

Herzblock

Herzinsuffizienz

H. Todt, Institut für Pharmakologie; hannes.todt@ meduniwien.ac.at

18.5.2004

Herzinsuffizienz

Def.: Pathologischer Zustand bei dem das Herz nicht (oder nur bei erhöhtem enddiastolischem Volumen) in der Lage ist, ein für die adäquate Versorgung der metabolisierenden Gewebe erforderliches Herzzeitvolumen zu fördern.

Klinik:

- Atemnot (Dyspnoe, Orthopnoe, NYHA Einteilung)
- Ödeme/Ergüsse
- Blutrückstau in diverse Organe
- Arrhythmien
- Beachte Unterschied zur Koronarinsuffizienz: Kardinalsymptom bei Koronarinsuffizienz:
Belastungsabhängiger Brustschmerz!

Herzinsuffizienz - Kompensation

Der Organismus versucht zunächst das verringerte Herzzeitvolumen durch Adaptationsmechanismen zu kompensieren:

> Erhöhung des Sympathikotonus und der Aktivität des Renin-Angiotensinsystems

- Vasokonstriktion
- Tachykardie
- Salz- und Wasserretention
- linksventrikuläre Hypertrophie

Diese Kompensationsmechanismen führen im Langzeitverlauf zur Verschlechterung der Insuffizienz (wichtiger Therapieansatz!!).

Pharmakologische Therapiestrategien:

1. Erhöhung der Schlagkraft des Herzens (Kontraktilität):

a. direkt - positiv inotrope Pharmaka: Sympathomimetika, PDE III-Hemmer, Herzglykoside

b. indirekt - über Senkung von Vor- und/oder Nachlast: ACE-Hemmer, Nitrate, Hydralazin, Diuretika

2. Inhibition der Kompensationsmechanismen.

Diuretika, β -Blocker, ACE-Hemmer

Positiv inotrope Pharmaka:

Zellulärer Wirkmechanismus: Fast immer Erhöhung der Konzentration von intrazellulärem Ca >
Vermehrte Aktivierung von Aktin-Myosinfilamenten (Ausnahme: Calciumsensitizer)

- Sympathomimetika – β -Adrenoceptor Agonisten
- Phosphodiesterase (PDE-) III – Hemmer
- Calciumsensitizer
- Digitalisglykoside

Sympathomimetika – β -Adrenoceptor Agonisten

Aktivierung von β -Rezeptoren: *positiv inotrope Wirkung*

rezeptorvermittelte Stimulierung der Adenylcyclase >

vermehrte Bildung von cAMP >

Phosphorylierung spannungsabhängiger Calciumkanäle >

Zunahme des Ca Einwärtsstroms während der Plateauphase des Aktionspotentials >

Vermehrte Freisetzung von Ca aus sarkoplasmatischem Retikulum.

Aber auch *positiv lusitrope Wirkung*: Gesteigertes Rückpumpen von Ca in das sarkoplasmatische Retikulum am Ende der Kontraktion: Erhöhung der Erschlaffungsgeschwindigkeit

Sympathomimetika – β -Adrenoceptor Agonisten

Nachteile:

- positiv chronotrop - \uparrow O₂-Verbrauch
- arrhythmogen
- bei gleichzeitiger Stimulation von α -Rezeptoren: Vasokonstriktion - \uparrow peripherer Widerstand
- Toleranzentwicklung

daher: zur Langzeittherapie ungeeignet – ausschliesslich Akuttherapie

Intravenöse Gabe (Perfusorspritze) bei dekompensierter Herzinsuffizienz, kardiogener Schock (Intensivstation)

Toleranzentwicklung durch Rezeptor-downregulation – Wirkabschwächung/verlust nach wenigen Stunden bis Tagen

Sympathomimetika – β -Adrenoceptor Agonisten

- Noradrenalin: $\alpha > \beta$

Vasokonstriktion mit reflektorischer Frequenzabnahme (!!)

Anwendung bei Herzinsuffizienz nur als ultima ratio.

Typische Indikation: Schockzustände mit extrem erniedrigtem peripherem Widerstand
(septischer/anaphylaktischer Schock)

- Adrenalin: $\alpha=\beta$

peripherer Gefäßwiderstand : in niedriger Dosierung \downarrow in hoher Dosierung

\uparrow Bronchodilatation, \uparrow Glykogenolyse, \uparrow Lipolyse

renovaskuläre Konstriktion – Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems

Indikation: anaphylaktischer Schock

Sympathomimetika – β -Adrenoceptor Agonisten

- Dopamin: in niedriger Dosierung (Nierendosis): Dilatation von Nierengefäßen (Dopamin 1 Rezeptoren) - \uparrow Nieren-, Mesenterialdurchblutung; \uparrow GFR und Diurese - protektive Wirkung gegen Nierenversagen – durch neuere Studien allerdings in Frage gestellt – keine Routinegabe von Dopamin in „Nierendosis“

bei steigender Dosierung: zunächst β -mimetische Wirkung (pos inotrop, chronotrop) dann zusätzlich α -mimetische Wirkung und indirekt sympathomimetische Wirkung (Vasokonstriktion - unerwünscht)

Indikation: diverse Schockformen, dekompensierte Herzinsuffizienz

Sympathomimetika – β -Adrenoceptor Agonisten

- Dobutamin: selektive β_1 -mimetische Wirkung (pos inotrop, chronotrop)
Racemat: l-Isomer: α_1 ; d-Isomer β_1/β_2
keine Stimulation von D-Rezeptoren
Indikation: dekompensierte Herzinsuffizienz, kardiogener Schock

Phosphodiesterase (PDE)-III- Hemmer

β -mimetische Wirkung entsteht durch Erhöhung der intrazellulären Konzentration von c-AMP (second messenger). Hemmung des Abbaus von c-AMP durch die Phosphodiesterase Typ III (PDE-III; herzspezifisch) führt daher zu einer rezeptorunabhängigen (d.h. von Rezeptor down-regulation nicht betroffenen) β -mimetischen Wirkung: positiv ino- und chronotrop (β 1-Rezeptoren) sowie Vasodilatation (β 2-Rezeptoren) – „Inodilatoren“.

- Amrinon: i.v.- nicht im Handel
- Milrinon: i.v. und p.o. (p.o. Verabreichung bei chronischer Herzinsuffizienz verkürzt Überlebenszeit durch arrhythmogene Wirkung - nicht im Handel)

Nebenwirkungen: Arrhythmien, Hypokaliämie, Thrombozytopenie

Indikation: i.v. Kurzzeittherapie bei schwerer Herzinsuffizienz (nach Herz.OP, Überbrückung zur Herztransplantation)

Calciumsensitizer

- **Pimobendan** (in Japan zur oralen Anwendung zugelassen, in Ö. dzt. nur für veterinärmediz. Indikation)
- **Levosimendan:**

Bindet an Troponin C und stabilisiert die Konformation des Ca-Troponin C Komplexes.

Die Bindung selbst ist Ca - abhängig und erfolgt daher vorwiegend in der Systole: diastolische Funktion nicht betroffen.

In höherer Dosierung PDE-III Inhibition.

Indikation: i.v. Behandlung der akuten Herzisuffizienz

Herzglykoside

Digitoxin und Digoxin - Inhaltsstoffe von *Digitalis purpurea* (roter Fingerhut) und *Digitalis lanata* (wolliger Fingerhut).

Chem. Struktur:

- Aglykon (Genin) mit steroidartiger Struktur > Wirkung
- Desoxyzucker in glykosidischer Verbindung > Pharmakokinetik

Halbsynthetische Digoxine: Verminderung der Polarität und erhöhte Resorption sowie Verlängerung der $t/2$ durch Methylierung (β -Methyldigoxin) oder Acetylierung (α -Acetyl-Digoxin, β -Acetyl-Digoxin) am Zuckerrest.

Herzglykoside

Wirkmechanismus: Hemmung der Na/K ATPase > Erhöhung der intrazell. Na Konzentration > Verringerung des Austauschs von extrazellulärem Na gegen intrazelluläres Ca durch einen membranständigen Austauschmechanismus > Erhöhung der intrazellulären Ca Konzentration > Vermehrte Aktivierung von Aktin-Myosinfilamenten.

Direkte Herzwirkung: Erhöhung der Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung,
aber nicht der Relaxation (negativ lusitrop).

Indirekte Herzwirkungen: parasymphomimetische Wirkung als Folge der erregenden Wirkung auf
zentralen Vaguskerne.

>Verringerung der Herzfrequenz, Verkürzung der Vorhof-Refraktärzeiten,
Zunahme der AV Überleitungszeit

Herzglykoside

Zelluläre elektrophysiologische Wirkungen:

1. Verkürzung der Repolarisation: Erhöhtes intrazelluläres Ca > Verstärkte Inaktivierung der Ca Kanäle + Ca-abhängig verstärkte Aktivierung von K Kanälen.
 2. Toxische Konzentrationen.: intrazellulärer K-Verlust und Na Anstieg: Absinken des maximalen diastolischen Potentials und steilere diastolische Depolarisation (durch Verringerung des diastolischen Na-Auswärtsstroms als Folge der ATPase-Hemmung überwiegen K-Einwärtsströme): Erhöhte Automatie, Abflachung der Phase 0
 3. Späte Nachpotentiale > ventrikuläre Extrasystolen
- EKG: muldenförmige Senkung der ST Strecke und T-Wellenveränderungen, PQ Verlängerung, QT Verkürzung,.

Herzglykoside-Nebenwirkungen

Folgen der depolarisierenden Wirkung durch Hemmung der Na/K ATP ase:

- Herz: Arrhythmien (ventrikuläre Extrasystolen + AV-Blockierung, ventrikuläre Tachykardien)
- ZNS: Erregung der Chemorezeptor-Triggerzone (Nausea, Erbrechen), Desorientiertheit, Halluzinationen, Störungen des Farbsehens
- Gastrointestinaltrakt: Erregung der Darmmuskulatur und Hemmung der aktiven Na- und Wasserresorption

Herzglykoside-Interaktionen:

- Kalium: Hyperkaliämie vermindert Rezeptorbindung an NaK-ATPase (Wirkungsabschwächung),
Hypokaliämie begünstigt Rezeptorbindung (Wirkungsverstärkung) – cave:
gleichzeitige Verabreichung von Pharmaka, die zu einer Hypokaliämie führen können: Diuretika,
Laxantien
- Calcium: Hyperkalziämie beschleunigt Überladung der Ca Speicher (Wirkungsverstärkung).
- Magnesium: Hypomagnesiämie > Wirkungsverstärkung
- Hyperthyreose: Verminderung der Plasmakonzentration von Digoxin;
- Chinidin - Anstieg der Plasmakonzentration von Digoxin durch Verringerung der Clearance
- kardiale Vorerkrankungen: Erhöhte Glykosidempfindlichkeit bei
 - koronarer Herzerkrankung
 - Myokardinfarkt
 - Myokarditis
 - akut dekompensierte Linksherzinsuffizienz

Herzglykoside-Pharmakokinetik

- Digoxin + Derivate: unverändert renal ausgeschieden – cave: Niereninsuffizienz
- Digitoxin: renal + hepatische Metabolisierung – biliäre Ausscheidung – enterohepatischer Kreislauf: konstante Elimination bei Niereninsuffizienz – keine Dosisanpassung erforderlich

Herzglykosid-Dosierung:

Herzglykoside haben nur geringe therapeutische Breite – individuelle Dosierung notwendig
Sättigungsdosis = Dosis, die bei einmaliger Gabe zu therapeutischen Plasmaspiegeln führt.

1. **Langsame Sättigung:** tägliche Verabreichung der Erhaltungsdosis:
therapeutische Plasmaspiegel nach 4-5 $t/2$. Nur für Digoxin ($t/2 = 33-36h$)
sinnvoll Sättigung nach 7-10d);
Digitoxin ($t/2: 4-5d$) Sättigung nach 4-6 Wo! Vorteil: Früherkennung von tox
Symptomen.
2. **Schnelle Sättigung:**
2 - 4 fache Erhaltungsdosis für 2-5 d, danach einfache Erhaltungsdosis

Herzglykosid-Intoxikation

- Aktivkohle – Magenspülung – Cholestyramin (enterohepat. Kreislauf – Digitoxin)
- Forcierte Diurese, Hämodialyse oder Peritonealdialyse sind zur Therapie von Glykosidintoxikationen nicht geeignet
- Digitalis-Antikörper: Bindung von freiem Glykosid. Komplexe renal ausgeschieden; Bei Niereninsuffizienz werden die Komplexe über mehrere Wochen metabolisiert. Achtung: Plasmaspiegelmessungen von Herzglykosiden unterscheiden nicht zwischen Antikörpergebundenen und freien Pharmakon!
- Serumkalium im oberen Normbereich
- bradykarde Arrhythmien: Atropin, passagerer Herzschrittmacher, keine Sympathomimetika !
- komplexe ventrikuläre Arrhythmien: Lidocain, Phenytoin

Klinischer Standort der Digitalisglykoside:

- Herzglykoside haben keinen Einfluss auf die Prognose, verringern aber die Anzahl der Krankenhausaufenthalte
- Herzglykoside sind vor allem bei gleichzeitigem tachykardem Vorhofflimmern oder –flattern indiziert (Kammerschutz), auch in Kombination mit niedrigdosiertem β -Blocker oder Calciumantagonisten. Es kommt allerdings nicht zu einer Konversion!
- Patienten im Sinusrhythmus bei persistierenden Symptomen unter ACE-Hemmertherapie

Angiotensin-Conversions-Enzym Inhibitoren (ACE-Hemmer)

(ausführliche Darstellung im Seminar "Hypertonie")

Wirkung von ACE:

- Angiotensin I > Angiotensin II
- Inaktivierung von Bradykinin.

Wirkungen von Angiotensin II (ACE-Hemmer verringern diese Wirkungen)

- Vasokonstriktion
- ↑ Aldosteronsekretion > Natriumretention
- ↑ Sympathikotonus

präsynaptisch ↑ Freisetzung und ↓ Wiederaufnahme v. Noradrenlin

postsynaptisch Förderung v. α agonistischer intrazellulärer Folgewirkungen

- Wachstumsstimulation v. Fibroblasten und Myozyten (Herz, Gefäße; „Remodeling“)

Diese Wirkungen können auch im Bereich sg lokaler RAAS (Wände der Widerstandsgefäße der Lunge, Niere, Nebenniere und des Gehirns) bestehen

Wirkungen von Bradykinin (ACE-Hemmer fördern diese Wirkungen)

- Vasodilatation
- Erhöhung der Gefäßpermeabilität

Pharmakodynamik der ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz:

- Senkung der Vorlast: -↓Volumenretention (↓Aldosteronausschüttung)
 - Dilatation von Kapazitätsgefäßen
- Senkung der Nachlast - ↓ peripherer Widerstand
- ↓ Remodeling
- keine Toleranzentwicklung
- geringe Wahrscheinlichkeit von Reflextachykardie

ACE-Hemmer im Rahmen linksventrikulärer Dysfunktion:

- chronische Herzinsuffizienz (NYHA I-IV) Prognoseverbesserung in vielen Studien nachgewiesen
wichtig: wegen hypotensiver Wirkung Gefahr der Dekompensation
daher: niedrige Testdosis – langsame Dosissteigerung – hohe Zieldosis
Verbesserung der Symptome/Belastbarkeit oft erst nach Wochen!
- Sekundärprevention nach Myokardinfarkt – Mortalitätsreduktion – frühestmöglicher Therapiebeginn – besonders günstig bei gleichzeitiger linksventrikulärer Dysfunktion -
↓Remodeling
- **Niedrige Startdosis – hohe Zieldosis**

Angiotensin II Rezeptor Antagonisten-„Sartane“

- Antagonisten an AT1-Rezeptoren (nicht an AT2-Rezeptoren)
- besser verträglich als ACE-Hemmer aber eingeschränkte Langzeiterfahrung
- derzeit nur Losartan für die Behandlung der chronische Herzinsuffizienz (NYHA II und III) zugelassen (in Studien: Valsartan, Candesartan)
- zusätzlich zu Diuretika und Digitalis, wenn die Anwendung eines ACE-Hemmers nicht geeignet ist
- Eine Überlegenheit gegenüber ACE-Hemmertherapie konnte noch nicht gezeigt werden
- Auch Kombination ACE-Hemmer + AT1-Blocker bringt keinen Vorteil
- Übersterblichkeit bei Kombination ACE-Hemmer + β -Blocker + AT1-Blocker
- **Niedrige Startdosis – hohe Zieldosis**

β -Adrenoceptor Antagonisten – β -Blocker

- β -Blocker *ohne intrinsische Aktivität* senken die Mortalität bei Herzinsuffizienz :Carvedilol, Metoprolol, Bisoprolol.
- β -Blocker *mit intrinsischer Aktivität* sind kontraindiziert
- Reduktion der Downregulation myokardialer β_1 -Rezeptoren
- Einschleichende Therapie da sonst Gefahr der Dekompensation:
 - >niedrige Testdosis unter (möglichst stationärer) Beobachtung
wenn toleriert dann:
 - >Startdosis: Testdosis morgens und abends, Verdopplung der Dosis etwa alle 10 Tage
 - >bis Zieldosis bzw. höchste tolerierte Dosis erreicht (nur für hohe Dosen ist Prognoseverbesserung gesichert).

Vasodilatoren zur Behandlung der Herzinsuffizienz

- Nitrate – Vorlastsenkung - bei \uparrow PCWP – akute Herzinsuffizienz; chronische Herzinsuffizienz bei gleichzeitiger koronarer Herzerkrankung
- Dihydralazin (Seminar "Hypertonie") - in Kombination mit Isosorbiddinitrat lebensverlängernd bei chronischer Herzinsuffizienz
nachteilig: Toleranzentwicklung und erhebliche NW > bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern bzw. AT1-Antagonisten

Diuretika

- Steigerung der renalen NaCl und Wasserausscheidung
- Verminderung der Vorlast (durch Volumensverlust, Rückbildung von Lungenstauung und Ödemen) sowie der Nachlast (Vasodilatation - Verminderung des peripheren Widerstandes).

Diuretika

Thiaziddiuretika (Benzothiadiazin-Derivate):

Hydrochlorothiazid, Chlortalidon, Xipamid etc.

- Mittelstark diuretisch wirksam – Ausscheidung von max. 10% des Glomerulumfiltrats.
- glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion > hohe Konzentration im Tubulusepithel > selektive Nephronwirkung
- Resorption kann bei Herzinsuffizienz vermindert sein
- Wirkmaximum nach 3-6h, Wirkdauer 6-12h
- **Senkung des peripheren Widerstandes (Nachlast) durch ↓ intrazelluläre Na Konzentration in der Gefäßmuskulatur. Diese Wirkung tritt erst nach einer Therapiedauer von 1-2 Wochen auf und dauert mehrere Tage nach Therapieende an.**
- Einzelne Präparate unterscheiden sich nur in Bezug auf Wirkdauer.
- **Wirkverlust bei eingeschränkter Nierenfunktion (GFR<50ml/min) - Ausnahme: Xipamid >Indikation für Schleifendiuretika**
- Oraltherapie, häufig in Kombination mit kaliumsparenden Diuretika zur Vorbeugung einer Hypokaliämie.
- Stoffwechselnebenwirkungen!

Diuretika

Schleifendiuretika:

Furosemid, Bumetanid, Torasemid, Etacrynsäure

- Stark wirksame Diuretika.- Ausscheidung von max. 30% des Glomerulumfiltrats
- Hemmung des Na-K-Cl Cotransporters im aufsteigenden Ast der Henle'schen Schleife > ↓ Mark-Osmolarität > ↓H₂O-Resorption
- Auch bei eingeschränkter Nierenfunktion noch wirksam (nicht bei Anurie!).
- Dilatation von Kapazitäts – und Nierengefäßen (↑Nierendurchblutung)
- Rascher Wirkeintritt - kurze Wirkdauer mit Gefahr der postdiuretischen Natriumretention.
- Bei akuter Linksherzinsuffizienz (Lungenödem) i.v.
- orale Dauertherapie bei chronischer Herzinsuffizienz
- arterielle Hypertonie

Diuretika

Kaliumsparende Diuretika

Amilorid, Triamteren

- Schwache diuretische Wirkung – Ausscheidung von 4% des Glomerulumfiltrates.
- Hemmung des Na Einstroms im distalen Tubulus – Tubuluslumen wird positiv geladen – elektrischer Gradient für K-Sekretion bricht zusammen >
- Hemmung der K Ausscheidung
- Keine Monotherapie sondern in Kombination mit Thiaziden zur Vorbeugung von Kaliumverlusten (ausschließlich p.o.).

Diuretika

Aldosteronantagonisten

Spironolacton (oral), Kaliumcanrenoat (i.v.), Eplerenone (selektiv)

- Antagonisieren die Na-retinierende und K-ausscheidende Wirkung von Aldosteron
- Ausmaß der Wirkung hängt vom endogenen Aldosteronspiegel ab: gute Wirkung bei primären (Conn Syndrom) und sekundärem Hyperaldosteronismus (Herzinsuffizienz, Leberzirrhose).
- In Kombination mit ACE-Hemmern, Diuretikum und Digitalis senkt Spironolacton die Mortalität bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz.
- spezifische Nebenwirkung: Gynäkomastie, Amenorrhoe, Hirsutismus (geringer bei Eplerenone)
- Prognoseverbesserung bei chronischer Herzinsuffizienz (in Kombination mit ACE-Hemmern, Schleifendiuretikum, Digitalis)
- Bei Kombination mit ACE-Hemmern Elektrolyt- und Kreatininkontrolle

Diuretika

Nebenwirkungen:

- Hypovolämie – Dehydratation – Thrombosen
- Elektrolytstörungen: Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hypocalciämie, Calciumretention (Thiazide), Hypomagnesiämie
- Hyperkaliämie (K-sparende Diuretika, Aldosteronantagonisten)
- Stoffwechsel (vor allem Thiazide)
 - Hyperglycämie
 - Hyperlipidämie
 - Hyperuricämie
- Allergie (Sulfonamide!)
- Ototoxizität (Schleifendiuretika)