

Pharmakologie-Tutorium

Block 11

Mag. Karolyi und titellos Kuran

Klinik: Herzinsuffizienz

- Unfähigkeit des Herzens, den Körper ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen
- Ursachen:
 - KHK, arterielle Hypertonie (50%), Mitralsuffizienz, Kardiomyopathien
- Einteilung in verschiedene Stadien nach NYHA
 - I. Keine Beschwerden
 - II. Beschwerden bei mittlerer bis schwerer Belastung
 - III. Beschwerden bei geringer Belastung
 - IV. Ruhebeschwerden

Die typische „kardiovaskuläre“ Karriere: Hypertonie -> KHK -> Herzinfarkt -> Herzinsuffizienz

Klinik: Herzinsuffizienz

- Symptome:

- Dyspnoe = Atemnot
- Ödeme bzw. Rückstauungen:
 - Lungenödem bei Linksherzinsuffizienz -> feuchte RG bei Auskultation
 - Akute Therapie notwendig, da Gasaustausch beeinträchtigt wird!
 - Periphere Ödeme
 - In der Nacht (Horizontale) rückresorbiert, daher nächtlicher Harndrang
 - Jugularvenen-Stauung, Leberstauung

- Labor:

- n-terminales BNP = Marker für Herzbelastung
 - Hoher negativer prädiktiver Wert -> „das D-Dimer der Herzinsuffizienz“

Klinik: Herzinsuffizienz

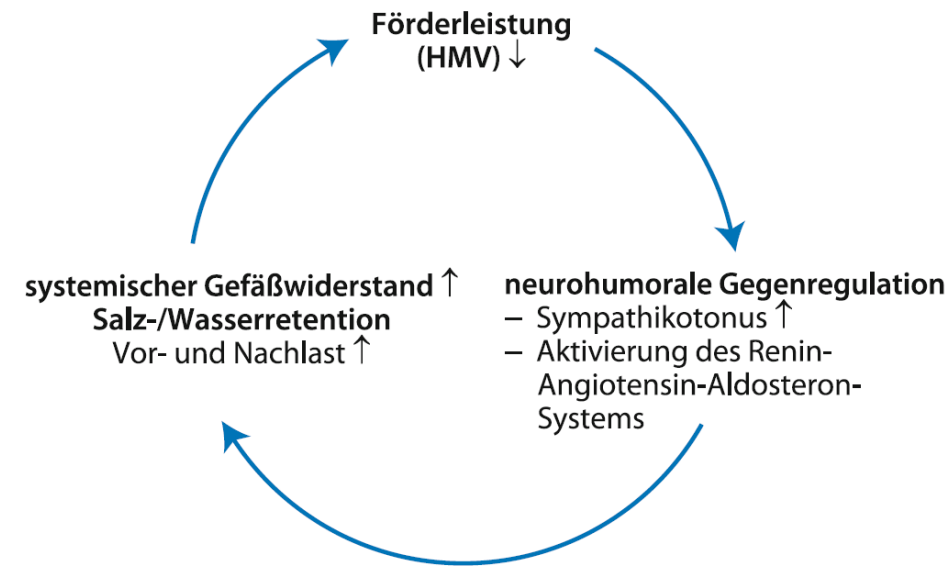
- „BNP ist das D-Dimer der Herzinsuffizienz“
 - Avelino Kuran, März 2014

Parameter	HI unwahrscheinlich	HI möglich	HI sehr wahrscheinlich
BNP	<100 pg/ml	100-400 pg/ml	>400pg/ml
n-t-Pro-BNP	<400 pg/ml	400-2000 pg/ml	>2000 pg/ml

Klinik: Herzinsuffizienz – Pathophysiologie

- Das Verständnis der Pathogenese ist essenziell für die korrekte Therapieplanung:

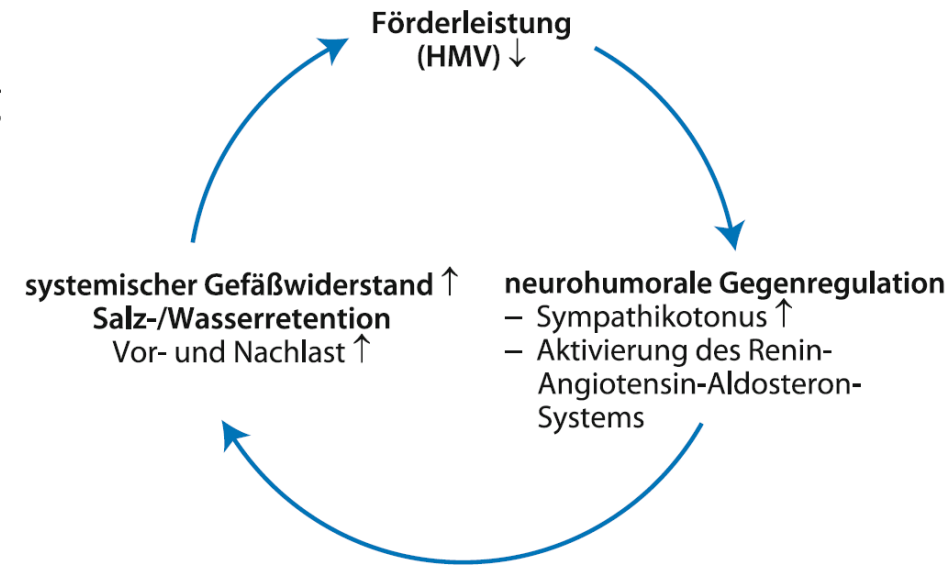
1. HMV ist zu niedrig
2. Kompensation der verminderten kardialen Leistung durch Sympathikus-Aktivierung
3. Aktivierung des RAAS
4. ADH-Sekretion
5. Freisetzung atrialer natriuretischer Peptide
6. (Re)modeling
7. Herzhypertrophie



Klinik: Herzinsuffizienz – Pathophysiologie

- Das Verständnis der Pathogenese ist essenziell für die korrekte Therapieplanung:

1. HMV ist zu niedrig
2. Kompensation der verminderten kardialen Leistung durch Sympathikus-Aktivierung
 - β_1 -Aktivierung: Herz und Niere
 - α_1 -Aktivierung: Anstieg der Nachlast
3. Aktivierung des RAAS
 - Angiotensin II -> Nachlast \uparrow
 - Aldosteron -> Vorlast \uparrow
4. ADH-Sekretion
 - Wasserretention -> Vorlast \uparrow
5. Freisetzung atrialer natriuretischer Peptide
 - ANP, BNP, CNP -> Vorlast und Nachlast \downarrow
6. (Re)modeling
7. Herzhypertrophie



Der Plasmaspiegel von BNP korreliert gut mit der Schwere der Herzinsuffizienz

Klinik: Herzinsuffizienz – Therapie

- Therapie:
 - Kausal
 - Symptomatisch
 - Allgemeinmaßnahmen
 - Medikamentöse Therapie
 - Kardiale Resynchronisation
 - Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator = ICD
 - Herztransplantation

Klinik: Herzinsuffizienz – Therapie

- Kausale Therapie:
 - Blutdrucksenkung bei arterieller Hypertonie
 - Revaskularisation bei Herzinfarkt
 - Drainage bei Perikard-Tamponade
 - Atropin, Schrittmacher bei Bradykarder Rhythmusstörung
 - Kardioversion bei tachykarder Rhythmusstörung

Klinik: Herzinsuffizienz – Therapie

- Allgemeinmaßnahmen:
 - Vermeidung kardiovaskulärer Risikofaktoren
 - Kochsalz-arme Diät (max. 3g NaCl/d)
 - Vermeidung einer Hypokaliämie und Hyponatriämie
 - Angeleitetes Sportprogramm bei stabiler HI
 - Vermeidung von Medikamenten, die eine HI verschlechtern können
 - NSAR, Glitazone, Verapamil, Gallopamil, Diltiazem, Anthracycline, Trastuzumab, TCA, Lithium, β -Mimetika, ...

Klinik: Herzinsuffizienz – Therapie

- Medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz:
 - Verbesserung der Prognose:
 - ACE-Hemmer
 - AT₁-Antagonisten
 - β -Blocker ohne ISA
 - Aldosteron-Antagonisten
 - Ivabradin
 - Verbesserung der Symptomatik:
 - Diuretika
 - Digitalisglykoside

Klinik: Herzinsuffizienz – Therapie

- Indikationen der Medikamente je nach NYHA-Stadium

Medikament	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer	indiziert	indiziert	indiziert	indiziert
AT ₁ -Antagonisten	bei ACE-Hemmer Intoleranz			
β-Blocker	nach Myokardinfarkt bei Hypertonie	indiziert	indiziert	indiziert
Diuretika	bei Hypertonie	bei Flüssigkeitsretention	indiziert	indiziert
Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten	–	bei Hypokaliämie	indiziert	indiziert
Digitalisglykoside	bei Tachyarrhythmie bei Vorhofflimmern	bei Tachyarrhythmie bei Vorhofflimmern	indiziert	indiziert

Antihypertensiva, Vasodilantien

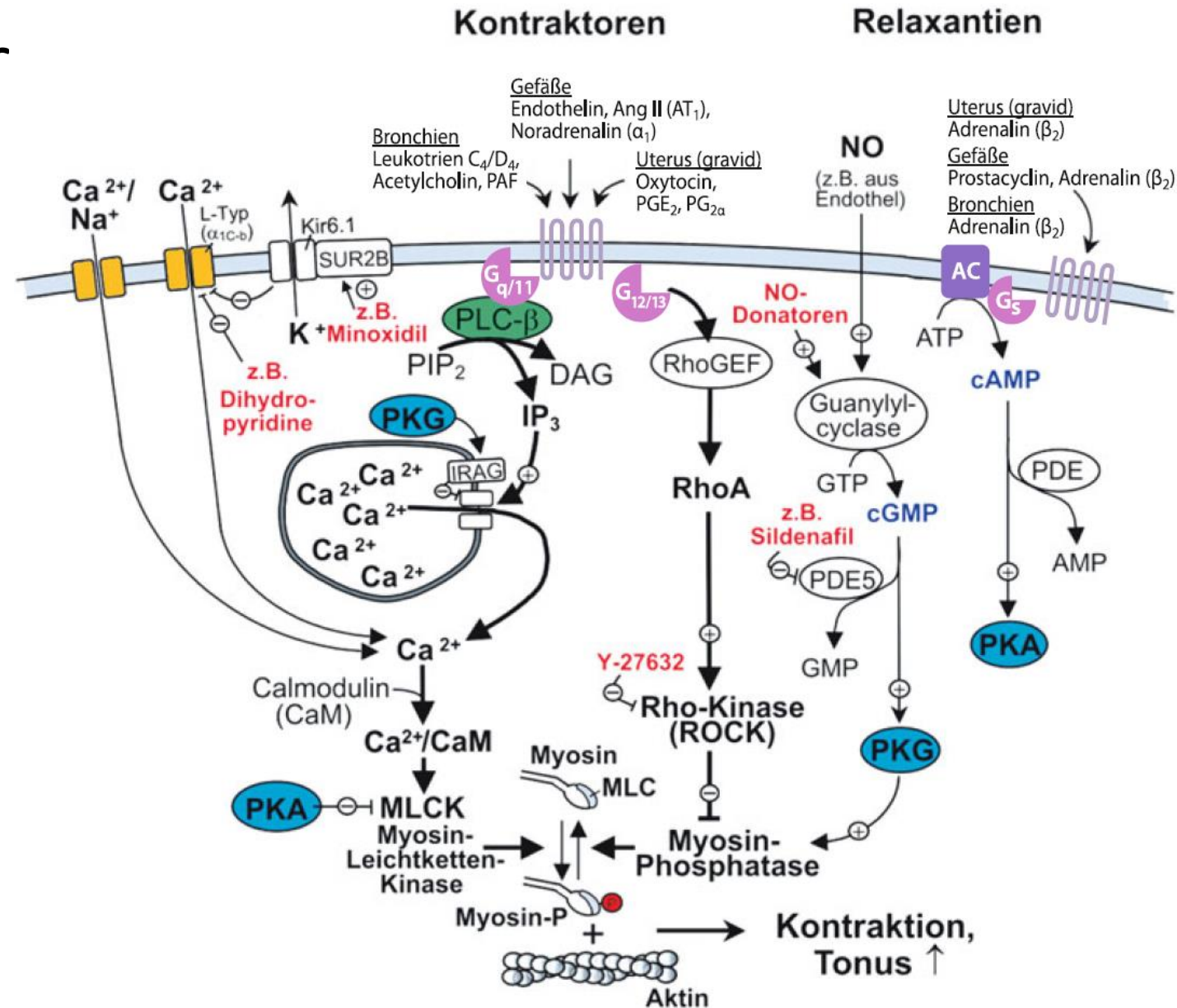
Wie behandelt man eine erektile Dysfunktion?

Antihypertensiva und Vasodilantien

- Tonusregulation in der glatten Muskulatur
- NO-Donatoren
- Phosphodiesterase-Hemmer
- Calcium-Kanalblocker
- Endothelin-Antagonisten
- Kalium-Kanalöffner
- (Di)Hydralazin
- Klinik: Angina pectoris

Tonusregulation der glatten Muskulatur

- Anstieg von Ca^{2+} führt zur Kontraktion
- Anstieg von cAMP und cGMP führt zu Dilatation
- Schlüsselenzyme:
 - Myosin-Leichtketten-Kinase
 - Myosin-Leichtketten-Phosphatase



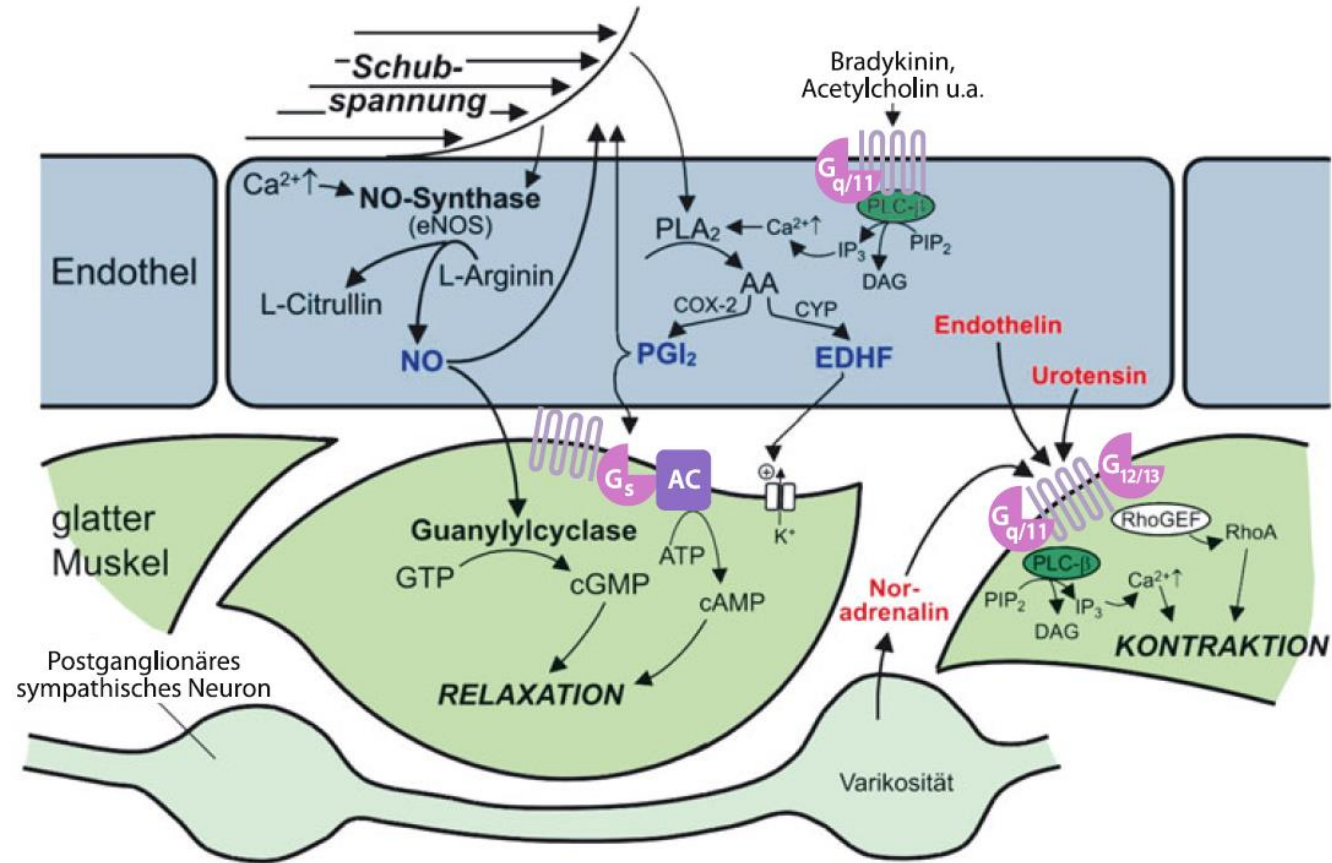
Wirkung/Prinzip	Rezeptor	Pharmakon (Beispiel)	Spezifische glatte Muskulatur	Erwünschte Wirkung
Relaxation durch Antagonismus an G_q/G_{11} -gekoppelten Rezeptoren	α_1 -adrenerg	Prazosin	Gefäß	totaler peripherer Widerstand ↓
		Tamsulosin	M. sphinter vesicae	Verbesserung des Harnabflusses
	Angiotensin II (AT_1)	Losartan	Gefäß	totaler peripherer Widerstand ↓
	muskarinerg (v.a. M_3)	Ipratropium (unselektiv)	Bronchien	Atemwegswiderstand ↓
		Butyl-Scopolamin (unselektiv)	Magen-Darm-Trakt, Gallenwege, Harnwege	Lösung von spastischen Kontraktionen, Relaxation
		Tropicamid (unselektiv)	M. sphinkter pupillae	Mydriasis
		Solifenacin (M_3)	M. detrusor vesicae	Verminderung des Harndrangs
	Oxytocin-Rez.	Atosiban	Uterus	Wehenhemmung
Relaxation durch Agonismus an G_s -gekoppelten Rezeptoren	β_2 -adrenerg	Fenoterol	Bronchien	Atemwegswiderstand ↓
			Uterus	Wehenhemmung
	Prostazyklin-Rezeptor (IP)	Iloprost	Gefäße	Dilatation
Kontraktion durch Agonismus an G_q/G_{11} -gekoppelten Rezeptoren	M_3 -muskarinerg	Bethanechol (unselektiv)	M. detrusor vesicae	Blasenentleerung ↑
		Pilocarpin (unselektiv)	M. sphincter pupillae	Miosis
	Prostaglandin E_2 (EP2)	Dinoproston	Uterus	Uteruskontraktion
	Vasopression V_1 -Rezeptor	Terlipressin (prodrug)	Gefäß	Vasokonstriktion

Beeinflussung des Tonus der Gefäße

- Verschiedene Transmitter wirken ein:
 - Konstriktion:
 - Noradrenalin
 - Angiotensin II
 - Endothelin
 - Urotensin
 - Dilatation:
 - Adrenalin
 - Prostazyklin
 - NO = Stickstoffmonoxid
 - ANP, BNP, CNP

Modulation des Gefäßtonus durch das Endothel

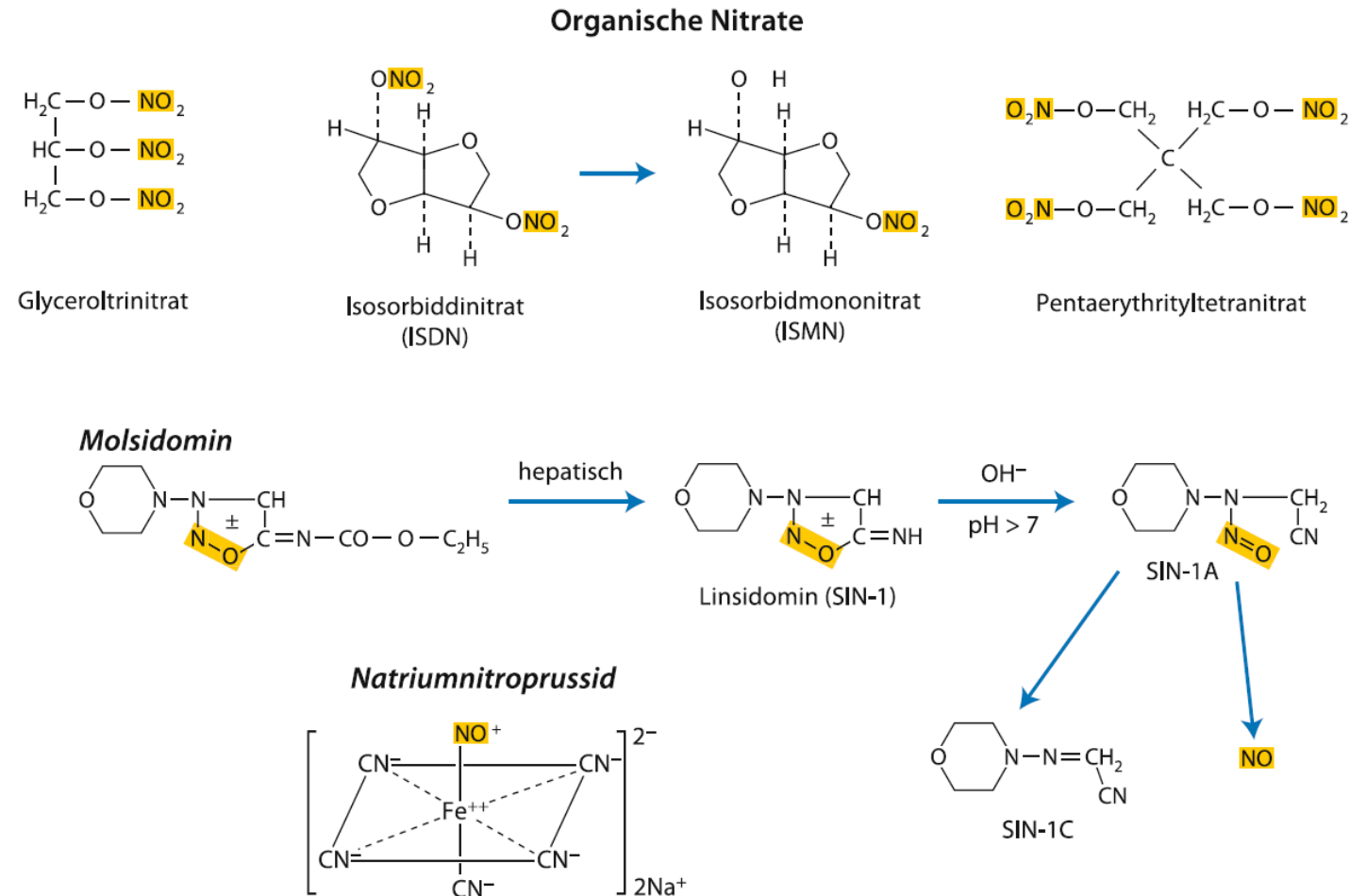
- NO und PGI₂ sind die wichtigsten Vasodilatoren
 - cGMP und cAMP führen zur Aktivierung der MLCP und Hemmung der MLCK
- Sympathikus:
 - Noradrenalin aus sympathischen Varikositäten freigesetzt und über α_1 -Aktivierung Vasokonstriktion



Vasodilatierende Pharmaka

NO-Donatoren

- Glyceroltrinitrat, ISMN, ISDN, PETN, Molsidomin, Natriumnitroprussid
- Dynamik:
 - NO aktiviert die sGC -> cGMP
-> PKG phosphoryliert MLCP und MLCK
 - Dilatation der großen Gefäße, v.a. der Venae cavae
 - Vorlast ↓ = LVEDP ↓
 - O₂-Verbrauch des Herzens ↓
 - Endokard-Perfusion ↑
 - Dilatation der Koronargefäße
 - Thrombozytenhemmung

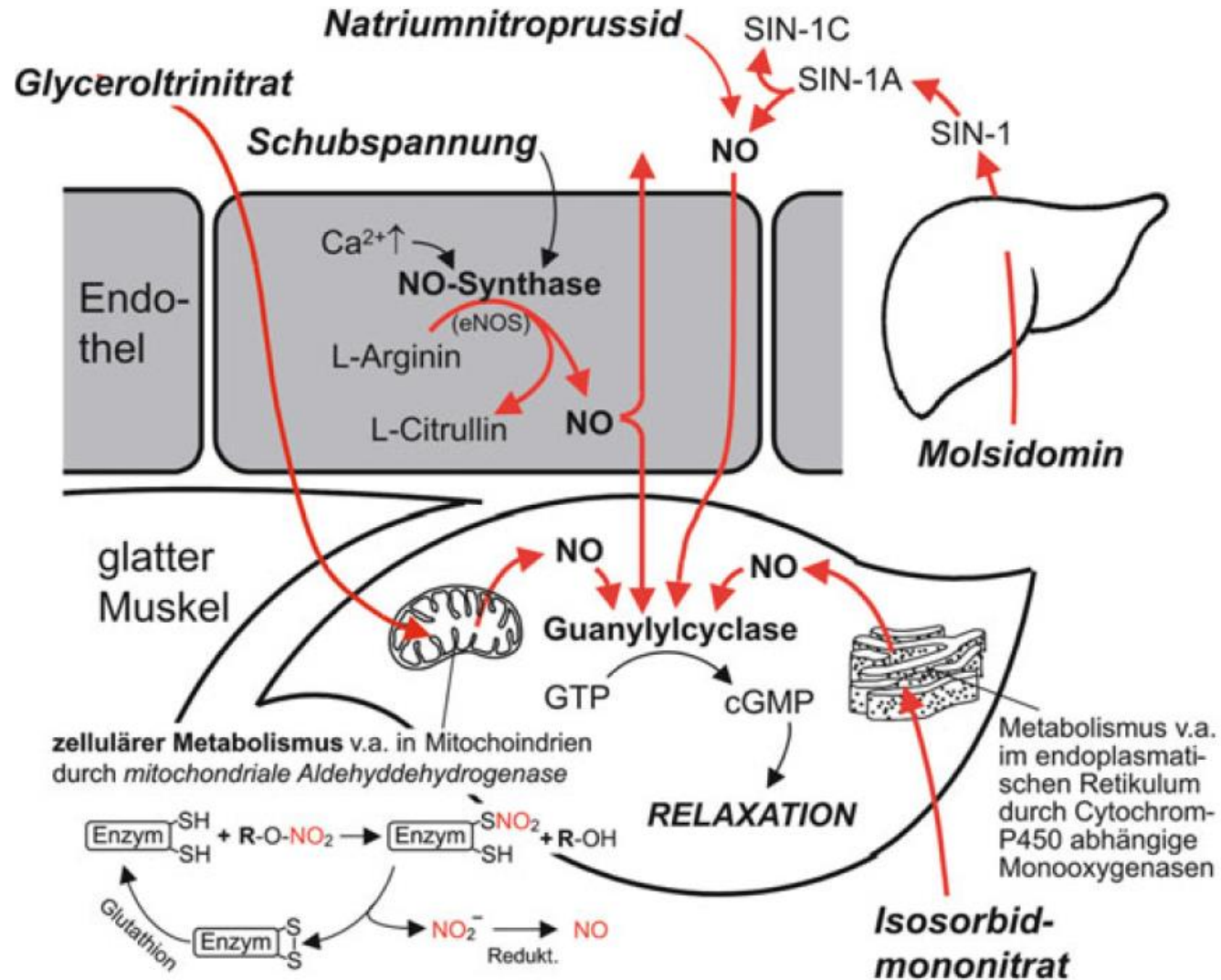


NO-Donatoren

- Kinetik:
 - Glyceroltrinitrat:
 - Hoher *first-pass-effect* -> nur sublingual/i.v. verabreichbar
 - HWZ = 1-3min -> Wirkung hält nur 20-30min an
 - ISMN, ISDN:
 - Gute Resorption nach oraler Gabe, ISDN wird zu ISMN
 - ISDN = lipophiler = schnellere Resorption
 - HWZ von ISMN = 5h -> Wirkung setzt innerhalb 10-30min ein
 - Molsidomin:
 - Aktivierung in Leber zu Linsidomin (SIN-1), nicht enzymatische NO-Freisetzung
 - HWZ = 1-2h
 - Nitroprussidnatrium
 - Nicht enzymatische Freisetzung von NO
 - Auch Freisetzung von Cyanid-Ionen -> Atmungskette↓
 - HWZ = 3-4min, nur i.v. Gabe

NO-Donatoren und Tachyphylaxie

- Glyceroltrinitrat, ISDN, ISMN und PETN werden durch ALDH-2 „aktiviert“
- ALDH-2 wird bei dieser Reaktion oxidiert
 - Mitochondriale Thiole reduzieren ALDH-2
 - Die Thiol-Reserven können erschöpfen = NO kann nicht mehr freigesetzt werden



NO-Donatoren und Tachyphylaxie

- Hypothese: Molsidomin und Nitroprussidnatrium setzen NO nicht-enzymatisch frei, daher gibt es weniger Toleranz-Entwicklung
 - Die nicht-enzymatische Freisetzung erklärt auch die unselektivere Gefäßdilatation
- Weitere wichtige Grundlagen der Toleranzentwicklung:
 - Neurohumorale Gegenregulation:
 - Sympathikus ↑
 - RAAS ↑
 - ADH ↑
 - Effekte: RR ↑, PKC ↑ -> NADPH-Oxidasen ↑ -> oxidativer Stress -> Peroxynitrit ↑
 - ->eNOS ↓, sGC ↓, PKG ↓

NO-Donatoren und Tachyphylaxie

- Take home messages:
- Die Wirkung der NO-Donatoren lässt innerhalb eines Tages stark nach
- Die Toleranz ist rasch reversibel – mit nitratfreien Intervallen kann die Wirkung wieder hergestellt werden

NO-Donatoren

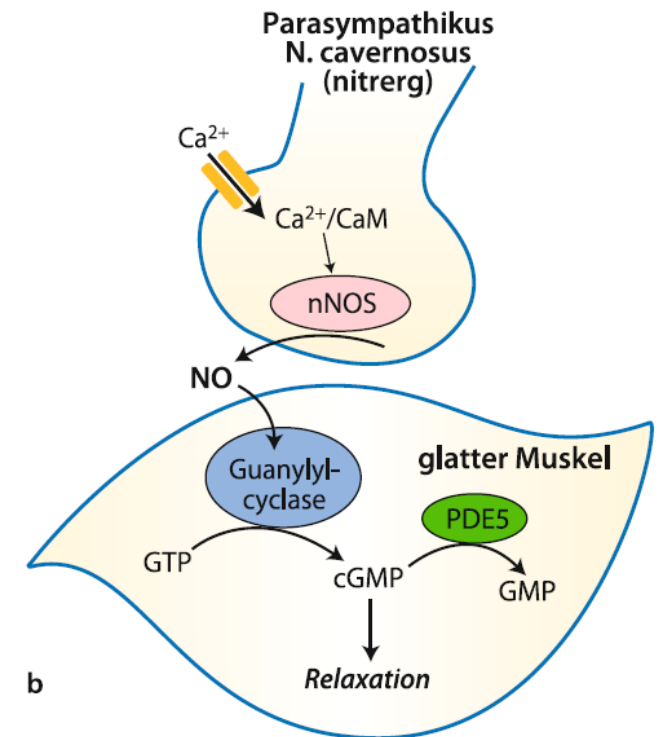
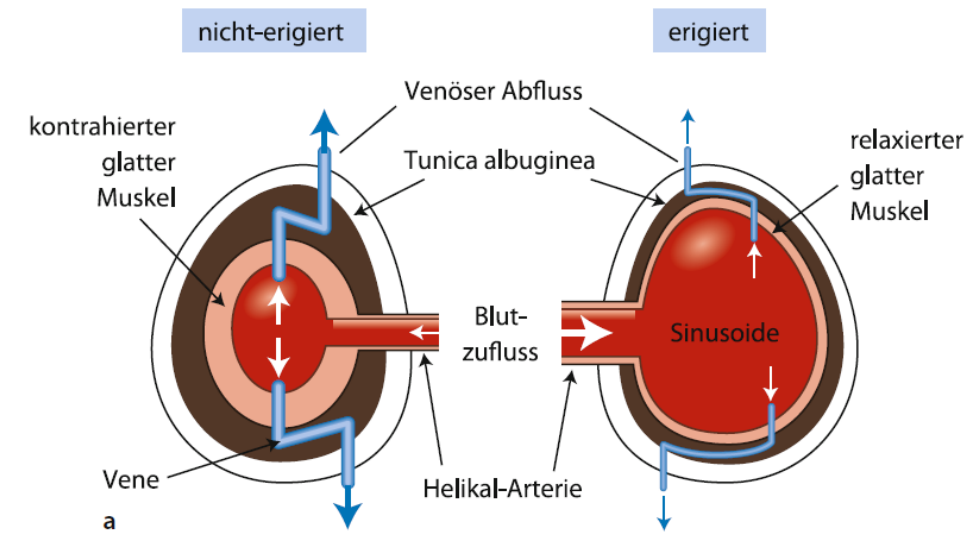
- Nebenwirkungen:
 - Kopfschmerzen
 - Orthostatische Hypotension
 - Schwindel
 - Reflextachykardie
 - Hautrötung
- Kontraindikationen:
 - Einnahme von PDE-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil)
 - Kreislaufschock
 - Symptomatische Hypotonie

NO-Donatoren

- Anwendung: Koronare Herzkrankheit
 - Akutes Ereignis -> Anfallskupierung
 - Nitroglycerin: 1 Kapsel à 0,8mg sublingual oder 2 Sprühstöße
 - Blutdruck kontrollieren, nicht bei RR syst. <90-100mmHg!
 - Langfristige Anfallsprophylaxe:
 - ISDN, ISMN, PETN, Glyceroltrinitrat-Pflaster, Molsidomin (2. Wahl)
 - Nitratfreie Intervalle einhalten
- Sonderfall: Vasospastische AP = Prinzmetal-Angina

PDE-5-Inhibitoren

- Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil
- Dynamik:
 - Hemmung der Phosphodiesterase 5 erhöht intrazelluläres cGMP
 - Förderung der dilatativen Wirkung des Parasympathikus auf das Corpus cavernosum
- Kinetik:
 - Rasche Resorption nach oraler Gabe, Wirkung nach 30min-1h erzielt
 - CYP3A4, CYP2C9, HWZ= 4h Silde, Varde, 17h Tada
- NW:
 - Kopfschmerzen, Schwindel, Flush, Dyspepsie, Nasenschleimhautkongestion
 - Sildenafil, Vardenafil: Störung des Farbsehens (PDE-6)



Calcium-Kanal-Blocker

- Dihydropyridine, Phenylalkylamine, Benzothiazepine:
 - Hemmung der L-Typ-Calcium-Kanäle -> Ca^{2+} ist das wichtigste Ion für die Vasokonstriktion
- Dihydropyridine:
 - Nifedipin, Nisoldipin, Amlodipin, Felodipin,...
 - „Gefäßselektivität“
- Phenylalkylamine:
 - Verapamil, Gallopamil
 - Wirkung auf Herz und Gefäße
- Benzothiazepine:
 - Diltiazem
 - Wirkung auf Herz und Gefäße

Calcium-Kanal-Blocker – Dihydropyridine

- Dynamik:
 - Vasodilatation der Arterien und Arteriolen, inkl. Koronararterien
 - Nachlast↓
- Kinetik: CYP3A4

Substanz	Wirkmaximum (h)	HWZ (h)
Nimodipin	1	1-2
Nifedipin	0,5 – 3(Retard)	2-3
Nisoldipin	1-2	8-15
Lercanidipin	1-3	8-10
Nilvadipin	1-2	15-20
Felodipin	1,5 – 4(Retard)	20-25
Amlodipin	6-10	35-50

Calcium-Kanal-Blocker – Dihydropyridine

- Nebenwirkungen:
 - Kopfschmerzen, Flush, Hitzewallungen
 - Orthostatische Hypotonie, Schwindel
 - Periphere Ödeme -> Kompressionsstrümpfe
 - Reflextachykardie v.a. bei schnell wirkenden
 - Gingivahyperplasie
- Anwendung:
 - Arterielle Hypertonie -> Langwirksame Dihydropyridine!
 - KHK: Intervalltherapie -> Reflextachykardie = schlecht!
 - Prinzmetal-Angina
- Kontraindikation:
 - Akutes Koronarsyndrom → Coronary steal!

Calcium-Kanalblocker

- Verapamil, Gallopamil, Diltiazem
- Dynamik:
 - Neben Gefäßdilatation auch negativ inotrop, chronotrop
- Kinetik:
 - Ausreichende Resorption nach oraler Gabe, CYP3A4, HWZ = 5h
- Nebenwirkungen:
 - Obstipation
 - Bradykardie, AV-Block, negativ inotrope Effekte
 - Kopfschmerzen, Flush, Hitzewallungen, orthostatische Hypotonie, Schwindel, Gingivahyperplasie
- Kontraindikationen:
 - Gemeinsame Anwendung mit β -Blockern, Herzinsuffizienz
- Anwendung:
 - Klasse IV-Antiarrhythmika -> supraventrikuläre Tachykardien
 - Hypertension
 - Intervalltherapie bei KHK

Endothelin-Antagonisten

- Bosentan, Ambrisentan
- Dynamik:
 - ET_A/ET_B -Blockade: Bosentan
 - ET_A -Blockade: Ambrisentan
- Kinetik:
 - Gute Resorption, CYP3A4, CYP2C9, HWZ = 5h Bose, 15h Ambri
- Nebenwirkungen:
 - Kopfschmerzen, Flush, Ödeme, Nasenschleimhautkongestion, Transaminasenanstieg (Sitaxentan wegen Heptox vom Markt genommen)
- Anwendung:
 - Pulmonale Hypertonie

Kalium-Kanal-Öffner

- Minoxidil, Nicorandil, Pinacidil, Cromakalim, Diazoxid
- Dynamik:
 - Öffnung ATP-sensitiver Kalium-Kanäle -> Hyperpolarisation -> Ca^{2+} Influx↓
 - Hemmung der Insulin-Freisetzung
 - Nicorandil zusätzlich NO-Donator
- Kinetik:
 - Orale Resorption ausreichend
 - Minoxidil = ProD, durch Sulfatierung aktiviert
- Nebenwirkungen:
 - Reflextachykardie, RAAS↑
 - Kopfschmerzen
 - Perikarditis (4%), Perikarderguss
 - Hypertrichose
- Anwendung:
 - Reservemittel bei Hypertension, Diazoxid bei Insulinom und Hypoglykämie
 - Topisch: Haarwuchsmittel

Hydralazin, Dihydralazin

- Dynamik: unbekannt
 - Vasodilatation von Arterien und Arteriolen -> Nachlast↓
- Kinetik:
 - Hoher *first-pass-effect* nach oraler Gabe
 - Acetylierung -> Schnell/Langsam
- Nebenwirkungen:
 - Kopfschmerzen, Flush, Reflextachykardie
 - Hautausschläge
 - SLE-ähnliches Krankheitsbild mit ANA
- Anwendung:
 - Reserve bei Hypertonie, nur in Kombination
 - Hydralazin + ISDN bei afroamerikanischen Patienten mit NYHA III + IV