

Pharmakologie der Transmittersysteme

Transmitter und ihre Rezeptoren dienen der interzellulären Kommunikation. Transmittersysteme bestehen aus dem freigesetzten endogenen Liganden und meist ihren gebundenen Rezeptoren.

Ionotrope Rezeptoren

Ligand gated ion channels: nach Bindung des Liganden an den Rezeptor wird ein Ionenkanal geöffnet, das Membranpotential und die intrazellulären Elektrolytkonzentrationen verändern sich und lösen sekundäre Effekte aus. Mit wenigen Ausnahmen gehören die ionotropen Rezeptoren zur selben Superfamilie und bestehen aus einem Pentamer (5 Untereinheiten)

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

G-Protein-coupled receptor (GPCR) bestehen aus sieben Transmembrandomänen (7TM-Rezeptoren) und sind in der Regel fest mit einem monomeren oder trimeren G-Protein assoziiert. G-Protein-gekoppelte Rezeptoren können miteinander dimerisieren, sodass sich sowohl die Kopplung als auch Funktion verändern.

Tachyphylaxie = schnelle Toleranzentwicklung

Habituation = langsame Toleranzentwicklung

Pharmakologie des cholinergen Systems

Cholinerge Rezeptoren kommen ubiquitär vor. Dabei sind sie besonders interessant für:

- Vegetatives Nervensystem
- Zentrales Nervensystem
- Motorische Endplatte

Dabei wird ACh durch das spezifische Enzym Cholinacetyltransferase aus Acetyl-CoA und Cholin synthetisiert.

Esterasen sind: Acetylcholinesterase (AChE) und Butyrylcholinesterase (BChE)

Es gibt zwei Rezeptorfamilien:

1. Metabotrope, muskarinerge, G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie M (mAChR) ist durch Muskarin erregbar und wird unterteilt in
 - M1-Familie: M1, M3 und M5 sind stimulierende Gq-Proteine gekoppelte Rezeptoren
 - M2-Familie: M2 und M4 sind an inhibitorische Gi-Proteine gekoppelte Rezeptoren
 - Vorkommen: ZNS, Parasympathikus, sympathisch innervierten Schweißdrüsen
 - M1 = vegetative Ganglien
 - M2 = Herz
 - M3 = Endorgane (z.B. glatte Muskulatur, Drüsen)
2. Nicotinerge, Ionenkanal-gekoppelte Rezeptoren N (nAChR)
 - Neuronaler Subtyp NnN im VNS und ZNS
 - Motorischer Subtyp NM an der motorischen Endplatte

Hemicholinium blockiert den Cholincarrier, sodass ACh mangels Substrat nicht synthetisiert werden kann

Antagonisten von muskarinergen Acetylcholinrezeptoren

Natürlich vorkommende Agonisten sind: Muscarin und Pilocarpin (stimuliert besonders stark Speichel- und Schweißsekretion). Hingegen sind synthetisch hergestellte Derivate: Carbachol (schwach am Nikotinrezeptor aktiv) und Bethanechol (stimuliert gut Darm- und Blasenmotilität)

Scopolamin und Atropin sind die klassischen Hemmstoffe des mACh-Rezeptors. Atropin ist Bestandteil der schwarzen Tollkirsche ((S)-L-Enantiomer ist pharmakodynamisch aktive Substanz).

Beim Einsatz von Atropin gegen Bradykardie, AV-Block oder zur Reanimation ist zu beachten, dass zu niedrig dosiertes Atropin über Hemmung sympathischer Ganglien bradykardisierend wirkt (paradoxe Bradykardie) → Dosiserhöhung

Scopolamin ((S)-L-Hyoscin) ist ein Alkaloid des Bilsenkrauts, diente früher der Asthmabehandlung (penetriert besser ins ZNS). Es blockiert die mACh-Rezeptoren im Brechzentrum und im Vestibularapparat und wird niedrig dosiert als Pflaster gegen Schwindel, Übelkeit und Erbrechen bei Kinetosen eingesetzt.

Falls eine zentrale Wirkkomponente nicht erwünscht ist, kann man auch quartäre Amine wie N-Butylscopolamin (z.B. als nebenwirkungsärmere Spasmolytika → gastrointestinale Spasmen) einsetzen → jedoch geringe Lipophilität

Ipratropium(-bromid), Tiotropium(-bromid) sind semisynthetische Verbindungen, quaternäre Ammoniumverbindungen (→ schlechte Resorption, keine Penetration ins ZNS); Anwendung lokal zur Bronchodilatation bei COPD (chronic obstructive pulmonary disease) und Asthma bronchiale

Homatropin, Tropicamid: semisynthetische Verbindungen zur Anwendung am Auge (Mydriatika)

Benzatropin, Trihexyphenidyl, Biperiden: synthetische Verbindungen mit guter ZNS-Penetration; Einsatz bei M. Parkinson → Durch Verlust dopaminerger Neurone kommt es zu einem relativen Überwiegen des cholinergen Tonus im ZNS → Einsatz von Anticholinergika

Pirenzepin, Telenzepin: selektive Antagonisten am M1-Rezeptor (teilweise auch M4); therapeutische Anwendung bei Magengeschwüren (Säureblockade)

Agonisten und Antagonisten des nicotinergen Systems

Nikotin: Hauptalkaloid des Tabaks; Wirkung an vegetativen Ganglien (sympath. und parasymph.) sowie im ZNS

Tetramethylammonium(-chlorid) ganglienerregende Substanz ohne ZNS-Wirkung → nur experimentelle Bedeutung

Agonist am muskulären Nikotinrezeptor: Suxamethonium

nAChR-Agonisten und Antagonisten mit Präferenz für den NM-Rezeptor werden primär als Muskelrelaxanzien eingesetzt. Die Kontraktion kann gehemmt werden durch:

- Besetzung des Rezeptors durch einen Agonisten mit nachfolgender Dauerdepolarisation und Inaktivierung von spannungsunabhängigen Natriumkanälen (voltage dependent sodium channels, VDSC), die keine für eine geordnete Muskelkontraktion notwendigen Aktivierungen zulässt
- Blockade des Rezeptors durch einen Antagonisten (nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien)

Succinylcholin (syn. Suxamethonium) ist ein depolarisierendes Muskelrelaxans und wirkt als Agonist am NM-Rezeptor. Nach anfänglichen Faszikulationen führt es zu einer Dauerdepolarisation. NW sind ein durch die dauerhafte Depolarisation mit offenen Kaliumkanälen verursachter Anstieg des Kaliumspiegels, eine Steigerung des Augeninnendrucks und in seltenen Fällen eine maligne Hyperthermie → Verwendung nur noch bei Notfällen zur Rapid sequence induction (RSI), z.B. nicht nüchterne Patienten

Wird Suxamethonium wiederholt oder per Dauerinfusion gegeben (nicht LEGE ARTIS) kommt es zum sog. Phase-II-Block, der lange anhält → Cave: manche Patienten bauen Suxamethonium nur sehr langsam ab, Grund ist ein genetischer Polymorphismus der Serumcholinesterase

Die nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien haben einen langsameren Wirkungseintritt als Succinylcholin und können nach Wirkungseintritt in drei Gruppen eingeteilt werden:

- Kurz wirksame (15-30 Minuten) wie Atracurium (Elimination unabhängig von Leber und Niere) oder Vecuronium (Elimination renal und biliär)
 - Mittellang wirksame (30-60 Minuten) wie Cisatracurium
 - Lang wirksame (60-120 Minuten) wie Pancuronium
- Antagonisierung mit Neostigmin oder Edrophonium

Tubocurarin wird heute nicht mehr verwendet, weil die Wirkung zu langsam einsetzt und zu lange anhält (schlecht steuerbar!) und es zur Histaminfreisetzung führt (unabhängig von Wirkung am Nikotinrezeptor) → relaxierende Wirkung am stärksten an den kleinen, stark innervierten Muskeln (z.B. Auge und Fingern) und am wenigsten am Zwerchfell

Cholinesteraseinhibitoren

1. Kompetitive Inhibitoren: Donepezil, Edrophonium
 2. Reversible Inhibitoren vom Carbaminsäure-Ester-Typ
 3. Irreversible Inhibitoren (org. Phosphorsäure-Ester) binden kovalent an die AChE
- Sowohl Carbaminsäure-Ester (= "Carbamate") als auch organische Phosphorsäure-Ester sind dem ACh strukturverwandt und binden wie ACh an das aktive Zentrum der Acetylcholinesterase
 - Physostigmin wird als Antidot bei Atropinvergiftungen und zum Antagonisieren der nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien eingesetzt → ist mit Rivastigmin hirngängig
 - Die nicht hirngängigen Derivate wie Neostigmin, Pyridostigmin und Distigmin werden bei Glaukom (lokal), Myasthenia gravis und Blasen- und Darmatonie eingesetzt
 - Demenz: hirngängige Inhibitoren wie Rivastigmin, Donepezil und Tocrin

- Reaktivatoren der AChE stehen zur Verfügung, die die kovalente Bindung der Organophosphate an das Enzym lösen: Oxime, z.B. Obidoxim → Reaktivierung jedoch nur kurze Zeit nach Exposition möglich, da dann eine „Alterung“ des blockierten Enzyms eintritt

Pharmakologie des adrenergen Systems

Adrenerge Rezeptoren werden unterteilt in A und B- Rezeptorfamilien:

- Noradrenalin ist der wichtigere Agonist von Alpha-Rezeptoren und dient zumeist als Neurotransmitter (sympatho-nerval)
- Das im Nebennierenmark gebildete Adrenalin wirkt an Alpha- und Beta-Rezeptoren und liegt überwiegend als Hormon im Blut vor (sympatho-adrenal)

Alle adrenergen Rezeptoren sind Gq/s gekoppelt → bewirken Stimulation
A2-Rezeptor (oft präsynaptisch) ist Gi gekoppelt und somit inhibitorisch

Adrenalin und Noradrenalin werden von Transportern der Zellmembran (DAT für Dopamin-, NET für Noradrenalin und SERT für Serotonintransporter) aus dem synaptischen Spalt in die präsynaptische Zelle wieder aufgenommen, wo sie von vesikulären Monoamintransportern (VMAT-1, VMAT-2) in die Vesikel zurücktransportiert werden. DAT und NET sind schwach substratspezifisch. Der Abbau erfolgt über die Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) und die Monoaminoxidasen (MAO).

Phenylethylamin ist das Grundgerüst der meisten Adrenorezeptorliganden. Substitution an verschiedenen Stellen des Moleküls verändert die Lipophilie und die Affinität zu Rezeptoren oder abbauenden Enzymen. Die wichtigsten Substitutionen sind:

1. OH-Gruppen
 - Steigern die Adrenorezeptoraffinität (keine OH-Gruppen = keine direkte Rezeptorinteraktion)
 - Vermindern die intestinale Resorption und die Penetration der Blut-Hirn-Schranke
 - Ortho-OH-Gruppen können von COMT methyliert und inaktiviert werden (starke Metabolisierung)
2. Substitution am Stickstoff
 - Verschiebt Affinität zur Beta-Selektivität
 - Weitere Substitution fördert die Beta2-Selektivität
3. Substitution an der Alpha-Methylgruppe oder am Stickstoff verhindert die oxidative Desaminierung durch MAO
4. R-Enantiomere vieler chiraler Katecholamine sind potenter als S-Enantiomere

Das adrenerge System lässt sich stimulieren durch:

- Agonisten von adrenergen Rezeptoren (im Sympathikus auch als direkte Sympathomimetika bezeichnet)
- Blockade des Katecholaminabbaus via Hemmung der Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) oder der Monoaminoxidasen (MAO)
- Erhöhung der Transmitter im synaptischen Spalt via Hemmung der Monoamintransporter für Noradrenalin (NET) (im Sympathikus auch als

indirekte Sympathomimetika bezeichnet) oder Hemmung des präsynaptischen Alpha2-Autorezeptors

Noradrenalinfreisetzung

- Hemmung: alpha2
- Steigerung: Beta2 > beta1

Acetylcholinfreisetzung

- Hemmung: alpha2

Agonisten adrenerger Rezeptoren

Adrenalin, Noradrenalin und das an Alpha- und Beta-Rezeptoren bindende synthetische Katecholamin Dobutamin werden in der Intensivmedizin (Blutdruckabfall) und Notfallmedizin (anaphylaktischer Schock) eingesetzt.

Adrenalin: wirkt im niedrigen Dosisbereich (1-2 ug/min) überwiegend Beta-adrenerg. Es steigert Herzzeitvolumen und damit den systolischen Blutdruck. Durch Weitstellung peripherer Gefäße via beta2-Rezeptoren nimmt der diastolische Blutdruck ab. Im mittleren Dosisbereich (2-10 ug/min) gleichen sich durch den alpha1-Rezeptor vermittelte Vasokonstriktion und durch den beta2-Rezeptor vermittelte Vasodilatation aus, im Hochdosisbereich überwiegen die Vasokonstriktion und die damit verbundene Erhöhung der peripheren Widerstandes → daraus ergeben sich je nach Indikation verschiedene Dosierungen von Adrenalin

Durch Vorbehandlung mit alpha-Blockern kann diese Vasokonstriktion verhindert werden und Adrenalin senkt den mittleren Blutdruck (Adrenalin-Umkehr) infolge der beta2-vermittelten Vasodilatation.

Kombination von beta-Agonisten und Phosphodiesterase-Hemmern wirkt synergistisch und steigert das HZV

Zusatz bei Lokalanästhetika, da durch die alpha-Rezeptor vermittelte Vasokonstriktion die Verteilung begrenzt bzw. verlängert wird und so die Wirkung des Anästhetikums anhält

Beta-Adrenorezeptoragonisten	Alpha-Adrenorezeptoragonisten
Isoprenalin Orciprenalin	Phenylephrin
Terbutalin Fenoterol Salbutamol Formoterol Salmeterol	Imidazolderivate Naphazolin Oxymetazolin Clonidin (überwindet Blut-Hirn-Schranke)
Dobutamin	Guanidinderivate Guanfacin

Hemmung des Monoamintransporter

Der membranäre Noradrenalintransporter NET (norepinephrine transporter) und in geringerem Umfang auch der membranäre Dopamintransporter DAT (dopamine

transporter) nehmen Noradrenalin und Adrenalin wieder in die Zelle auf →
therapeutisch steht dabei das ZNS im Vordergrund
Vertreter der Amphetamine interagieren mit NET/DAT, VMAT-2, MAO und/oder
Rezeptoren → es kommt zu einer vermehrten Monoaminwirkung mit
Antriebssteigerung und Appetitminderung

Hemmung des adrenergen Systems

Das adrenerge System lässt sich hemmen durch:

- Antagonisten von adrenergen Rezeptoren (außer Alpha2)
- Selektive Stimulation des präsynaptischen Alpha2-Autorezeptors mit nachfolgend erniedrigter Katecholaminfreisetzung (Antisymphathikotonika)
- Depletion der Monoaminspeichervorräte im Neuron durch Blockade von vesikulären Monoamintransportern (VMAT)

Antagonisten von adrenergen Rezeptoren

Die wichtigsten Antagonisten sind beta1-präferenzielle Betablocker, die bei Herzinsuffizienz, KHK oder Hypertonus eingesetzt werden. Beta2-selektive Blocker werden nicht therapeutisch verwendet.

Antagonisten an alpha1-Rezeptoren werden vor allem zur Behandlung von Hypertonie, Morbus Raynaud und bei urologischen Indikationen wie Miktionsstörungen genutzt. Nicht-selektive Alpha-Rezeptoren-Blocker werden präoperativ bei Phäochromozytom eingesetzt, um die kardiovaskulären Auswirkungen eventueller bolusartiger Adrenalinfreisetzungen während der Operation zu verhindern.

Beta-Adrenorezeptorantagonisten

1. Generation: klassische Antagonisten ohne Präferenz für beta1-Rezeptoren
 - Propranolol
 - Pindolol = Partialantagonist
2. Generation: beta-Adrenorezeptorantagonisten mit Präferenz für beta1-Rezeptoren
 - Bisoprolol → bestes Benefit
 - Atenolol
 - Metoprolol
 - Acebutolol = Partialantagonist
3. Generation: beta-Adrenorezeptorantagonisten mit zusätzlichen, nicht über beta-Adrenorezeptoren vermittelte, kardiovaskulären Wirkungen
 - Carvedilol: keine Präferenz für beta1-Adrenorezeptoren → zusätzlich alpha1-Adrenorezeptorblockade → Vasodilatation
 - Nebivolol: Präferenz für beta1-Adrenorezeptoren → zusätzlich endotheliale NO-Liberation → Vasodilatation
 - Celiprolol: Antagonist an beta1-Rezeptoren; Partialagonist an beta2-Rezeptoren und zusätzlich direkte relaxierende Wirkung auf glatte Muskulatur → Vasodilatation und Bronchodilatation

Alpha-Adrenorezeptorantagonisten

- Phentolamin
- Phenoxybenzamin
- Prazosin
- Urapidil (Agonist an 5-HT_{1A}-Rezeptoren) → keine Reflextachykardie
- Tamsulosin (→ Prostatahyperplasie)

Agonisten des Alpha2-Autorezeptors

Der Alpha2A-Rezeptor ist ein präsynaptischer Autorezeptor, der die Freisetzung von Katecholaminen und anderen Transmittern verhindert. Daher führt seine Stimulation zu einer Hemmung der adrenergen Transmission. Clonidin und Alpha-Methyldopa sind alpha2-Agonisten und wirken sympatholytisch. Der aktivierte Autorezeptor hemmt als Teil einer negativen Rückkopplung die Ausschüttung von Katecholaminen: im Hirnstamm sinkt die Aktivität des Sympathikus; Folgen sind Blutdruckabfall, Sedierung aber auch Analgesie, da alpha2-Rezeptoren die Weiterleitung von nozizeptiven Impulsen hemmen

Blockade von vesikulären Monoamintransportern

Reserpin blockiert die vesikulären Monoamintransporter, dadurch verbleiben Monoamine ungeschützt im Zytosol und werden über die MAO abgebaut; somit gelangen weniger Transmitter in die Speichervesikel; Reserpin wurde früher als Antihypertonikum (Verringerung der Katecholaminspiegel) und als Antipsychotikum (Verringerung des Dopamin- und Serotoninspiegels) eingesetzt bis nebenwirkungsärmere Medikamente zur Verfügung standen

- Nicht-selektive Hemmer (MAO-A und MAO-B); z.B. Tranylcypromin, Amezinium)
- Selektive MAO-A-Hemmer: Clorgylin
- Selektive MAO-B-Hemmer: Selegilin

Verdränger sind Substrate der neuronalen und vesikulären Aminaufnahme und daher auch kompetitive Hemmer der MAO

- Tyramin
- Amphetamin und Derivate
- Ephedrin

„reine Aufnahmehemmer“: Cocain und trizyklische Antidepressiva (z.B. Desipramin, Imipramin u.a.)

Cholinerge und adrenerge Regulation des Augeninnendrucks

Unter physiologischen Bedingungen wird das Kammerwasser im Ziliarkörper durch doaminerge oder beta-adrenerge Stimulation gebildet. Es gelangt durch die Pupille in die vordere Augenkammer und wird dort bei offenem Kammerwinkel vom Trabekelwerk und vom Schlemm-Kanal wieder aufgenommen. Arzneistoffe, die in die cholinerge oder adrenerge Transmission eingreifen, beeinflussen den Augeninnendruck.

Beta-Adrenozeptor-Antagonisten

Die genaue Wirkung ist derzeit noch unklar, allerdings stehen initial die kardialen Wirkungen der Betablocker im Vordergrund:

- Blockade von Beta1-Rezeptoren im Herzen: negativ chronotrop (Herzfrequenz), dromotrop (Leitungsgeschwindigkeit), inotrop (Kontraktilität) und bathmotrop (Erregbarkeit des Herzens)
- Längerfristig tragen die Hemmung der Sympathikus-Aktivität sowie eine durch Hemmung der Reninsekretion bedingte, partielle Hemmung des RAAS zur blutdrucksenkenden Wirkung bei

Wegen des chiralen Zentrums sind alle Betablocker optisch aktiv.

- Intrinsische sympathomimetische Aktivität: Betablocker mit ISA sind partielle Antagonisten am Betarezeptor, die noch eine adrenerg stimulierende Wirkung aufweisen. Diese Eigenschaft scheint für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz problematisch zu sein, da die Arrhythmie neigung, bedingt durch

die Aktivierung kardialer Beta1-Rezeptoren, erhöht ist. Ihre Bedeutung bei der Hypertoniebehandlung ist unklar. Generell sollten daher Betablocker mit ISA vermieden werden

- Beta1-Selektivität: Die Beta1-selektiven Betablocker zeigen eine gewisse Präferenz für den beta1-Rezeptor. Dennoch muss auch bei beta1-selektiven Betablockern mit beta2-blockierenden Effekten gerechnet werden, da die Selektivität nur begrenzt ist (10- bis 80-fach).
- Lipophilie: positive Effekte bezüglich der Prognoseverbesserung bei Herzinsuffizienz zeigen bislang nur lipophile Betablocker. Möglicherweise trägt die Dämpfung zentraler sympathischer Impulse durch lipophile Betablocker wesentlich zur Gesamtwirkung bei
- Membranstabilisierende Eigenschaften: die Membranstabilisierung hat keine Bedeutung, da die hierfür notwendigen Konzentrationen therapeutisch kaum erreicht werden
- Zusätzlich vasodilatierende Eigenschaften: die vasodilatierende Eigenschaft einiger Betablocker wird über eine
 - Alpha1-Blockade (Carvedilol)
 - Beta2-Stimulation (Celiprolol)
 - NO-Freisetzung (Nebivolol)

Vermittelt und verstärkt die Senkung des Blutdrucks. Außerdem verringert sich das Auftreten von unerwünschten Wirkungen wie Potenzstörungen (NO-Freisetzung durch Nebivolol) oder Asthmaanfälle (Beta2-Stimulation durch Celiprolol)

Einige lipophile Betablocker wie Metoprolol, Carvedilol oder Nebivolol unterliegen einem ausgeprägten First-Pass-Effekt in der Leber. Daher ist bei diesen Substanzen die Bioverfügbarkeit trotz nahezu vollständiger Resorption aus dem deutlich reduziert. Bei einem Gendefekt im CYP2D6-Gen kommt es zu einer relativen Überdosierung der betroffenen Betablocker aufgrund des verminderten hepatischen Abbaus.

Wichtige unerwünschte Nebenwirkungen Betablockern
<ul style="list-style-type: none">• Bradykardie (negativ chronotrop)• Herzinsuffizienz (negativ inotrop)• Überleitungsstörungen (negativ dromotrop)• Auslösung von Asthmaanfällen• Verstärkung einer Hypoglykämieeigung (Verschleierung der Symptome)• Zentralnervöse Störungen (Müdigkeit, depressive Stimmung, Alpträume)• Potenzstörungen• Parästhesien und Kältegefühl in den Extremitäten, Verstärkung peripherer Durchblutungsstörungen

Calciumkanalblocker

Sie hemmen den Calciumeinstrom in die glatten Muskelzellen von Herz und Gefäßen über eine reversible Blockade spannungsabhängiger L-Typ-Calciumkanäle und vermindern dadurch die intrazelluläre Calciumkonzentration. Die folgende arterielle Gefäßdilatation senkt den peripheren Widerstand.

Am Herzen führt die Calciumkanal-Blockade zu einer Abnahme der Kontraktionskraft, der AV-Überleitung und der Herzfrequenz. Es bestehen jedoch deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen von Calciumkanalblockern hinsichtlich der kardialen Wirkungen.

Nach der chemischen Grundstruktur unterscheidet man 3 verschiedene Gruppen:

- Dihydropyridine (Nifedipin-Typ)
- Phenylalkylaminderivate (Verapamil-Typ)
- Benzothiazepinderivate (Diltiazem-Typ)

Calciumkanalblockern vom Verapamil- und Diltiazem-Typ sind hinsichtlich ihrer kardialen Wirkungen vergleichbar.

Dihydropyridine wirken vor allem an den peripheren Gefäßen (arteriell > venös), Verapamil und Diltiazem wirken zusätzlich am Herzen.

Alle Dihydropyridine sind chemische Modifikationen von Nifedipin und unterscheiden sich im Wesentlichen in der Schnelligkeit des Wirkeintritts, der Wirkdauer sowie in der relativen Selektivität zu Calciumkanälen in der glatten Muskulatur. Der Prototyp der Dihydropyridine, das Nifedipin, hat einen schnellen Wirkeintritt und eine kurze Wirkdauer. Diese Substanz ist daher in ihrer nicht-retardierten Form ungeeignet zur Therapie einer chronischen arteriellen Hypertonie.

Zu beachten ist die sympathische Gegenregulation: vor allem nicht retardierende Dihydropyridine steigern die Herzfrequenz, da die kardialen Wirkungen gering, die gefäßerweiternden Wirkungen jedoch stark ausgeprägt sind. So kann es zur Aktivierung des Barorezeptorreflexes mit nachfolgendem Anstieg der Herzfrequenz kommen (Reflex tachykardie).

- 1. Generation:
 - Nifedipin
- 2. Generation:
 - Nitrendipin (Bayotensin)
 - Isradipin (Lomir)
 - Felodipin retard (Modip)
- 3. Generation
 - Amlodipin (Norvasc)
 - Lacidipin (Motens)
 - Lercanidipin (Carmen)
 - Phenylalkylamine: Verapamil retard (Isoptin)
 - Benzothiazepine: Diltiazem retard (Dilzem)

Viele Calciumblocker sind Substrate von CYP3A4 und unterliegen damit einem hohen First-Pass-Effekt in der Leber. Bei gleichzeitiger Anwendung von Enzymhemmern oder Arzneimitteln muss mit einer Wirkverstärkung und erhöhten Nebenwirkungen gerechnet werden. Verapamil ist sowohl Substrat wie auch Hemmstoff von CYP3A4.

Pharmakologie des Herz-Kreislauf-Systems

Bei der KHK besteht ein Missverhältnis zwischen O₂-Angebot und -bedarf im Myokard. Häufigste Ursache ist eine Atherosklerose, aber auch tachykarde Rhythmusstörungen und Koronarspasmen können auslösend sein. Daher ist Ziel der Behandlung die Beseitigung des Missverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf. Dies kann durch Steigerung des Sauerstoffangebots und durch Senkung des Sauerstoffbedarfs erreicht werden.

Zielwerte bei Behandlung der Begleiterkrankungen:

- LDL-Cholesterin: < 100mg/dl (< 2,6mmol/l)
- HDL-Cholesterin: > 40mg/dl (> 1mmol/l)
- Triglyzeride: < 200mg/dl (< 2,3 mmol/l)

- Blutdruck: < 140/90 mmHg, bei Diabetes mellitus < 130/<80 mmHg
- HbA1c: < 6,5%

Nitrate und Molsidomin

Nitrate dilatieren vorwiegend venöse Kapazitätsgefäße und Koronararterien sowie myokardiale Kollateralgefäße. Arterielle Widerstandsgefäße werden dagegen erst in höheren Dosierungen erweitert. Das venöse Pooling reduziert das venöse Blutangebot ans Herz, senkt die Vorlast und verbessert durch Verminderung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes den koronaren Perfusionsdruck. So wird der myokardiale Sauerstoffverbrauch gemindert und die koronare Blutversorgung verbessert.

Alle organischen Nitrate und Molsidomin aktivieren durch Freisetzung von NO die lösliche Guanylatzyklase in den glatten Gefäßmuskelzellen → Bildung von cGMP führt zur Senkung der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration zur Gefäßrelaxation; Freisetzung von NO aus Glyceroltrinitrat, Isosorbitdinitrat (ISDN) und Isosorbitmononitrat (ISMN) erfolgt enzymatisch, bei Molsidomin spontan.

So substituieren Nitrate einen endogenen NO-Mangel, der durch eine Schädigung des Endothels bei artherosklerotischen Veränderungen verursacht wird.

Ivabradin

Ivabradin reduziert spezifisch die Herzfrequenz über eine Blockade der *Funny*-Ionenkanäle in den kardialen Schrittmacherzellen → durch Senkung der Herzfrequenz wird die Diastolendauer verlängert und damit das Sauerstoffangebot erhöht sowie der myokardiale Sauerstoffbedarf vermindert

Keine blutdrucksenkende Wirkung → einsetzbar bei Patienten mit niedrigem Blutdruck

Ranolazin

Das Piperazin Ranolazin hemmt den Na_v 1.5 und damit den späten Natrium-Einstrom (I_{Na-late}), der im ischämisch geschädigten Herz erhöht ist. Dadurch unterbleibt eine Akkumulation von Calcium, welche zu einer erhöhten Wandspannung und einem vermehrten Energieverbrauch führt. Die Myokardperfusion verbessert sich. Ranolazin ist ein CYP3A4-Substrat und CYP3A4-Hemmstoff (Komedikation von CYP3A4-Hemmern ist kontraindiziert) → Mittel 2. Wahl bei stabiler Angina pectoris

Herzinsuffizienz

Ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes Unvermögen des Herzens, die Gewebe mit genügend Blut und damit genügend Sauerstoff zu versorgen

- Linksherzinsuffizienz: Dyspnoe, Orthopnoe, Lungenödem
- Rechtsherzinsuffizienz: Halsvenenstauung, Ödeme, Stauungsleber, Stauungsgastritis, Proteinurie
- Globalherzinsuffizienz

Die Einteilung erfolgt nach NYHA in vier verschiedene Stufen, welche sich anhand der Leistungsfähigkeit orientieren:

1. NYHA I: eingeschränkte Ventrikelfunktion, keine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit
2. NYHA II: leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, keine Beschwerden in Ruhe
3. NYHA III: erhebliche Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, keine Beschwerden in Ruhe

4. NYHA IV: Beschwerden in Ruhe

Pharmakotherapie: Unterbrechung der neuroendokrinen Aktivierung; zur Aufrechterhaltung der Organperfusion zusätzlich Aktivierung des Sympathikus und des RAAS

- Verminderung der neurohumeralen Aktivierung durch ACE-Hemmer, AT₁-Rezeptorantagonisten, Aldosteronantagonisten sowie Betablocker
- Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens mit ACE-Hemmer, AT₁-Rezeptorantagonist und Diuretika
- Steigerung der Kontraktionskraft mit Herzglykosiden

ACE-Hemmer

ACE-Hemmer bewirken über die Hemmung der Angiotensin-II-Bildung und des Bradykinin-Abbaus eine Senkung der Vor- und insbesondere der Nachlast. Hinzu kommen die Hemmung der Wasser- und Salzretention durch Verminderung der Aldosteron- und Vasopressin-Synthese sowie eine Senkung des Sympathikotonus. Bedeutsam ist außerdem der langfristige Einfluss auf das kardiale Remodeling, d.h. die Verhinderung oder Verzögerung ungünstiger Umbau- und Anpassungsvorgänge am Herzen.

ACE-Hemmer sind bei jeder Form der manifesten Herzinsuffizienz indiziert → Cave: Gefahr einer Hyperkaliämie

Einen wesentlichen Beitrag zu den kardioprotektiven Wirkungen der ACE-Hemmer leisten die endothelialen Mediatoren NO und Prostacyclin. Daher kann die gleichzeitige Gabe von Hemmstoffen der Cyclooxygenase die Wirkung der ACE-Hemmer auf das Herz abschwächen.

AT₁-Rezeptorantagonisten

Für den Wirkmechanismus der AT₁-Rezeptorantagonisten ist neben der im Vergleich zum ACE-Hemmer effektiveren Blockade der Angiotensin-II-Wirkungen am AT₁-Rezeptor die verstärkte Stimulation des AT₂-Rezeptors und die darüber vermittelte lokale Bradykinin-Bildung im Herzen möglicherweise von zusätzlicher Bedeutung. So stellen AT₁-Rezeptorantagonisten eine geeignete Alternative bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit dar. Bei Kombination von ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptorantagonisten erreicht man eine weitere leichte Reduktion der Gesamtmortalität und Verbesserung der Lebensqualität. Darüber hinaus gibt es keine Nebenwirkungen wie bei den ACE-Hemmern (z.B. Reizhusten). Die über AT₂-Rezeptoren vermittelte lokale Bradykininbildung ist in der Regel nicht ausreichend um ein angioneurotisches Ödem auszulösen. Dagegen muss bei gleichzeitiger Gabe von Cyclooxygenase-Hemmstoffen mit einer Hemmung der bradykinininduzierten Prostacyclinbildung gerechnet werden.

Betablocker

Bei der Herzinsuffizienz werden Betablocker ab NYHA-Stufe II gegeben. Dabei sollten Betablocker ohne ISA zum Einsatz kommen wie Carvedilol, Bisoprolol, Metoprolol-Succinat (nicht Metoprolol-Tartrat !), Nebivolol

Aldosteron-Antagonisten

Sie verhindern durch kompetitive Hemmung des Aldosteron-Rezeptors die Wirkung des Aldosterons wesentlich effektiver als ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptorantagonisten. Für Spironolacton und Eplerenon konnte eine Reduktion der Gesamtmortalität und der Hospitalisierungshäufigkeit belegt werden. Der kaliumsparende Effekt der Aldosteron-

Antagonisten ist für das erhöhte Hyperkaliämierisiko verantwortlich, das vor allem bei Kombination mit ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten zu beachten ist. Dabei kann Spironolacton aufgrund seiner geringen Selektivität bei bis zu 10% der Patienten zu einer Gynäkomastie führen.

Wege n der Abnahme des zirkulierenden Volumens kommt es unter Diuretika zu einer Aktivierung des RAAS. Deshalb sollten bei der Behandlung der Herzinsuffizienz Diuretika nur gemeinsam mit ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten gegeben werden.

Positiv inotrope Substanzen

Sie haben ihren Stellenwert bei der Behandlung der akuten Herzinsuffizienz. Bei der chronischen Insuffizienz haben sie an Wert verloren, da sie – mit Ausnahme der Herzglykoside – zu einer Übersterblichkeit führen. Zu ihnen gehören:

- Phosphodiesterase-III-Hemmstoffe (Milrinon, Enoximon): vermindern den Abbau von cAMP durch Blockade der Phosphodiesterase III
- Katecholamine (z.B. Dobutamin): üben ihre positiv inotrope Wirkung durch Stimulation kardialer beta-Rezeptoren mit nachfolgender Aktivierung der Adenylatcyclase mit vermehrter Bildung von cAMP aus
- Herzglykoside (Digoxin, Digitoxin)

Herzglykoside

Sie bestehen aus einem Steroidgerüst mit einem ungesättigten Lactonring in 17-Stellung (Genin) und einem oder mehreren Zuckerresten. Pharmakokinetische Unterschiede erklären sich durch eine zusätzliche OH-Gruppe in Stellung 12 des Steroidgerüsts von Digoxin, die der Substanz eine höhere Polarität verleiht. Digitoxin wird teilweise (ca. 80%) zu Digoxin metabolisiert. Durch Acetylierung oder Methylierung der OH-Gruppen der endständigen Zuckerreste erhält man halbsynthetische Herzglykoside, die aufgrund der höheren Lipophilie besser enteral resorbiert werden als Digoxin.

Pharmakodynamischen Eigenschaften sind bei beiden gleich. Indikation ab NYHA III und Tachyarrythmia absoluta (Konversion in den Sinusrhythmus wird meist nicht erreicht)

- Wirkmechanismus: wirken positiv inotrop und bathmotrop und negativ chronotrop und dromotrop. Die positiv inotrope Wirkung ist Folge der Hemmung der Na⁺-K⁺-ATPase in der Myozytenmembran → Auswärtstransport von Na⁺ wird verhindert, was indirekt zu einer Verminderung des Auswärtstransportes von Ca²⁺ über den Na⁺-Ca²⁺-Austauscher führt: die Zunahme der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration bewirkt eine Steigerung der Kontraktionskraft
Durch Zunahme des Schlagvolumens wird die Empfindlichkeit der Barorezeptoren gesteigert, was zu einer Abnahme des Sympathikustonus bei gleichzeitiger Zunahme des Parasympathikustonus führt. Auch werden zentrale Vaguskerne indirekt erregt → dies ist verantwortlich für die negative chronotrope und dromotrope Wirkung

Parameter	Digoxin (Lanicor ®)	Digitoxin (Digimerck ®)
Bioverfügbarkeit in %	70-80	90-100
Elimination (überwiegend)	Renal	Hepatisch
Plasmaproteinbindung	20-30	95

(%)		
Tägliche Abklingquote (%)	20	7
Tägliche orale Erhaltungsdosis (mg)	0,15-0,3	0,07-0,1
Therapeutische Plasmakonzentration (ng/ml)	0,5-0,8	10-12
HWZ (Tage)	1-2	6-8

Herzglykoside weisen eine extrem geringe therapeutische Breite von 1,5-2,5 auf, sodass unerwünschte Nebenwirkungen relativ häufig auftreten.

Interaktion	Substanzen	Wirkung auf Herzglykoside
<u>Intoxikation</u>		
Hemmung von P-Glykoprotein	<ul style="list-style-type: none"> • Verapamil • Chinidin • Ciclosporin 	<ul style="list-style-type: none"> • Enteraler Auswärtstransport sinkt • Plasmaspiegel steigt
Hypokaliämie	<ul style="list-style-type: none"> • Thiazide • Schleifendiuretika • Beta₂-Sympathomimetika • Kortikosteroide 	Bindung von Digitalis an die ATPase wird verstärkt
<u>Wirkungsabschwächung</u>		
Induktion von p-Glykoprotein	<ul style="list-style-type: none"> • Johanniskraut • Rifampicin 	<ul style="list-style-type: none"> • Enteraler Auswärtstransport steigt • Plasmaspiegel sinkt
Hyperkaliämie	<ul style="list-style-type: none"> • Aldosteronantagonisten • ACE-Hemmer • AT₁-Antagonisten • Amilorid, Triamteren 	Bindung von Digitalis an die ATPase wird gehemmt