

# **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,  $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer

## **Positiv inotrope Pharmaka:**

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

- Sympathomimetika –  $\beta$ -Adrenoceptor Agonisten
- Phosphodiesterase (PDE-) III – Hemmer
- Calciumsensitizer
- Digitalisglykoside

## Sympathomimetika – $\beta$ -Adrenoceptor Agonisten

Aktivierung von  $\beta$ -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 – $\beta$ -Adrenoceptor Agonisten

Nachteile:

- positiv chronotrop -  $\uparrow$  O<sub>2</sub>-Verbrauch
- arrhythmogen
- bei gleichzeitiger Stimulation von  $\alpha$ -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 – $\beta$ -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 – $\beta$ -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  $\beta$ -mimetische Wirkung (pos inotrop, chronotrop) dann zusätzlich  $\alpha$ -mimetische Wirkung und indirekt sympathomimetische Wirkung (Vasokonstriktion - unerwünscht)

Indikation: diverse Schockformen, dekompensierte Herzinsuffizienz

## Sympathomimetika – $\beta$ -Adrenoceptor Agonisten

- Dobutamin: selektive  $\beta_1$ -mimetische Wirkung (pos inotrop, chronotrop)

Racemat: l-Isomer:  $\alpha_1$ ; d-Isomer  $\beta_1/\beta_2$

keine Stimulation von D-Rezeptoren

Indikation: dekompenzierte Herzinsuffizienz, kardiogener Schock

## Phosphodiesterase (PDE)-III- Hemmer

$\beta$ -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)  $\beta$ -mimetischen Wirkung: positiv ino- und chronotrop ( $\beta_1$ -Rezeptoren) sowie Vasodilatation ( $\beta_2$ -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 ( $\beta$ -Methyldigoxin) oder Acetylierung ( $\alpha$ -Acetyl-Digoxin,  $\beta$ -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  $\text{Ca}^{2+}$  > Verstärkte Inaktivierung der  $\text{Ca}^{2+}$  Kanäle +  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängig verstärkte Aktivierung von  $\text{K}^{+}$  Kanälen.
  2. Toxische Konzentrationen.: intrazellulärer  $\text{K}^{+}$ -Verlust und  $\text{Na}^{+}$  Anstieg: Absinken des maximalen diastolischen Potentials und steilere diastolische Depolarisation (durch Verringerung des diastolischen  $\text{Na}^{+}$ -Auswärtsstroms als Folge der ATPase-Hemmung überwiegen  $\text{K}^{+}$ -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 Antikörper-gebundenen 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  $\beta$ -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.  $\infty$  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 +  $\beta$ -Blocker + AT1-Blocker
- **Niedrige Startdosis – hohe Zieldosis**

## **$\beta$ -Adrenoceptor Antagonisten – $\beta$ -Blocker**

- $\beta$ -Blocker *ohne intrinsische Aktivität* senken die Mortalität bei Herzinsuffizienz :Carvedilol, Metoprolol, Bisoprolol.
- $\beta$ -Blocker *mit intrinsischer Aktivität* sind kontraindiziert
- Reduktion der Downregulation myokardialer  $\beta_1$ -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 > ↓ H<sub>2</sub>O-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)