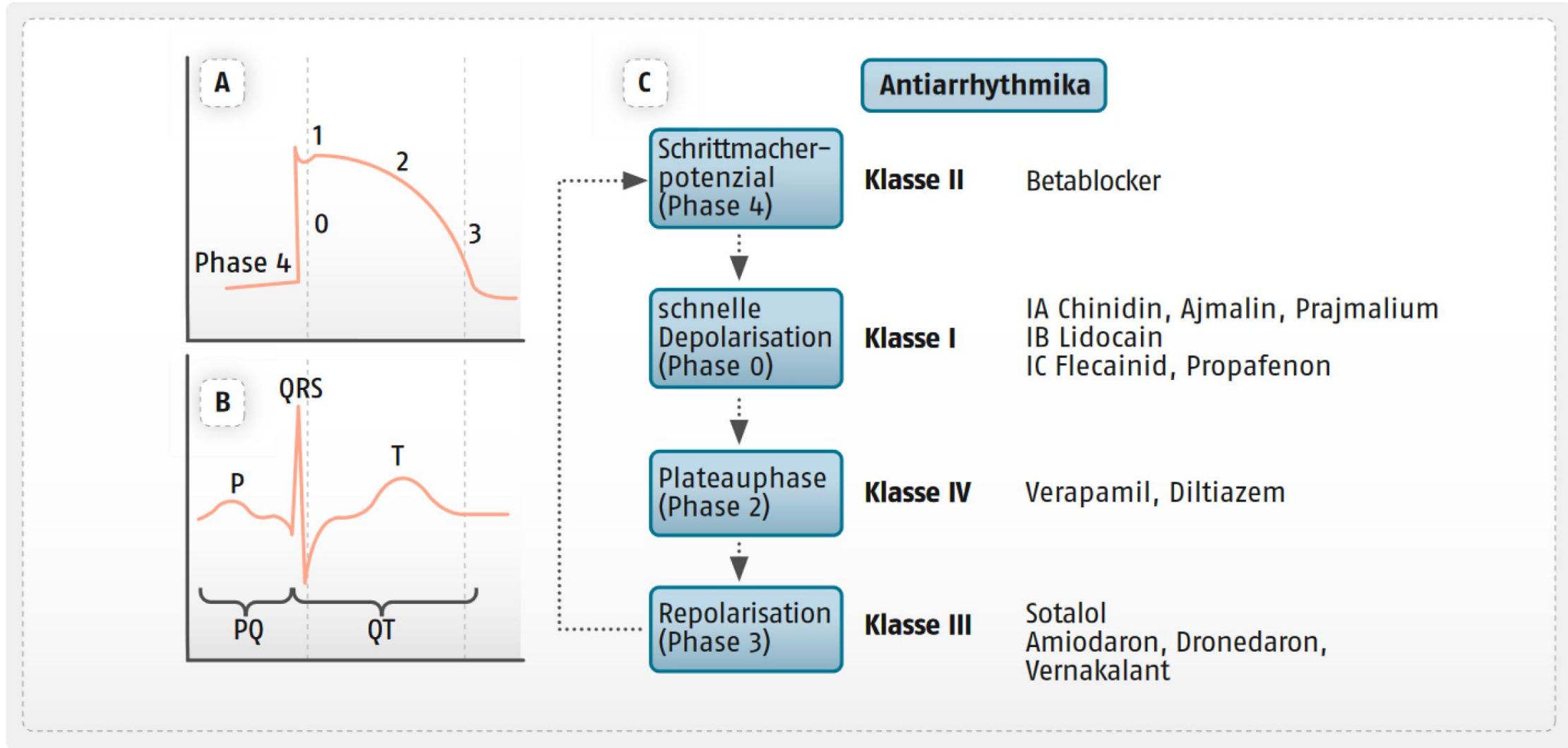
5. Antiarrhythmika: Erregung einer Herzmuskelzelle



• **Abb. 32.2** Erregung einer Herzmuskelzelle. Zu sehen sind der Verlauf des Aktionspotenzials (oben) und die zugrunde liegenden relativen Permeabilitätsänderungen der beteiligten Ionen (unten) in Abhängigkeit von der Zeit.

Abbildung aus „Geisslinger/Menzel/Gudermann/Hinz/Ruth; Mutschler Arzneimittelwirkungen; 11. Auflage; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart“

5. Antiarrhythmika: Einteilung



○ **Abb. 35.1** A Kardiales Aktionspotenzial, B Oberflächen-EKG und C Hauptangriffspunkte von Antiarrhythmika

5. Antiarrhythmika

Betablocker

- Wirken aufgrund ihrer antiadrenergen Effekte negativ chronotrop, dromotrop, bathmotrop und inotrop
- Geeignet zur Therapie von Sinustachykardien, supraventrikulären paroxysmalen Tachykardien, Vorhofflimmern und ventrikulären Extrasystolen
- Reduzieren die Mortalität in der chronischen Therapie

Calciumkanalblocker (Verapamil, Diltiazem)

- Hemmen am L-Typ-Calciumkanal den Ca^{2+} -Einstrom, dadurch Verminderung der Depolarisationsgeschwindigkeit langsamer Aktionspotenziale im Sinus- und AV- Knoten, dadurch Verlängerung der atrioventrikulären Überleitung
- Erhöhen die effektive Refraktärzeit und unterdrücken Nachpotenziale
- Geeignet zur Therapie von supraventrikulären tachykarden Rhythmusstörungen
- KI: Herzinsuffizienz

5. Klasse I- Antiarrhythmika

- **Blockade des schnellen Natriumkanals**
 - Öffnungswahrscheinlichkeit des Natriumkanals wird herabgesetzt
 - Abnahme der Aufstrichgeschwindigkeit → Verringerung der Leitungsgeschwindigkeit
 - langsamerer Anstieg des Generatorpotenzials
 - Erhöhung der Depolarisationsschwelle
 - Zunahme der Gesamtrefraktärzeit
- **Negativ inotrope Wirkung**
- Unterscheidung in
 - Klasse IA:** Beeinflussung der Aktionspotenzialdauer durch **Hemmung repolarisierender Kaliumkanäle**
 - verlängertes QT-Intervall im EKG
 - Klasse IB:** **Frequenzabhängigkeit der Wirkung** → positive Frequenzabhängigkeit
 - Klasse IA, IC:** Ausmaß und Dauer der Hemmung des schnellen Natriumeinstroms in der **Phase 0 des Aktionspotenzials** → verlängertes QRS-Intervall im EKG

5. Klasse **IA**- Antiarrhythmika

S: Ajmalin, Prajmalin

Ind: Vorhofflattern und Vorhofflimmern, supraventrikuläre und ventrikuläre Tachykardien, Extrasystolen

Wm: **Blockade des schnellen Natriumeinstroms** und Verlängerung des Aktionspotenzials durch Hemmung repolarisierender Kaliumkanäle (verlängertes QRS- und QT-Intervall)

Pk: Prajmalin → oral; Ajmalin → i.v.; **Metabolismus über CYP2D6, CYP2D6-Inhibition**

UAW: **Blutdrucksenkung**, gastrointestinale Störungen, Cholestase, Blutbildveränderungen, Arthralgien; bei Überdosierung: **Erregungsleitungsstörungen, Extrasystolen**

WW: gleichzeitige Gabe von QT-Intervall-verlängernden Arzneistoffen erhöht das Risiko für Torsades de pointes; Verstärkung der Herzglykosid-bedingten Erregungsleitungsstörungen; durch Wirkung als CYP2D6-Inhibitoren erhöhen sie die Plasmaspiegel von CYP2D6-Substraten wie Amitriptylin, Risiperidon oder Haloperidol

KI: dekompensierte Herzinsuffizienz, Bradykardie, Erregungsleitungsstörungen, QT-Intervall-Verlängerung, Digitalisintoxikation, 1. Schwangerschaftsmonat; Vorsicht bei langsamer CYP2D6-Metabolisierung

5. Klasse **IB**- Antiarrhythmika

S: Lidocain

Ind: tachykarde ventrikuläre Arrhythmien, Lokalanästhetikum

Wm: im Gegensatz zu Klasse-IA-Antiarrhythmika v.a. Angriff an den Kammern und weniger im Vorhofbereich und nur geringe Beeinflussung der Dauer des Aktionspotenzials; Verringerung der Depolarisationsgeschwindigkeit bei niedrigem (weniger negativem) Membranruhepotenzial stärker als bei normalem Membranruhepotenzial und Verlängerung der Erholungszeit der Natriumkanäle besonders bei hohen Frequenzen

Pk: hoher First-Pass-Effekt; nicht oral verfügbar; Metabolismus v.a. über **CYP1A2** und z.T. über CYP3A4

UAW: siehe Klasse IA Antiarrhythmika ; in hohen Dosen kann es zu zentraler Erregung und Krämpfen kommen

KI: AV-Block II. und III. Grades

5. Klasse IC- Antiarrhythmika

S: Propafenon, Flecainid

Ind: supraventrikuläre Tachyarrhythmien, v.a. mit Vorhofflimmern, ventrikuläre tachykarde lebensbedrohliche Arrhythmien

Wm: kaum Beeinflussung der Aktionspotenzialdauer, aber **starke Blockade des schnellen Natriumeinstroms in der Phase 0 des Aktionspotenzials** durch lange Interaktionszeit mit dem Natriumkanal → QRS-Intervall-Verlängerung im EKG; Propafenon → in höheren Konzentrationen: Antagonisierung der β -adrenergen Rezeptoren

Pk: Metabolismus über **CYP2D6**

UAW: Schwindel, Sehstörungen, **proarrhythmische Wirkungen** v.a. bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen

WW: CYP2D6-Inhibitoren → Dosisanpassung

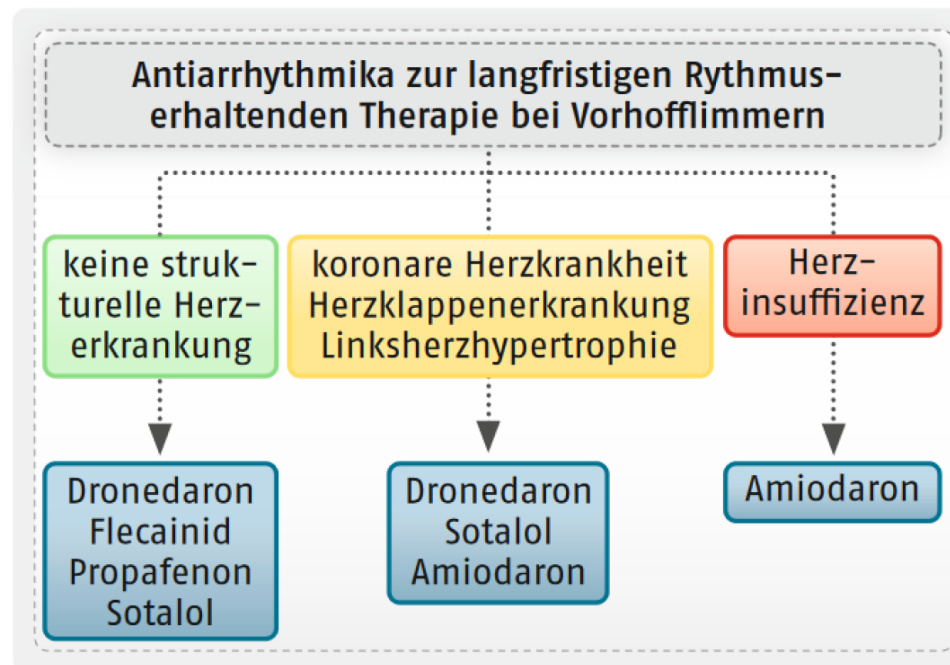
KI: Vorhofflimmern, das schon seit Langem besteht; Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, AV-Block, Herzklappenerkrankungen

5. Klasse III- Antiarrhythmika

S: Sotalol, Amiodaron, Dronedaron, Vernakalant

Wm: Verlängern vorrangig durch **Blockade von Kaliumkanälen** die Aktionspotenzialdauer

UAW: Auslösung einer **Torsade-de-pointes-Arrhythmie** durch Aktionspotenzialverlängerung



• **Abb. 35.5** Antiarrhythmika bei Vorhofflimmern. Nach ESC Pocket Guidelines

5. Klasse III- Antiarrhythmika: Amiodaron, Dronedaron

Ind: supraventrikuläre und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen

(Amiodaron > Dronedaron); Amiodaron wirkt auch bei Arrhythmien, die auf andere Antiarrhythmika nicht ansprechen

Wm: Blockade einer Vielzahl von repolarisierenden und depolarisierenden Ionenkanälen (Multikanalblocker); Hemmung repolarisierender Kaliumkanäle ☐ Verlängerung der Refraktärzeit und des QT-Intervalls; Blockade des schnellen Natriumeinstroms, dadurch Geschwindigkeit der Erregungsleitung nimmt ab; Blockade von Calciumkanälen und Hemmung von α - und β -Adrenozeptoren, dadurch Abnahme der Herzfrequenz und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, Blutdrucksenkung

Pk: hoher First-Pass-Effekt; Amiodaron ist sehr lipophil ☐ Verteilung in Herz, Muskulatur und Fettgewebe, dadurch schlecht steuerbar; Metabolismus über CYP3A4

UAW: QT-Intervall-Verlängerung (Torsades de pointes), Bradykardie, toxische Effekte auf Lunge und Leber, gastrointestinale Beschwerden, Geschmacksstörungen Amiodaron ☐ Ablagerungen in der Hornhaut des Auges, Photosensibilisierung, Hyperpigmentierung der Haut mit schwarzvioletter Verfärbung, aufgrund des Gehalts an Iod können Schilddrüsenfunktionsstörungen auftreten

WW: keine gleichzeitige Gabe mit Arzneistoffen, die das Risiko für Torsades de pointes erhöhen und zu Hypokaliämie führen (Laxanzien, Thiazid- und Schleifendiuretika), CYP3A4-Inhibitoren können Plasmaspiegel stark erhöhen Amiodaron ist ein Inhibitor von CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A4 sowie P-gp Dronedaron ist ein Inhibitor von CYP2D6 und P-gp

KI: Sinusbradykardie, Leitungsverzögerungen, vorbestehende QT-Verlängerung, Hypokaliämie, Schwangerschaft, Stillzeit

Amiodaron: **Schilddrüsenerkrankungen, Iodallergie**, Angioödem; Dronedaron: permanentes Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz

Literaturquellen

Geisslinger, Menzel, Gudermann, Hinz, Ruth: Mutschler Arzneimittelwirkungen; 11. Auflage;
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie; 12. Auflage; Elsevier GmbH
2017

Franz-Xaver Reichl, Klaus Mohr, Lutz Hein, Reinhard Hickel: Taschenatlas der Pharmakologie und Toxikologie für
Zahnmediziner; Thieme 2007

Franz-Xaver Reichl, Klaus Mohr, Lutz Hein, Reinhard Hickel: Atlas der Pharmakologie und Toxikologie für Zahnmediziner;
Thieme 2014

http://www.physiologie.uni-wuerzburg.de/fileadmin/03040300/lehre/wintersemester/herz_kreislauf_2.pdf

https://eref.thieme.de/ebooks/pdf/cs_10278468/210930109_002_005_013.pdf

<https://www.kardiologie.org/herzinsuffizienz/dapagliflozin-zur-therapie-bei-herzinsuffizienz-zugelassen/18558016>

Nishiga, M., Wang, D.W., Han, Y. *et al.* COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives.
Nat Rev Cardiol **17**, 543–558 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9>

Zusammenfassung Diuretika: WW, PK, AW, UAW

Osmotische Diuretika

Leitsubstanz: Mannit, ein Zuckeralkohol

- ▶ Renale Ausscheidung zusammen mit einem „osmotischen Äquivalent“ an Wasser.
- ▶ Intravenöse Zufuhr, glomeruläre Filtration, keine tubuläre Rückresorption.
- ▶ Ausschwemmung bestimmter Organödeme. Prophylaxe einer Schockniere.
- ▶ Bei kardialer Schwäche Gefahr eines Lungenödems

Carboanhydrase-Hemmstoffe

Leitsubstanz: Acetazolamid

- ▶ Hemmung der Carboanhydrase.
- ▶ Als diuretisches Prinzip von geringer Bedeutung. Anwendung noch bei Glaukom; zur lokalen Anwendung am Auge: Dorzolamid.

Schleifendiuretika

Leitsubstanz: Furosemid

- ▶ Hemmung eines $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -Cotransporters im dicken Abschnitt des aufsteigenden Schenkels der Henle-Schleife. Starke Natriurese, auch renale K^+ -Ausscheidung gesteigert. Bei i. v. Gabe auch vasodilatatorisch in venösen Kapazitätsgefäßen.
- ▶ Orale und parenterale Zufuhr, glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion.
- ▶ Ödeme, insbesondere Lungenödem; Prophylaxe einer Schockniere; schwere Hyperkalzämie.
- ▶ Kollaps- und Thrombosegefahr infolge zu starker Bluteindickung, Elektrolytstörungen, Beeinträchtigung des Hörvermögens.

Kalium-sparende Diuretika

Amilorid und Triamteren

- ▶ Blockade eines Na^+ -Kanalproteins im Verbindungstubulus und in den Sammelrohren, dadurch Hemmung der Rückresorption von Na^+ im Austausch gegen K^+ : Förderung der Na^+ -Ausscheidung unter K^+ -Einsparung.
- ▶ Orale Zufuhr, glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion.
- ▶ Schwach wirksam, daher in Kombination mit den zu K^+ -Verlust führenden Thiaziden.
- ▶ Hyperkaliämie, wenn chronisch als Einzelsubstanz gegeben.

Thiazid-Diuretika

Leitsubstanz: Hydrochlorothiazid

- ▶ Hemmung eines $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ -Cotransporters in der luminalen Membran der Tubuluszellen im distalen Konvolut. Renale K^+ -Ausscheidung wird vermehrt, Ca^{2+} -Ausscheidung herabgesetzt.
- ▶ Orale Zufuhr, glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion.
- ▶ Chronische Anwendung bei Hypertonie und Herzinsuffizienz, akute Anwendung zur Ausschwemmung von Ödemen.
- ▶ Hypokaliämie (Kalium-reiche Kost!). Selten Hyperurikämie, Hyperglykämie.

Aldosteron-Antagonisten

Spironolacton, Eplerenon

- ▶ Blockade des intrazellulären Mineralocorticoid-Rezeptors in den Zellen des Verbindungstubulus und Sammelrohres, dadurch Hemmung der Aldosteron-induzierten Synthese von Transport-Proteinen. Förderung der Na^+ -Ausscheidung unter K^+ -Einsparung, langsamer Wirkungseintritt.
- ▶ Orale (und selten nötige parenterale) Zufuhr.
- ▶ Aszites infolge Leberzirrhose; primärer und sekundärer Hyperaldosteronismus, Herzinsuffizienz, Reservesubstanzen in der Hypertonietherapie.

- ▶ Wirkungsweise
- ▶ Pharmakokinetik
- ▶ Anwendung
- ▶ Wirkungsweise

