

Ca²⁺-Antagonisten (=Calcium-Kanal-Blocker)

(Ca²⁺-Antagonisten)

Gruppe	Freiname	Handelname	Bio.-Verf.	HWZ	Wirk.-Max	Sinusknoten	AV-Überleitung	Myokard	Gefäßtonus	Indikation
Nifedipin-Typ (Dihydropyridine)	Nifedipin	Adalat®	~50%	2-5h	1h	-	-	(↓)	↓↓	KHK, RR, Raynaud
	Amlodipin	Norvasc®		>36h	Tage					RR, KHK
	Felodipin	Modip®		8 h	RR					
	Isradipin	Lomir®		8 h	RR					
	Nicardipin	Antagonil®		4-5h	KHK, RR					
	Nimodipin	Nimotop®	~15%	5-10 h	1h					SAB
	Nisoldipin	Baymycard®	~8%	8-11 h	2h					KHK, RR (!Koronarien)
	Nitrendipin	Bayotensin®	~20%	7-8 h	2h					RR
	Lercanidipin	Carmen®		8-10h	RR					
Nilvadipin	Escor®		15-20 h	RR						
Diltiazem –Typ (Benzodiazepine)	Diltiazem	Dilzem®	40-50 %	4h	1h	↓	↓	↓	↓	(KHK), RR SHRST
Verapamil-Typ (Phenylalkylamine)	Verapamil	Isoptin®		3-7(12)h		↓	↓↓	↓ - ↓↓	(↓)	(KHK, RR) SHRST
	Gallopamil	Procorum®		3-8h						(KHK, RR) SHRST

RR= Arterielle Hypertonie

KHK = Koronare Herzkrankheit

SAB= Subarachnoidalblutung

SHRST= supraventr. Herzrhythmusstörungen

Ca²⁺-Antagonisten (=Calcium-Kanal-Blocker)

(Ca²⁺-Antagonisten)

	L-Kanal-Blocker			T-Kanal-Blocker	
	Nifedipin	Diltiazem	Verapamil	Mibefradil	
Herzfrequenz	↑ (reflektorisch)	↓	↓↓↓	(↓)	
AV-Überleitung	0	↓	↓↓	0-(↓)	
Kontraktilität	0-↓	↓	↓↓	0	
TPR	↓↓↓	↓↓	↓	↓-↓↓	
HZV	↑-↑↑	0	(↓)		
Koronarperfusion	↑-↑↑	↑	↑	↑	
Neuroendokrine Aktivierung	↑ Amlodipin: (†)	↑	↑	0	
Zusammenfassung Gefäße	Afterload Senkung>> Preload Senkung				
Gefahren	- Hypotonie, Flush Kopfschmerz - Reflextachykardie - Knöchelödeme	- Bradykardie, AV-Blockierung - negative Inotropie, Hypotension - Obstipation - CAVE: Kombination mit β-Blockern oder Digitalis		Wegen Arzneimittelinteraktionen (cytochrom P450) außer Handel	

Ca²⁺-Antagonisten (=Calcium-Kanal-Blocker)

(Ca²⁺-Antagonisten)

Charakteristika • nichtselektive C. wie Etabenon, Fendilin, Lidoflazin u. Perhexelin besitzen relativ gering ausgeprägte calciumantagonistische Wirkungen.

Rezeptoren • **spannungsabhängige Ca²⁺-Kanäle** [=VOCC= Voltage Operated Calcium Channels]
- 4 Arten: L- ; T-; P- ; N-Kanäle
→ bisherige Ca²⁺- Antagonisten (Dihydropyridine, Diltiazem, Verapamil) blockieren **L-Kanäle**

• **rezeptorabhängige Ca²⁺-Kanäle** [= ROCC = Receptor Operated Calcium Channels]

Bedeutung:

• erhöhte zytosolische Calcium-Konzentrationen führen zu gesteigerter Kontraktilität kardialer und vaskulärer glatter Muskelzellen

Applikation & Invasion

- enterale Resorption 80-90
- bioverfügbarkeit durch First-pass-Effekt deutlich niedriger (10-60%)
- Plasmaeiweißbindung: 80-90%
- HWZ: 2-8h
- Renale Elimination

UAW

- Hypotonie, pektanginöse Beschwerden, bradykarde HRST
- Flush,
- Knöchelödeme,
- Kopfschmerz, Schwindel
- gastrointestinale Störungen
- Gingivahyperplasie

- Vasodilatation → reflektorische Tachykardie [v.a. Nifedipin, kaum Diltiazem]
→ Sympathikus- und RAAS-Aktivierung (TPR bleibt trotzdem vermindert)

Kontraindikation

- Schock
- Hypotonie (RRsys < 90 mmHg)
- Herzinsuffizienz (NYHA Grad III-IV) ; frischer Myokardinfarkt
- AV-Block
- Bradykardie
- höhergradige Aortenstenose

- Graviddität
- Stillzeit

Interaktion **Ca²⁺-Antagonisten und Digoxin:** durch Verminderung der enalen Digoxinclearance resultiert eine Zunahme des Herzglykosidspiegels

- Verapamil, Diltiazem: Zunahme des Plasmaspiegels um bis zu 73%
- Nifedipin; Gallopamil: geringe bis zu vernachlässigende Zunahme (Gallopamil ~15%)

Überdosierung und Intoxikationen

- **Calciumgluconat** hebt die Wirkung von Ca²⁺-Antagonisten auf
- symptomatisch bei RR↓ : Schocklage, Volumen, ggfs. Vasokonstriktoren
- symptomatisch bei Bradykardie: Atropin, Orciprenalin, ggfs. Schrittmacher

Ca²⁺-Antagonisten (=Calcium-Kanal-Blocker)

(Ca²⁺-Antagonisten)

Wirkung

Die Blockade des Ca²⁺-Einstroms in glatte Muskulatur, Myokard und Erregungsbildungs-/ Erregungsleitungssystem:

- **glatte Muskulatur:** Hemmung des Ca²⁺-Einstroms bewirkt
 - Dilatation der Widerstandsgefäße (Arteriolen) → TPR ↓
→ Afterload ↓ >> Preload ↓ (bzw. unbeeinflusst) [→ Enddiastolische Volumen ↓ und Schlagvolumen ↓] → O₂-Bedarf ↓
 - Dilatation epikardialer Koronarien → O₂-Angebot ↑

CAVE: bei Kombination von Ca²⁺-Antagonisten (Nachlastsenkung) und Nitraten (Vorlastsenkung) → erhöhte Gefahr überschießender RR ↓

- **Arbeitsmyokard:** verminderter Ca²⁺-Einstrom
 - Hemmung der elektromechanischen Kopplung
 - Kontraktilität ↓ (= **negativ inotrop**)
 - O₂-Verbrauch ↓
- **Erregungsbildung/-leitung:**
 - in Sinus- und AV-Knoten erfolgt die Potentialbildung weitgehend durch den langsamen Ca²⁺-Einstrom; im Arbeitsmyokard der Vorhöfe und Ventrikel dagegen bewirken die spannungsgesteuerten Na⁺-Kanäle einen schnellen Na⁺-Einstrom und somit einen raschen AP-Anstieg
 - Ca²⁺-Antagonisten blockieren den langsamen Ca²⁺-Einstrom
 - Sinusknoten: verlangsamte AP-Bildung = **negativ chronotrop**
 - AV-Knoten: verlangsamte Überleitung = **negativ dromotrop**

CAVE: • Verapamil nicht mit β -Blockern kombinieren, da Gefahr des AV-Blocks
• Bradykardie z.T. kompensiert durch reflektorische Frequenzsteigerung

- **weitere Wirkungen:**
 - **natriuretischer Effekt der Dihydropyridine**
 - **Vasoprotektion und Kardioprotektion** [v.a. *Diltiazem*]
 - stoffwechsellneutral

Die Ca²⁺-Antagonisten unterscheiden sich in der Wirkung auf glatte Muskulatur, Myokard und Erregungsbildungs/-leitung

- **Nifedipin**-Typ: Wirkungsschwerpunkt an **glatter Muskulatur**
- **Diltiazem**-Typ: Wirkung an **glatte Muskulatur, Myokard und Erregungsbildungs/-leitung**; **Vasop-** und **Kardioprotektion**
- **Verapamil**-typ: Wirkungsschwerpunkt an **Myokard und Erregungsbildungs/-leitung**

Die hämodynamischen Wirkungen variieren in Abhängigkeit von Dosis, Applikationsart und Ausmaß einer linksventrikulären Dysfunktion

Nifedipin: - hohe Dosen: → RR (arteriell) ↓ → reflektorische Sympathikusaktivierung → Tachykardie, Kontraktilität ↑
- niedrige Dosen: → Vasodilatation → kompensatorisch Kontraktilität ↑

Verapamil: - ohne linksventrikulärer Dysfunktion: → (Kontraktilität ↓), Vasodilatation → kompensatorisch Kontraktilität ↑
- bei linksventrikulärer Dysfunktion: Kontraktilität ↓↓

Ca²⁺-Antagonisten (=Calcium-Kanal-Blocker)

(Ca²⁺-Antagonisten)

Indikation

	Nifedipin-Typ	Diltiazem-Typ	Verapamil-Typ
KHK	(+)	(+)	(+)
Arterielle Hypertonie	+	+	(+)
Supraventrikuläre HRST	0	+	+

Organsystem	Wirkung	Indikation	Pharmakon
Peripheres Gefäßsystem	Arterielle Dilation → Afterload ↓	<ul style="list-style-type: none"> • Arterielle Hypertonie • Raynaud – Syndrom • KHK: <ul style="list-style-type: none"> - Langzeitbehandlung (antiatherogene Wirkung!) - stabile und instabile Angina pectoris ab 1 Woche nach Myokardinfarkt 	Nifedipin (nicht Nifedipin, da AP-Gefahr durch HF ↑)
Koronarien	Epikardiale Dilation	<ul style="list-style-type: none"> • KHK; Angina pectoris • Koronarspasmen (Prinzmetal-Angina) • Reokklusionsprophylaxe nach Koronardilatation 	Akut: Nifedipin Chronisch: Diltiazem nicht Nifedipin
Zerebralf Gefäße	Dilatation	<ul style="list-style-type: none"> • Gefäßspasmen (z.B. bei akuter Subarachnoidalblutung) 	
Erregungsbildungs/ Erregungsleitung	Negativ chronotrop Negativ dromotrop	<ul style="list-style-type: none"> • supraventrikuläre Tachykardien 	Verapamil-Typ
Myokard	Negativ inotrop	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM) 	Verapamil , Diltiazem (nicht Nifedipin)
Hohlorgane	Tonus glatter Muskulatur ↓	<ul style="list-style-type: none"> • Achalasie 	Nifedipin

Nifedipin [Adalat®]

(Ca²⁺-Antagonisten)

Charakteristika

- Dihydropyridinderivat

Rezeptoren

- Blockade der **spannungsabhängigen L-Typ- Ca²⁺-Kanäle** und somit Verlangsamung des langsamen Ca²⁺-Einstroms

Applikation & Invasion

- enterale Resorption 90%
- Bioverfügbarkeit durch hohen First-pass-Effekt in der **Leber** deutlich niedriger (45-65%)
- HWZ: 2-5h (nicht retardierte Form)
- fast vollständige hepatische Metabolisierung; Dosisanpassung bei Leberinsuffizienz

- orale Applikation: - Wirkdauer 4-6h; retardiert bis zu 8-12 h
- Kapsel zerbeißen: Wirkungseintritt nach (3-) 5-10min.

- i.v. Applikation: Perfusor lichtgeschützt, da Nifedipin unter UV-Exposition zerfällt

Wirkung

Erregungsbildung	Erregungsleitung	Myokard	Gefäße
In therapeutischer Dosierung keine Effekte		gering negativ inotrop (kompensiert durch reflektorische Sympathikussaktivierung)	Arterielle Vasodilatation Afterload ↓↓ >> preload ↓

Indikation

- Mittel der Wahl bei **hypertensiver Krise** → i.v.-Applikation oder kapsel zerbeißen (siehe oben)
- arterielle hypertonie
- stabile Angina pectoris
- Raynaud- Syndrom
- Achalasie

Nifedipin [Adalat®]

(Ca²⁺-Antagonisten)

UAW

- durch Vasodilatation: Kopfschmerz, Wärmegefühl, Flush, periphere Ödeme, reflektorische Tachykardie
- gering negativ inotrop
- Gefahr der Verstärkung und Auslösung von **Angina pectoris** (v.a. bei Monotherapie)
Mechanismen: - RR↓, HF↑,
 - **Steal Phänomen** (verminderte Perfusion poststenotisch durch generalisierte Vasodilatation)
→ droht besonders bei hochgradigen, proximal gelegenen Koronarstenosen

CAVE: bei Kombination mit Nitraten erhöhte Gefahr von:

- überschießenden RR↓ (gilt für alle Ca²⁺-Antagonisten)
- reflektorische Tachykardien (v.a. Nifedipin-Gruppe)

Bemerkung: **periphere Ödeme:**

- die gehäuft unter Nifedipin auftretenden Knöchelöeme sind nicht kardial stauungsbedingt, sondern entstehen infolge einer ausgeprägten Vasodilatation mit erhöhter kapillärer Filtration → beinhochlagerung, Bandage, Dosisreduktion; **keine Diuretika**

Kontraindikation

- **Herzinsuffizienz**
- **Instabile Angina pectoris**
- **schwere stenosierende Herzvitien** (Aortenklappenstenose); **hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie**(=HOCM)
→ da durch die Vasodilatation mit Nachlastsenkung ein ausgeprägter RR-Abfall mit Dekompensation und verminderter Koronarperfusion ausgelöst werden kann
- **schwere Hypotension**
- Schwangerschaft
- Stillzeit

Interaktion

- **Antihypertensiva:** → additive RR-Senkung
- **Narkotika:** → additive RR-Senkung
- **Chinidin:** → Chinidin-Spiegel ↓, nach Absetzen des Ca²⁺-Antagonisten ↑
- **Digoxin, Theophyllin:** → inhibition von CYP3A4 durch Ca²⁺-Antagonisten → Plasmaspiegel der angeführten Substanzen ↑
- **NSAID:** → Hemmung der Prostaglandinsynthese, Na⁺- und H₂O- Retention → verminderte RR-Senkung

Dosierung

- **Ca²⁺-Antagonisten und Digoxin:** durch Verminderung der renalen Digoxinclearance resultiert eine Zunahme des Herzglykosidspiegels
 - Verapamil, Diltiazem: Zunahme des Plasmaspiegels um bis zu 73%
 - Nifedipin, Gallopamil: geringe bis zu vernachlässigende Zunahme (Gallopamil ~15%)

Überdosierung und Intoxikationen

- **Calciumgluconat** hebt die Wirkung von Ca²⁺-Antagonisten auf
- symptomatisch bei RR↓: Schocklage, Volumen, ggfs. Vasokonstriktoren
- symptomatisch bei Bradykardie: Atropin, Orciprenalin, ggfs. Schrittmacher

Nimodepin [Nimotop®]

(Ca²⁺-Antagonisten)

Charakteristika - Ca²⁺- Antagonist der Nfedipin-Gruppe (Dihydropyridinderivat)

Rezeptoren ● Blockade der **spannungsabhängigen L-Typ- Ca²⁺-Kanäle** und somit Verlangsamung des langsamen Ca²⁺--Einstroms

Applikation & Invasion ● oral und i.v. applizierbar ● enterale Resorption 90%
● Bioverfügbarkeit (oral) : 10-15%
● HWZ: 5h
● lichtempfindlich
● ZNS-gängig

Wirkung ● **deutliche zerebrovaskuläre Wirkung**

Indikation ● **zerebrale Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung (SAB):**
- nach einer SAB treten zerebrale Vasospasmen auf, die fokale Ischämien bis hin zum Apoplex mit entsprechender neurologischer Symptomatik hervorrufen können → Auslöser der Spasmen: u.a. Serotonin und Abbauprodukte des Hämoglobins
● altersbedingte Hirnleistungsstörungen: Indikationserweiterung auf die zerebrovaskuläre Insuffizienz

CAVE: Vorsicht bei erhöhtem Hirndruck

UAW

Kontraindikation

Interaktion

Dosierung

Überdosierung und Intoxikationen ● **Calciumgluconat** hebt die Wirkung von Ca²⁺-Antagonisten auf
● symptomatisch bei RR↓ : Schocklage, Volumen, ggfs. Vasokonstriktoren
● symptomatisch bei Bradykardie: Atropin, Orciprenalin, ggfs. Schrittmacher

Amlodipin [Norvasc®] ; Felodipin [Modip®]; Isradipin[Lomir®]; Nicardipin[Antagonil®] (Ca²⁺-Antagonisten)
Nisoldipin [Baymycard®] Nitrendipin[Bayotensin®];Lercanidipin[Carmen®]; Nilvadipin [Escor®]

Charakteristika - Ca²⁺- Antagonisten der Nifedipin-Gruppe (Dihydropyridinderivate)

Inaktivierung

Rezeptoren • Blockade der **spannungsabhängigen L-Typ- Ca²⁺-Kanäle** und somit Verlangsamung des langsamen Ca²⁺--Einstroms

Applikation & Invasion deutliche Unterschiede in der Pharmakokinetik:
• **langsames Anfluten** und **lange Wirkdauer** [z.B. Amlodipin] führen zu verminderter (durch die Vasodilatation bedingte) Gegenregulation; (siehe auch Trough-Peak-Verhältnis)

Wirkung - praktisch vergleichbare Wirkung mit Nifedipin
• **gefäßselektiv**
• **keine Beeinflussung von Erregungsbildung und/ oder Erregungsleitung**

Indikation - siehe Tabelle

UAW

Kontraindikation • **Herzinsuffizienz**
• **Instabile Angina pectoris**
• **schwere stenosierende Herzviten** (Aortenklappenstenose); **hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie(=HOCM)**
(*analog Nifedipin*) → da durch die Vasodilatation mit Nachlastsenkung ein ausgeprägter RR-Abfall mit Dekompensation und verminderter Koronarperfusion ausgelöst werden kann
• **schwere Hypotension**
• Schwangerschaft
• Stillzeit

Interaktion

Dosierung

Überdosierung
und
Intoxikationen

Verapamil [Isoptin®]

(Ca²⁺-Antagonisten)

Charakteristika

- Phenylalkylamindrivat

Rezeptoren

• Blockade der **spannungsabhängigen L-Typ- Ca²⁺-Kanäle** und somit Verlangsamung des langsamen Ca²⁺-Einstroms

Applikation & Invasion

- Resorption > 90%
- Bioverfügbarkeit: 10-20% (ausgeprägter **first-pass-Effekt** in der **Leber**; Bioverfügbarkeit bei Dauergabe: 35-40 %)
- HWZ: 3-7h
- **renale** und **biliäre Elimination** auch des aktiven Metaboliten → Kumulationsneigung bei Leberinsuffizienz

Wirkung

Erregungsbildung	Erregungsleitung	Myokard	Gefäße
Negativ chronotrop	Stark negativ dromotrop	Negativ inotrop	Geringe arterielle Vasodilatation

Indikation

- Weit verbreitete Anwendung als **Antiarrhythmikum** (Mittel der Wahl bei **supraventrikulären Tachyarrhythmien**)
- im angloamerikanischen Sprachraum breitere Verwendung in der **antianginösen (KHK)** und **antihypertensiven Therapie**

- **supraventrikulären HRST**
- **Angina pectoris**
- **Arterielle Hypertonie**
- **hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM)**

- Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM) :

(hypertrophe Herzmuskelerkrankung mit einer im im Ausflusstrakt gelegene funktionelle muskuläre Stenose)

- **positiv inotrope Pharmaka** (Herzglykoside, Sympathomimetika) verstärken funktionelle Stenose und sind kontraindiziert

- **den Füllungsdruck erniedrigende Pharmaka** (Nitrate) können über Preload ↓ zu einer akuten Dekompensation führen → ebenfalls kontraindiziert

Medikamentöse Therapie: - **β-Blocker** oder **Ca²⁺-Antagonisten vom Verapamil-Typ** (durch negativ inotrope ökonomisierte herzarbeit)

UAW

- Bradykardie
- AV-Blockierung (bis AV-Block III. Grades)
- negative Inotropie, Hypotension
- Obstipation
- Kopfschmerzen, Schwindel

Kontraindikation

- dekompensierte Herzinsuffizienz
- AV-Block > I. Grades
- Sick-Sinus-Syndrom
- nicht arrhythmiebedingter kardiogener Schock
- Vorhofflattern/-flimmern **mit** Präexitationssyndrom
- Kombination mit β-Blockern

Interaktion

• **Kombination von Antiarrhythmika:** → **Bradykardie, AV-Block, Kardiodepression**
(Klasse I-IV: Na⁺-Kanallocker, β-Blocker, Amiodaron/Solatol, Ca²⁺-Antagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp) untereinander :):

- **Inhalationsanästhetika:** → **Bradykardie, AV-Block, Kardiodepression**
- **Carbamazepin, Ciclosporin, Digitalis, Theophyllin:** → Inhibition von CYP 3A4 durch Ca²⁺-Antagonisten → Plasmaspiegel der angeführten Substanzen ↑
- **CYP 3A4-Inhibitoren:** → grundsätzlich Abbauehemmung für alle Ca²⁺-Antagonisten möglich → Plasmaspiegel der Ca²⁺-Antagonisten ↑, verstärkte RR! ↓
- **NSAID:** → Hemmung der Prostaglandinsynthese, Na⁺- und H₂O-Retention → verminderte RR-Senkung
- **Lithium:** → Neurotoxizität ↑, ggfs. Lithiumspiegel ↓ (Mechanismus unklar)
- **Muskelrelaxantien:** → Muskelrelaxation ↑ (Mechanismus unklar)

Überdosierung und Intoxikationen

- **Calciumgluconat** hebt die Wirkung von Ca²⁺-Antagonisten auf
- symptomatisch bei RR↓ : Schocklage, Volumen, ggfs. Vasokonstriktoren
- symptomatisch bei Bradykardie: Atropin, Orciprenalin, ggfs. Schrittmache

Gallopamil [Procorum®]

(Ca²⁺-Antagonisten)

- Charakteristika*
- Ca²⁺- Antagonisten der Verapamil-Gruppe (Phenylalkylamindrivat)
 - nahezu identisch mit Verapamil

- Rezeptoren*
- Blockade der **spannungsabhängigen L-Typ- Ca²⁺-Kanäle** und somit Verlangsamung des langsamen Ca²⁺--Einstroms

- Applikation & Invasion*
- Resorption > 90%
 - Bioverfügbarkeit: 10-20% (ausgeprägter **first-pass-Effekt** in der **Leber** ; Bioverfügbarkeit bei Dauergabe: 35-40 %)
 - HWZ: 3-7h
 - **renale und biliäre Elimination** auch des aktiven Metaboliten → kumulationsneigung bei Leberinsuffizienz

Wirkung

	Erregungsbildung	Erregungsleitung	Myokard	Gefäße
	Negativ chronotrop	Stark negativ dromotrop	Negativ inotrop	Geringe arterielle Vasodilatation

- Indikation*
- **Angina pectoris** inkl. **vasospastischer AP** (prinzmetal- Angina)
 - supraventrikuläre Tachykardien
 - Tachyarrhythmien

- UAW*
- Bradykardie
 - AV- Blockierung (bis AV- Block III. Grades)
 - negative Inotropie, Hypotension
 - Obstipation
 - Kopfschmerzen, Schwindel

- Kontraindikation*
- dekompensierte Herzinsuffizienz
 - AV-Block > I. Grades
 - Sick- Sinus-Syndrom
 - nicht arrhythmiebedingter kardiogener Schock
 - Vorhofflattern/-flimmern **mit** Präexitationssyndrom
 - Kombination mit β-Blockern

Diltiazem [Dilzem®]

(Ca²⁺-Antagonisten)

Charakteristika - Benzodiazepinderivat

Inaktivierung

Rezeptoren ● Blockade der **spannungsabhängigen L-Typ- Ca²⁺-Kanäle** und somit Verlangsamung des langsamen Ca²⁺--Einstroms

Applikation & Invasion ● Resorption > 90%
● Bioverfügbarkeit: 40-60 %
● HWZ: 4-7h
● überwiegend **biliäre Elimination** → CAVE: Kumulationsneigung bei Leberinsuffizienz

Wirkung - Wirkungsspektrum zwischen Nifedipin und Verapamil
● geringere Vasodilatation als Nifedipin
● geringere kardiodepressive Wirkung als Verapamil

Erregungsbildung	Erregungsleitung	Myokard	Gefäße
negativ chronotrop	negativ dromotrop	negativ inotrop	arterielle Vasodilatation: Afterload ↓ >> Preload ↓

Indikation ● **supraventrikulären HRST**
● **Angina pectoris**
● **Arterielle Hypertonie**
● **hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM)**

UAW ● durch Vasodilatation: Kopfschmerz, Wärmegefühl, Flush, periphere Ödeme
● Bradykardie
● negative Inotropie, Hypotension
● AV-Blockierung
● Obstipation (seltener als bei Verapamil)

Kontraindikation ● dekompensierte Herzinsuffizienz
● AV-Block > I. Grades
● Sick- Sinus-Syndrom
● nicht arrhythmiebedingter kardiogener Schock
● Vorhofflattern/-flimmern **mit** Präexitationssyndrom
● Kombination mit β-Blockern

ACE-Hemmer (=“Prile”)

(direkte Wirkstoffe ; Pro-Drugs)

	Freiname	Handelname	Bioverfügbarkeit	Überwieg. Elimination	HWZ	Dosisreduktion bei Keatinin-Clearance 30-60 ml/min	Wirkbeginn	Wirkdauer	
	Captopril	<i>Lopirin® Tensobon®</i>	~70 %	Niere		Ja	15-30 min.	8-12 h	
	Lisinopril	<i>Acerbon® Coric®</i>	~ 25%	Niere		Ja	1 h	24 h	
	Benazepril	<i>Cibacen®</i>	30-40 %	Niere / (Leber)		nein < 30ml /min ja	1 h	24 h	
	Cilazapril	<i>Dynorm®</i>	60-70 %	Niere		Ja	1-2 h	24 h	
	Enalapril	<i>Pres® Xanel®</i>	~40 %	Niere		Ja	1-2 h	18 h	
	Fosinopril	<i>Dynacil® Fosinorm®</i>	~35 %	Niere / Leber		Nein	1 h	24 h	
	Moexipril	<i>Fempress®</i>	~13% nüchtern	Niere / (Leber)		Ja	1-2 h	24 h	
	Peridopril	<i>Coversum®</i>	~30 %	Niere		Ja	1-2 h	24 h	
	Quinapril	<i>Accupro®</i>	~60 %	Niere		Ja	1-2 h	24 h	
	Ramipiril	<i>Delix® Vesdil®</i>	~60 %	Niere		Ja	1-2 h	48 h	
	Spirapril	<i>Quadropil®</i>	~45 %	Niere / Leber		Nein	1-2 h	> 24 h	
	Trandolapril	<i>Gopten® Udrik®</i>	40-60 %	Niere / Leber		Nein	1-2 h	24 h	

ACE-Hemmer (=“Prile”)

(ACE-Hemmer)

Charakteristika

- keine Reflextachykardie in der Hypertonithherapie
- keine Verschlechterung der Stoffwechsellage

Inaktivierung

- **renal Elimination** → Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz
Ausnahme: Fosinopril, Spirapril, Trandolapril u.a. z.T Benazepril, Moexipril → duale Elimination (Niere/Leber)

Bemerkung. Dualer Ausscheidungsmodus

- die aktiven Metabolite werden **renal** und **billiär** eliminiert
 - bei Insuffizienz eines Organsystems kompensatorisch erhöhte Elimination über das andere Ausscheidungsorgan
 - keine/verminderte Kumulationsgefahr bei Niereninsuffizienz
- CAVE: wie alle anderen ACE-Hemmer können auch die einer dualen Ausscheidung unterliegenden Pharmaka eine eingeschränkte Nierenfunktion zusätzlich verschlechtern

Rezeptoren

RAAS

- Unterscheidung zweier RAAS: 1) **humorales** RAAS (im Plasma lokalisiert)
2) **lokales**, auf Organe (Niere, Herz, Gefäßsystem) bezogenes RAAS
 - ungleiche Verteilung beider Systeme; das lokale RAAS ist weitaus höher an der AT II – Produktion beteiligt
- **bei Applikation von ACE-Hemmern kommt der Blockade der lokalen RAAS die größere Bedeutung zu**
- durch ACE-Hemmer steigt der Plasma-Renin-Spiegel an, jedoch ist der Plasma-Renin-Spiegel kein Parameter für die Wirkung von ACE-Hemmern

Applikation & Invasion

- keine Toleranzentwicklung bei Langzeittherapie
 - perorale Einnahme; Enalapril auch i.v. verfügbar
- **Captopril**: (erster in der Therapie eingeführter ACE-Hemmer), SH-Gruppen haltig; **kurze HWZ** (15-30min) → **Applikation 2-3x/d notwendig**
- **übrige ACE-Hemmer**: keine SH-Gruppe; **geringere Dosierung** notwendig durch **längere Wirkdauer** (günstig für einmalige Applikation/d)

Kontraindikation

- Schwangerschaft und Stillzeit (teratogen bei fortgeschrittener Schwangerschaft)
- **angioneurotisches Ödem**

Relative Kontraindikation (engmaschige Kontrolle; Dosisanpassung):

- bilaterale Nierenarterienstenose oder bei Einzelniere
- Aortenstenose und anderen Stenosen des Ausflusstraktes (Gefahr der Dekompensation durch Afterload-Senkung)
- Nierenfunktionsstörungen
- Autoimmunerkrankungen (Leukopeniegefahr)
- primärer Hyperaldosteronismus
- Hyponatriämie
- Hypotonie
- Leberfunktionsstörung
- schwere Herzinsuffizienz

Interaktion

- **RR-senkende Pharmaka**: → additive RR-Senkung
(Antihypertensiva β -Blocker, Diuretika, Nitrate, Vasodilatoren, barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Alkohol, Narkotika)
- **Allopurinol, Glukokortikoide, Immunsuppressiva, Procainamid, Zytostatika**: → erhöhte Gefahr von Blutbildveränderungen
- **NSAID**: → Hemmung der Prostaglandinsynthese (PGE: vasodilatorisch), Na^+ - und H_2O - Retention → verminderte RR-Senkung
- **Kalium, kaliumsparende Diuretika** (Spironolacton, Amilorid, triamteren), **Heparin**: → Hyperkaliämie
- **Lithium**: → verminderte renale Lithiumelimination → verstärkte Lithium-Effekte
- **orale Antidiabetika, Insulin** → verstärkte BZ-Senkung, BZ-Schwankungen
- **AT II-Antagoniste**: → Wirkungsverstärkung (keine anerkannte therapeutische Empfehlung)

Dosierung

- die Dosierung bei Herzinsuffizienz ist niedriger als bei der antihypertensiven Therapie

Überdosierung
und
Intoxikationen

ACE-Hemmer

(ACE-Hemmer)

Wirkung

kompetitive Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyms [= Kininase II]

- vasokonstriktorisches **AT II** ↓
- **Aldosteron** –Sekretion ↓ → **renale Na⁺ und H₂O- Resorption** ↓
- **Wirkungsverlängerung** des vasodilatatorischen **Bradykinins** → **Prostazyklin / EDRF** ↑
 - **Vasodilatation (Preload** ↓ , **Afterload** ↓) → **RR** ↓
 - **renale Vasodilatation** (v.a. der efferenten Arteriolen → **Filtrationsdruck** ↓) → **Nierendurchblutung** ↑ (→ Diuretikawirkung ↑) → Gesamteffekt: **GFR** ↔

Die RR-Senkung ist umso ausgeprägter, je stärker das RAAS zuvor aktiviert ist

- Reduktion der Sympathikusaktivität (→ UP-Regulation der β₁-Rezeptoren)
- **Hemmung bzw. Rückbildung** einer hypertoniebedingten **Myokard- und Gefäßhypertrophie**:
 - AT II zählt zu den Wachstumsfaktoren für Fibroblasten und Myozyten
 - ACE-Hemmer blockieren die ATII-induzierte Myokard- und Gefäßhypertrophie *bei hypertensiver Herzkrankheit*
- **Verhinderung** des „Remodeling“ nach **Myokardinfarkt**
- **Nephroprotektion**
 - ACE-Hemmer und AT II- Rezeptorantagonisten führen bei Nierenerkrankungen (inkl. **Diabetischer Nephropathie**) zu einer **verminderten Proteinurie** und einer **verminderten Progression der Nierenerkrankung**
- **Plasma-Lipid-Konzentration** ↓
- **Insulinsensibilität** ↑
- ACE-Hemmer mit SH-Gruppen (Captopril) : - **Reperfusionarrhythmien** ↓
 - evtl **Koronardilatation** und **Hemmung der Thrombozytenaggregation**

Hämodynamische Wirkungen der ACE-Hemmer

	Bei Hypertonie	Bei Herzinsuffizienz
Herzfrequenz	↔	↔ bis ↓
RR	↓	↔ bis ↓
HZV	↔	↑
TPR	↓	↓

Indikation

- ACE-Hemmer sind Mittel der Wahl bei:

- **arterieller (essentieller) Hypertonie**
 - CAVE: keine RR-Senkung beim primären Hyperaldosteronismus, da dieser Renin- bzw. AT II – unabhängig ist
 - umfangreicher Einsatz von ACE-Hemmern als Basistherapeutika
 - langfristiges Ziel ist neben der der RR-Senkung eine Minderung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität (auch durch β-Blocker u. Diuretika)
 - **chronischer Herzinsuffizienz**
 - bislang therapeutisch zugelassen bei HI: Benazepril, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Quinapril, Perindopril, Ramipril
 - ACE-Hemmer senken bei Herzinsuffizienz die Sterblichkeit umso mehr, je ausgeprägter die linksventrikuläre Dysfunktion
 - Indikation bei eingeschränkter systolischer Funktion, unabhängig von Symptomen der Herzinsuffizienz
 - **Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt**
 - ACE-Hemmer senken nach Myokardinfarkt die Sterblichkeit umso mehr, je höhergradiger die linksventrikuläre Dysfunktion
 - frühestmöglicher Therapiebeginn bei stabiler ämodynamik
 - **Therapiedauer:** - bei fehlender linksventrikulärer Dysfunktion: mind. 6 Wochen
 - bei linksventrikulärer systolischer Dysfunktion: langzeittherapie
 - **diabetischer Nephropathie (=diabetische Glomerulosklerose)**
 - Schädigung der glomerulären Kapillaren der Niere bei langjährigem, meist mehr als 10 Jahre bestehendem Diabetes mellitus
- **zusätzliche Anwendung: Captopril-Test**

Klassenspezifische Nebenwirkungen

→ beruhen auf der Hemmung des ACE und können daher bei allen ACE-Hemmern auftreten

- **überschießende RR↓ / schwere Hypotonie** → bevorzugt bei vorbestehender systolischer Aktivierung des RAAS:
 - Vorbehandlung mit Diuretika
 - renovaskulärer Hypertonie (Nierenarterienstenose)
 - Herzinsuffizienz
 - Hypovolämie (Fieber, Durchfälle)
 - Kochsalzarme Diät

Zur Vermeidung überschießender RR↓ wird zu Therapiebeginn eine **niedrige initiale Testdosis** empfohlen (Vorteil Captopril: kurze HWZ und Wirkdauer ; zudem ggfs. **kurzfristiges Absetzen der Diuretika**)

→ Therapie der überschießenden RR↓: Schocklage, kristalline Infusion (NaCl 0,9%), ggfs. Katecholamine

- **Hyperkaliämie** durch Abnahme der Aldosteronsekretion: → bevorzugt bei:
 - **Niereninsuffizienz**
 - Kombination mit **Kaliumsparern** (Triamteren, Amilorid) oder **Aldosteronantagonisten**
- Kombination von ACE-Hemmern mit **Thiaziden** zu empfehlen, da K⁺-neutraler Effekt (ACE-Hemmer wirken dem K⁺-Verlust durch Thiazide entgegen)
- Kombination von ACE-Hemmern mit **Aldosteronantagonisten** aufgrund möglicher Hyperkaliämie nicht sinnvoll
- RALES-Studie: bei der Kombination von ACE-Hemmern mit **Aldosteronantagonisten** ist auf ein **zusätzliches Schleifendiuretikum** zu achten
- **Niereninsuffizienz** bis hin zum **akuten Nierenversagen**
 - durch Verschlechterung der intrarenalen Hämodynamik; Nierenfunktion von Aktivität des RAAS abhängig
 - Risikokollektiv sind Patienten mit:
 - bilateraler Nierenarterienstenose
 - Nierenarterienstenose bei Einzelniere
 - schwerer generalisierter Artherosklerose bei grenzwertiger Nierenfunktion
- **angioneurotisches Ödem**
- unproduktiver **Reizhusten (5-20%)**
 - wahrscheinlich durch **Kumulation von Bradykinin** in der Bronchialschleimhaut
- **gastrointestinale Störungen**
- **cholestatischer Ikterus**
- **Hypoglykämie**

Allergisch/ toxische Nebenwirkungen: klinische Bedeutung: bei Präparatwechsel evtl. geringere UAW

- **allergische (Haut-) Reaktionen**: makulopapulöses Exanthem; Urtikaria (v.a. SH-haltige ACE-Hemmer)
- **Geschmacksstörung** (v.a. SH-haltige ACE-Hemmer)
- **Haarausfall**
- **Proteinurie**
 - überwiegend unter der früher üblichen hohen Dosierung bei vorbestehender Nierenerkrankung (vielfach Kollagenosen) aufgetreten
 - unter den heute üblichen Dosen und bei normaler Nierenfunktion seltenes Ereignis
- **Knochenmark-Depression**
 - Granulozytopenie (v.a. SH-haltige ACE-Hemmer)
 - v.a. bei immunsupprimierten Patienten mit Niereninsuffizienz

AT II-Effekte

(ACE-Hemmer)

Peripherer Widerstand

- direkte Vasokonstriktion
- Steigerung der noradrenergen Neurotransmission:
 - NA-Freisetzung \uparrow
 - NA-Wiederaufnahme \downarrow
 - vaskuläre Antwort \uparrow
- sympathischer Tonus \uparrow
- Freisetzung von Katecholaminen aus dem NNM

→ schnelle Pressor-Antwort

Nierenfunktion

- Na^+ -Rückresorption aus dem proximalen Tubulus \uparrow
- Freisetzung von Aldosteron aus der NNR (Na^+ -Rückresorption \uparrow ; K^+ -Exkretion \uparrow)
- renale Hämodynamik:
 - direkte renale Vasokonstriktion
 - adrenerge Neurotransmission \uparrow
 - renaler Sympthotonus \uparrow

→ langsame Pressor-Antwort

Kardiovaskuläre Struktur

- strukturelle Veränderungen:
 - Expression von Proto-Onkogenen \uparrow
 - Synthese von Wachstumsfaktoren \uparrow
 - Synthese extrazellulärer matrixproteine \uparrow
- Hämodynamik:
 - Nachlast \uparrow
 - Wandspannung \uparrow

→ vaskuläre und kardiale Hypertrophie und Remodelling

- normalerweise günstige Beeinflussung der Nierenfunktion von Hypertonikern durch ACE-Hemmer:
 - Hypertonie bedingte Nierenschäden (Indikator: Mikroalbuminurie) werden durch Senkung des intraglomerulären Drucks verzögert
 - antiproteinurischer Effekt
 - durch ACE-Hemmer kann es allerdings auch zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion (GFR↓, Kreatinin↑) bis hin zum (meist reversiblen) akuten Nierenversagen kommen; mögliche Ursachen:
 - Entstehung einer Hypotension mit Unterschreiten der renalen Autoregulationsgrenze
 - Unterschreitung des glomerulären Perfusionsdrucks (intraglomerulärer Druck ↓)
 - Stimuliertes RAAS mit AT II-abhängiger Hämodynamik
- AT II wirkt am Vas efferens vasokonstriktorisch und hält durch einen gesteigerten Tonus den glomerulären Filtrationsdruck aufrecht und sichert somit eine ausreichende GFR

ACE-Hemmer können bei vorbestehender Niereninsuffizienz eine weitere Einschränkung der Nierenfunktion hervorrufen. Regelmäßige Kontrolle von Retentionsparametern (Kreatinin, Harnstoff) und Serumelektrolyten (K⁺) ist unabdingbar

AT II-Rezeptorantagonisten

(direkte Wirkstoffe ; Pro-Drugs)

	Freiname	Handelname	Bioverfügbarkeit	HWZ	Elimination	
	Losartan	<i>Lorzaar®</i>	33 %	2(6-9) h	hepatisch + renal	
	Candesartan	<i>Atacand® Blopess®</i>	42 %	3 (-11) h	hepatisch: 40 % + renal: 60 %	
	Olmesartan	<i>Olmotec®</i>	25 %	10-45 h	hepatisch: 60 % + renal: 40 %	
	Valsartan	<i>Diovan®</i>	25 %	9 h	hepatisch: 70 % + renal: 30 %	
	Eprosartan	<i>Teveten®</i>	15 %	5-7 h	hepatisch: 90 % + renal: 10 %	
	Irbesartan	<i>Aprovel® Karvea®</i>	70 %	11-15 h	hepatisch: 80 % + renal: 20 %	
	Telmisartan	<i>Micardis®</i>	13 %	24 h	hepatisch	

AT II-Rezeptorantagonisten

Charakteristika

Vorkommen

Synthese

Inaktivierung

Rezeptoren

- **selektiver Antagonismus an AT₁-Rezeptoren**

Applikation & Invasion

- orale Applikation: - rasche Resorption
- unterschiedliche Bioverfügbarkeit
- **Varsartan**: Absorption durch Nahrung um bis zu 40% eingeschränkt
- **Losartan; Candesartan**: gering aktive bzw. Inaktive Prodrugs

Wirkung

- **selektiver Antagonismus an AT₁-Rezeptoren**: → Hemmung der AT II –Effekte:
 - Vasodilatation ↑
 - Aldosteron-Sekretion ↓ → renale Na⁺ und H₂O- Resorption ↓
- RR –Senkung ; Besserung einer Herzinsuffizienz
- **Nephroprotektion**
 - bei Nierenerkrankungen **verminderte Proteinurie** und **verminderte Progression der Nierenerkrankung**
- **urikosurischer Nebeneffekt**
(=Steigerung der renalen Harnsäureausscheidung durch Hemmung der Reabsorption)
CAVE: wegen der Gefahr tubulärer Harnsäureausfällungen ist zu achten auf eine:
 - **einschleichende Dosierung**
 - **ausreichende Flüssigkeitszufuhr**
 - (insbesondere initial) **ausreichende Zufuhr alkalisierender Salze** (bis zur Harnneutralisierung) sind
- **es bestehen v.a. lokale, organbezogene, ACE-unabhängige Synthesemöglichkeiten [z.B. Chymase]** von ATII, die durch AT II –Antagonisten blockiert werden können (nicht aber durch ACE-Hemmer)

!! ● keine Beeinflussung des Bradykinin-Stoffwechsels (im gegensatz zu ACE-Hemmern)

AT II-Rezeptorantagonisten

Indikation

- **arterielle Hypertonie**
- **chronische Herzinsuffizienz** (zulassung nur für Losartan)

AT II-Antagonisten sind bei arterieller Hypertonie und Herzinsuffizienz den ACE-Hemmern gleichwertig. Die Verträglichkeit ist besser (signifikant geringere UAW), die Langzeiterfahrungen aber eingeschränkt. Indikation bei der arteriellen Hypertonie und der Herzinsuffizienz v.a. wenn die Anwendung von ACE-Hemmer erwünscht, aber wegen UAW nicht möglich ist.

UAW

(insgesamt gute Verträglichkeit)

- Hyperkaliämie (v.a. bei vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung)
- Anstieg Retentionsparameter (v.a. bei vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung)
- Husten im Gegensatz zu ACE-Hemmern nur selten
- (vereinzelt) Angineurotische Ödeme
- überschießende RR↓ v.a. in Kombination mit Diuretika, bei Flüssigkeits- oder Salzmenge
- (gehäuft) Schwindel

Kontraindikation

- Schwangerschaft und Stillzeit (embryotoxisch)

Relative Kontraindikation (engmaschige Kontrolle; Dosisanpassung):

- bilaterale Nierenarterienstenose oder bei Einzelniere
- schwere Nierenfunktionsstörungen
- Kombination mit kaliumsparenden Diuretika oder Kaliumgabe
- hämodynamische bedeutsame Aortenklappenstenose, Mitraöklappenstenose oder HOCM (Gefahr der Dekompensation durch Afterload-Senkung)

Interaktion

- **RR-senkende Pharmaka:** → additive RR-Senkung (Antihypertensiva β-Blocker, Diuretika, Nitrate, Vasodilatoren, barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Alkohol, Narkotika)
- **Allopurinol, Glukokortikoide, Immunsuppressiva, Procainamid, Zytostatika:** → erhöhte Gefahr von Blutbildveränderungen
- **NSAID:** → Hemmung der Prostaglandinsynthese (PGE: vasodilatorisch), Na⁺- und H₂O- Retention → verminderte RR-Senkung
- **Kalium, kaliumsparende Diuretika** (Spironolacton, Amilorid, triamteren), **Heparin** :→ Hyperkaliämie
- **Lithium:** → verminderte renale Lithiumelimination → verstärkte Lithium-Effekte
- **orale Antidiabetika, Insulin** → verstärkte BZ-Senkung, BZ-Schwankungen
- **AT II-Antagoniste:** → Wirkungsverstärkung (keine anerkannte therapeutische Empfehlung)

Dosierung

Überdosierung
und
Intoxikationen

NO-Donatoren

Charakteristika

Vorkommen

Synthese

Endogenes NO

intaktes Endothel

- endogenes NO wird nur aus intaktem Endothel freigesetzt
- Freisetzung erfolgt nach mechanischer Stimulation (**Schubspannung**) oder Rezeptoraktivierung (**Acetylcholin, Serotonin, Histamin**)
- Lokale Wirkung des im Endothel gebildet NO **bei ungeschädigtem Endothel:**
 - Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur, v.a. der Venen und großen Koronararterien
 - Hemmung der Thrombozytenaggregation

geschädigtem Endothel/ Endothelläsion:

- der aus einer Endothelläsion (Arteriosklerose, Stenose) resultierende lokale NO-Mangel ist vom Organismus nicht zu kompensieren
- die NO-Freisetzung fördernden Substanzen (Acetylcholin, Serotonin, Histamin) wirken **am geschädigtem Endothel** nun:
 - vasokonstriktorisch
 - aggregationsfördernd

Exogenes NO:

Organische Nitrate

- Organische Nitrate sind Prodrugs → Stimulierung der cGMP-Bildung erst nach NO-Freisetzung
- Mechanismen der NO-Freisetzung:
 - in Anwesenheit von **SH-Donatoren**
 - Cyt-P450- abhängiger enzymatischer Stoffwechselweg

Melsidomin (bzw. SIN1), Natriumnitropussid

- setzen NO direkt frei

Inaktivierung

Rezeptoren

NO, NO-haltige Pharmaka bzw. Pharmaka aus deren Metaboliten NO entsteht, aktivieren die **Guanylatcyclyase: GTP → cGMP**

NO-Donatoren

Applikation & Invasion

Nitrattoleranz

- **multifaktoriell bedingte Abschwächung der Nitrateffekte bei kontinuierlicher Applikation** → Toleranzentwicklung nach **24-48h**
→ v.a. bei **höher dosierter Nitrattherapie mit kurzen Dosierungsintervallen**
 - Mögliche Mechanismen: - **Oxygenase** –abhängige Bildung **reaktiver Sauerstoffspezies** und **beshleunigte Inaktivierung des NO**
(- Erschöpfung des SH-Pools)
 - Ausbildung einer Nitrattoleranz ist abhängig: - von der **Applikationsform**
- der **Nitratdosis**
 - Vermeidung einer ausgeprägten Toleranzentwicklung durch Reduktion des Nitratspiegels:
- **nitratfreie (zw. –arme) Intervalle / intermittierende Medikation / asymmetrische Dosierung**
- **erhöhte Nitratdosis**
 - Empfehlung: - orale Retardform morgens und mittags → nächtliches nitratfreies Intervall
- ist der Patient im Intervall nicht beschwerdefrei: **Melsodomin**
- !! Melsidomin** setzt NO im Gegensatz zu Nitraten spontan frei → **keine Toleranzentwicklung**

Indikation

- **Akuter Angina pectoris-Anfall / KHK** [Anfallskupierung bzw. Prophylaxe;]
- **Akutes Koronarsyndrom und Nachbehandlung des MI**
- **akute /chronische Herzinsuffizienz** (Lungenödem, Cor pulmonale = Links- und Rechtsherzinsuffizienz)
- **Spasmen von Hohlgorganen** (Gallenkolik, Ösophagusspasmus)

UAW

- Kopfschmerz („**Nitratkopfschmerz**“) durch Dilatation von Hirngefäßen → intrakranieller Druck ↑ (bildet sich bei Therapiefortsetzung oft zurück)
- **Krreislaufdysregulation**
 - RR↓
 - reflektorische Tachykardie
 - Orthostase, durch venöses pooling bis zur **Nitratsynkope**

Kontraindikation

- **ausgeprägte hypotone Kreislaufzustände** (kardiogener Schock, schwere Hypotonie)
- **schwere stenoseorende Herzvitien** (da Gefahr der Dekompensation; z.B.. Aortenklappenstenose, HOCM)
- PDE-Hemmer
- Dihydroergotamin

Interaktion

- **RR-senkende Pharmaka**: → additive RR-Senkung
(Antihypertensiva; β-Blocker, Diuretika, Vasodilatoren, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Alkohol, Narkotika)
- **PDE-Hemmer** (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil): → Potenzierung der RR↓ (Kombination kontraindiziert)
- **Dihydroergotamin**: → RR ↑ (Wirkung von Dihydroergotamin ↑) [Kombination kontraindiziert]; → CAVE: DD Migräne, Nitratkopfschmerz
- für **Glycerolnitrat** i.v. mit **Heparin**: → Heparin-Wirkung ↓

Dosierung

CAVE: bei kontinuierlicher i.v.-Applikation kommt es innerhalb von 24 h zu einer Abschwächung der Nitrateffekte

NO-Donatoren

Wirkung

Funktionen bz.w Wirkung von NO:

Gefäßsystem: Vasodilatation (v.a. der venösen Kapazitätsgefäße [stärker als Erweiterung arterieller Widerstandsgefäße] und Koronargefäße)

- Verminderung der Vorlast (**Preload** ↓) durch venöse Dilation:
 - **postkapilläre venöse Kapazitätsgefäße** sind besonders nitratempfindlich → Volumenkapazität ↑
 - **venöses pooling** v.a. im Lungen- und Abdominalkreislauf
 - **Abnahme** des bei Ischämie/Herzinsuffizienz deutlich **erhöhten LVEDP** (=linkxventrikulärer enddiastolischer Druck) [**>15mmHg**]
 - **Innenschichtdurchblutung** (sbendokardial) ↑
 - bei überdehntem Ventrikel: **HZV** ↑
 - Patienten mit normalem LVEDP: **kein HZV** ↑
- Verminderung der Nachlast (**Afterload** ↓) durch arterielle Dilation (in höheren Dosen)
- **regionale, v.a. subenokardiale Myokaardperdusion** ↑
 - Dilation epikardialer Koronarien und koronarer Kollateralen, sowie die Thrombozytenaggregationshemmung sind in funktionell gestörten Gefäßabschnitten (endogenes NO) verstärkt wirksam
- die Entlastung des Herzens
 - **vermindert den Sauerstoffbedarf**
 - **kann einen Angina-pectoris-Anfall beenden** oder bei vorheriger Gabe die **Ischämieschwelle heraufsetzen**

Bronchialsystem:

- Bronchodilatation ↑

GIT, Gallenwegssystem und Urether:

- **Relaxation** der glatten Muskulatur
- **Schnierzlinderung bei Koliken** (allerdings zu kurze Wirkdauer)

Thrombozyten:

- **Thrombozytenaggregationshemmung**

Immunsystem:

- **unspezifische Immunabwehr** (z.B.: NO wird von Makrophagen bei entzündungsreaktionen vermehrt gebildet)
- **zytostatisch, zytotoxisch:**
 - Endotoxine können bei nichtendothelialen Zellen eine Induktion der NO-Synthese bewirken
 - NO- ist für bakterielle Metalloenzyme (u.a. Proteine) und DNA toxisch

Nervensystem

- Funktion als **Neurotransmitter**

Organische Nitrate

(NO-Donatoren)

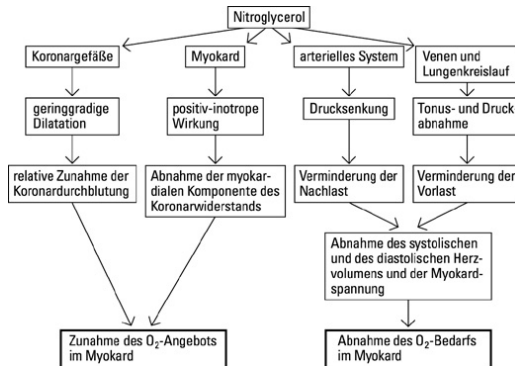
Freiname	Handelsname	Applikation	Wirkbeginn	Wirkdauer	Anwendung
Glycerolnitrat	<i>Nitroglycerin</i> ®	s.l.	1-3 min.	30 (-60) min	Anfall, Prophylaxe
		Oral	20 min.	2-6 h	Basistherapie
		Pflaster	30-60 min.	bis 24h	nur für 12-18h/d
		i.v.	1-3 min	5-20 min.	Instabile AP, AMI
Isosorbiddinitrat (ISDN)	<i>Isoket</i> ®	s.l.	1-3 min	1-(-2) h	Anfall, Prophylaxe
		oral ret.	~30 min	8-12 (-16) h	Basistherapie
		i.v.	1-3 min	1-(-2) h	Instabile AP, AMI
Isosorbid-5-mononitrat (ISMN)	<i>Ismo</i> ®	oral	10-30 (-60) min	4-(-8) h	Basistherapie

Charakteristika Ester der Salpetersäure

Applikation & Invasion

- Applikationsformen: s.l.; per oral, i.v.; transdermal (Nitropflaster)
- **ausgeprägter „first-pass“ Metabolismus in der Leber → geringe Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe**
- **transdermal:** - beim Nitratpflaster kommt es zu **kontinuierlicher Freisetzung des Wirkstoffs**
- bei gantztägigem Gebrauch jedoch Gefahr der raschen Toleranzentwicklung
- Wirkbeginn: s.l. **~1min.** ; maximale Plasmaspiegel nach **3-4min.**
- Wirkdauer: bis zu **30min** (s.l.) ; **~15min** (i.v.)

Wirkung



Indikation

UAW

Kontraindikation

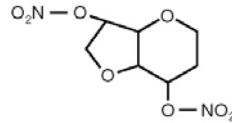
Interaktion

Dosierung

Isosorbiddinitrat (ISDN) [Isoket®]

(NO-Donatoren)

Charakteristika Ester der Salpetersäure



Applikation & Invasion

- **geringerer first-pass-effect** als bei Glycerolnitrat
- Wirkbeginn: s.l. oder bukal **~1 min.**
- Wirkdauer: bis zu **30min** (s.l.) ; bis zu **60min** (i.v.); **8-12h** (oral retardiert)

Metabolismus:

- **ISDN** → **IS-5-MN** → **Isosiorbid** (inaktiv) [Nitratreduktase]
- **ISDN** → **IS-2-MN** → **Isosiorbid** (inaktiv) [Nitratreduktase]

Wirkung

- **ISDN**: für schneller Initialeffekt verantwortlich
- **ISMN**: für prtrahierte Wirkung verantwortlich

Isosorbid-5-mononitrat (ISMN) [Ismo®]

(NO-Donatoren)

Charakteristika Ester der Salpetersäure

Applikation & Invasion

- **nahezu fehlender first-pass-effect** → **hohe Bioverfügbarkeit** als bei Glycerolnitrat
- nur oral angeboten

- Wirkbeginn: nach ca. **10-30 min** → **nicht zur Anfallstherapie geeignet** ; **maximaler Plasmaspiegel nach 1h.**
- Wirkdauer: 4-6 h

Wirkung

- **ISDN**: für schneller Initialeffekt verantwortlich
- **ISMN**: für prtrahierte Wirkung verantwortlich

Charakteristika PETN= Pentaerithrityltetranitrat

Vorkommen

Synthese

Inaktivierung

Rezeptoren

Applikation & Invasion

- PETN wird in der Leber schnell zu PE-Trinitrat, Dinitrat und Mononitrat metabolisiert
- nurooral verfügbar

Wirkung

Indikation

- basistherapie der **KHK / Angina pectoris** (nicht zur Anfallstherapie geeignet)

(nur geringe Bedeutung im Vergleich zu anderen Nitraten)

UAW

Kontraindikation

Interaktion

Dosierung

Überdosierung und Intoxikationen Bei Intoxikationen **Gefahr der Met-Hb-Bildung** durch das beim PETN-Abbau entstehende Nitrit → **Zyanose, Tachypnoe**

Charakteristika

- zählt zur Stoffklasse der **Sydnominine** (in Sydney zuerst synthetisiert)
- Prodrug

Applikation & Invasion

- Nitrat-ähnliche Substanz:
 - Vorteil: im Gegensatz zu Nitraten **keine Toleranzentwicklung**
 - Nachteil: **zur Akkutherapie ungeeignet**
- das **Prodrug Molsidomin** wird in der **Leber** zum aktiven Metaboliten **SIN 1 A (= Linsidomin)** metabolisiert
 - Freisetzung von **NO** : maximale Wirksamkeit ~ nach **30-60 min.** (vgl. ungeeignet zur Akuttherapie)
 - **SIN 1 A** stimuliert enzymunabhängig die **Guanylatcyclase** → **keine Toleranzentwicklung**, da Wirkung **SH-Gruppen unabhängig**
- Wirkdauer: **mehrer Stunden**

Wirkung

(entspricht den Nitraten)

- Preload ↓ → **venöses pooling** (stärker ausgeprägt als nach Nitraten)
- (gering) **Afterload** ↓
- **regionale Myokardperfusion** ↑
- **Thrombozytenaggregationshemmung**

Indikation

- Angina pectoris
- akuter Myokardinfarkt
- chronische Herzinsuffizienz
- pulmonale Hypertonie

In der Praxis Gabe von Molsidomin v.a. **bei unzureichender Wirkung oder Unverträglichkeit von Nitraten**

UAW

- Kopfschmerzen
- **Kreislaufdysregulation**
 - RR↓
 - reflektorische Tachykardie
 - Orthostase

Kontraindikation

- **ausgeprägte hypotone Kreislaufzustände**
- **Schwangerschaft**, da Teratogenität nicht ausgeschlossen

Interaktion

Vasodilatoren

Freiname	Handelname	Applikation	Wirkmechanismus	Besonderheiten
Dihydralazin	<i>Neprosol®</i>	oral i.v.		- ausgeprägte Gegenregulation
Minoxidin	<i>Lonolox®</i>	oral	K⁺-Kanäl-Öffner [Bezeichnung für Substanzen, die über eine Eröffnung der ATP-abhängigen K ⁺ -Kanäle den Ca ²⁺ -Einstrom und damit den Tonus v. a. der glatten Arteriolenmuskulatur vermindern]	- starke Gegenregulation (Ödeme) - Hypertrichosis
Diazoxid	<i>Außer Handel</i>	i.v. (oral)		- antidiuretisch - Hyperglykämieeigung
Nitropussidnatrium	<i>Nipruss®</i>	i.v.	Aktivierung der Guanylatcyclase (NO-unabhängige Vasodilatation)	- RR-Titration - CN ⁻ -Bildung

Wirkung

- v. a. arterielle Vasodilatation durch direkten Gefäßangriff
 - TPR ↓ → Afterload ↓
 - RR ↓

UAW

Typische UAW der Vasodilatoren

• alls Folger der arteriellen Dilation

- orthostatische Dysregulation
- pulsierende Kopfschmerzen
- Flush

• Gegenregultion durch den Sympathikus

- Reflertachykardie (verminderte RR-senkung da HZV ↑)
 - Angina pectoris bei kardiovaskulärer Vorschädigung

• Gegenregulation durch Aktivierung des RAAS

- Na⁺- und H₂O- Retention
- Ödeme

Charakteristika - derivat des Hydralazin

Inaktivierung

- hoher first-pass-effect
- hepatische Acetylierung

Rezeptoren

Applikation & Invasion

Wirkung

- **Ausgeprägte Dilation der Arteriolen**
- **nur geringe RR-Senkung infolge ausgeprägter Gegenregulation**

Indikation

- **Kombinationstherapie der arteriellen Hypertonie** (Dreierkombination)
- günstige Kombination mit **β-Blocker** und **Diuretikum** zur Hemmung der sympathotonen und renalen Gegenregulation

UAW

- **Hypertensive Gostosen: Präeklampsie, Eklampsie** (bevorzugt in Kombination mit β-Blockern)

s.o., zusätzlich

- Lupus erythematodes- ähnliche Symptomatik

Kontraindikation

- Lupus erythematodes
- Aortenaneurysma
- Herzklappenstenose
- HOCM
- Schwangerschaft
- Stillzeit

Interaktion

- **RR-senkende Pharmaka**: → additive RR-Senkung (Antihypertensiva β-Blocker, Diuretika, Nitrate, Vasodilatoren, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Alkohol, Narkotika)
- **NSAID**: → Hemmung der Prostaglandinsynthese (PGE: vasodilatorisch), Na⁺- und H₂O- Retention → verminderte RR-Senkung
- **Isoniazid**: → konkurrierende Abbauege (Acetylierung) → Wirkungsverstärkung

Charakteristika -K⁺-Kanal-Öffner
- neures Präparat
- ähnlich Dihydralazin, aber längere und stärkere Wirkung

Vorkommen

Synthese

Inaktivierung Wirkdauer: 24-72 h
Plasma-HWZ: 3-4 h

Rezeptoren **Öffnung von (ATP-abhängigen) K⁺-Kanälen** in der glatten Gefäßmuskulatur

Applikation & Invasion

Wirkung ● **Starker Vasodilatator mit massiver Gegenregulation** (Ödembildung) → **Kombination mit Diuretikum notwendig**

Indikation ● **Kombinationstherapie der therapierefraktären Hypertonie** (Dreierkombination: Diuretikum + β-Blocker + Vasodilatator)

(- in einigen Ländern als Haarwuchsmittel in Gebrauch)

UAW s.o., zusätzlich

- **Hypertrichosis** (= lokalisiert oder generalisiert auftretende, vermehrte Körperbehaarung durch Übergang von Vellus- in Terminalhaare)
 - 3-6 Wochen nach Therapiebeginn
 - im Kopfbereich beginnend
 - Rückbildung einige Monate nach Absetzen
- (- in einigen Ländern als Haarwuchsmittel in Gebrauch)

● (sehr selten) **Perikardergüsse**

Kontraindikation ● Schwangerschaft
● Stillzeit

CAVE: Dosisreduktion bei schwerer Niereninsuffizienz (Krea-Cl < 30ml/min)

Interaktion

Dosierung
Überdosierung und
Intoxikationen

Diazoxid []

(Vasodilatoren)

Charakteristika - K⁺-Kanal-Öffner
- Strukturabkömmling von Chlorthiazid (Thiazid-Diuretikum)

Vorkommen

Synthese

Inaktivierung

Rezeptoren ● **Öffnung sarkolemmaler ATP-abhängiger K⁺-Kanäle**

Applikation & Invasion

Wirkung ● **arterielle Vasodilatation** → RR↓ (wenn i.v.- Applikation)
● **antidiuretischer Effekt**, da sehr starke Na⁺-Retention → Kombination mit Diuretikum bei längerer Therapie notwendig
● **Hyperglykämieeigung** durch **gehemmte Insulin-Freisetzung**

Indikation ● früher als **Reservepräparat bei hypertensiver Krise** (i.v. Gabe)
● **symptomatische Hypoglykämie** bei **Inselzelltumoren** [Proglidem®]

UAW s.o. zusätzlich
● bei Langzeitanwendung Gefahr von **Lupus erythematodes**

Kontraindikation

Interaktion

Dosierung

Überdosierung
und
Intoxikationen

Charakteristika

Inaktivierung

Rezeptoren • **Aktivierung der Guanylatcyclyase** → cGMP ↑ (Wirkmechanismus nitrat-ähnlich durch Substitution von NO)

Applikation & Invasion • **lichtempfindliche, instabile lösung** → **lichtgeschützte Perfusinspritze**
• **sofortiger Wirkungseintritt**
• **sehr kurze Wirkdauer** → i.v.- Dauerinfusion → **Titrierung** nach Wirkung

Wirkung **NO-unabhängige Vasodilatation**
• Dilatation der arteriellen Widerstandsgefäße → Afterload ↓
• Dilatation der venösen Widerstandsgefäße → Preload ↓ ⇒ **RR ↓**

Nitropussid-Natrium ist die stärkste antihypertensive Substanz und wird nur unter intensivmedizinischer Überwachung eingesetzt

CAVE: - arterielle und venöse Dilatation

- RR-Titrierung

- Cyanid- Bildung → kombination mit Na⁺-Thiosulfat

Indikation (nur unter intensivmedizinischem Monitoring)

- **hypertensive Krise**
- **intraoperativ: kontrollierte Hypotension**

UAW • Entstehung von **Cyanid** → **hepatische Entgiftung** unter Verbrauch von **Thiosulfat** zu **Thiocyanat** (Reduktion)

CAVE: Cyanid hemmt die Cytochromoxidase → Blockade der Zellatmung

→ Nitropussid-Na⁺ bei längerer hochdosierter Applikation mit Na⁺-Thiosulfat kombinieren um einer cyanidintoxikation vorzubeugen

Kontraindikation

Interaktion • **RR-senkende Pharmaka** und besonders **PDE-5-Hemmer**: → additive RR-Senkung
(Antihypertensiva β-Blocker, Diuretika, Nitrate, Vasodilatoren, Barbiturate, Phenthoiazine, trizyklische Antidepressiva, Alkohol, Narkotika)

Dosierung Einschleichen mit 0,2µg/kg/min, steigern alle 3-5 min. bis zum gewünschten RR-niveau, üblicher Dosisbereich 0,2-10 µg/kg/min
Bei intraoperativer kontrollierter hypotension Max.-Dosis von 1,0-1,5 mg/kg nicht überschreiten

Überdosierung und Intoxikationen **Cyanidvergiftung** (engl.) cyanide poisoning;

Symptome: rosiges Aussehen, Bittermandelgeruch des Atems, Erbrechen, Krämpfe, Bewusstlosigkeit, Atemnot, u. U. Ersticken durch Blockade des Eisens der Zytochromoxidase (Venenblut hellrot);

Therapie Sauerstoffüberdruckbeatmung, Natriumthiosulfat i.v.

