Pharmaka zur Behandlung von chronischen Herzinsuffizienz

2019

Dr. L. Köles

koles.laszlo@med.semmelweis-univ.hu

http://semmelweis.hu/pharmacology

Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

- Die Auswurfleistung des Herzens reicht des Sauerstoffbedarfs der Peripherie nicht aus.
- Ätiologie: chronische Druckbelastung (arterielle Hypertonie), chronische Volumenbelastung (Mitralinsuffizienz), Durchblutungsstörungen des Herzmuskels (koronare Herzkrankheit).
- Symptomen: Belastbarkeit ↓, Tachycardie, Cardiomegalie (Hypertrophie)
  - Linksherzinsuffizienz:
    - Luftnot (= Dyspnoe), Lungenstauung/Lungenödem
    - beschleunigte Atemfrequenz (= Tachypnoe), Hustenreiz, Unruhe
  - Rechtsherzinsuffizienz:
    - Bein- und Hautödeme, nächtliches Wasserlassen, Nykturie
    - Halsvenenstauung, Lebervergrößerung und Wassersucht, Aszites, Appetitlosigkeit

$$\text{LVEF (Ejektionsfraktion)} = \frac{\text{Schlagvolumen (enddiast. – endsyst. Volumen)}}{\text{enddiast. Volumen}}$$

- syst. Herzinsuff. (HF-REF), diast. Herzinsuff (HF-PEF)

Table 3.1 Definition of heart failure with preserved (HFpEF), mid-range (HFmrEF) and reduced ejection fraction (HFrEF)

Type of HF		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs[a]	Symptoms ± Signs[a]	Symptoms ± Signs[a]
	2	LVEF <40%	LVEF 40–49%	LVEF ≥50%
	3	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides[b]; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).	1. Elevated levels of natriuretic peptides[b]; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

- **Herzleistung ist abhängig von**
  - **Vorlast (Preload)**
    - **am Ende der Diastole herrschende Wandspannung ~ Ventrikeldilatation → große Venen**
  - **Nachlast (Afterload)**
    - **Widerstand im großen und kleinen Kreislauf (Wandspannung in der Systole) → Widerstandgefäße (Arterien)**
  - **Kontraktilität**
  - **Frequenz**

Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

- chronsiche Herzinsuffizienz – Adaptationsmechanismen werden aktiviert
  - intrinsiche
    - Herzmuskel-Hypertrophie
  - extrinsische
    - Symatikusaktivierung
      - Tachycardie (Herzrhythmusstörungen)
      - Vorlast ↑
      - Nachlast ↑
    - Aktivierung des RAAS
      - Vasokonstriktion (Vorlast ↑, Nachlast ↑)
      - Wasser- und Salzretention (sekundärer Aldosteronismus) → verstärkter venöser Rüsckstrom, Ödembildung)
      - Umbauvorgänge im Herzmuskel („remodeling“)
- Mit der obengennanten Reflexmechanismen versucht der Organismus gegensteuern, die können aber in Form einer <u>Rückkopplung (Circulus vitiosus) die Symptomatik verschärfen</u>.

Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

In der modernen Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz hat wegen der maximalen Aktivierung von neurohumoralen Kompensationsmechanismen (RAAS und Sympathikus)

- **die *Entlastung des Herzens* mit**
  - **ACE-Hemmer**
  - **AT_1-Rezeptorantagonisten**
  - **β-Rezeptorenblockern**
  - **Ivabradin**
  - **Diuretika**

- **gegenüber der *Kontraktionssteigerung* durch**
  - **positive inotrope Substanzen**

eine zunehmende Bedeutung gewonnen.

Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

Klassifizierung der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA)

• **Stadium I.**	**keine Atemnot (weder in Ruhe noch unter Belastung)**
• **Stadium II.**	**Atemnot bei mittelschwerer bis schwerer Belastung**
• **Stadium III.**	**Atemnot bereits bei geringer alltäglicher Belastung**
• **Stadium IV.**	**Atemnot bereits unter Ruhebedingungen**

Entlastung des Herzens

Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

ACE-Hemmer

- feste Platz in der Behandlung von Hypertonie und myokardialer Insuffizienz
  - Captopril (-SH!), Lisinopril – bereits wirksame Substanzen
  - Enalapril, Fosinopril, Quinapril, Ramipril, Perindopril usw. – prodrugs

- Wirkungsmechanismus
  - Unterdrückung der Synthese von Angiotensin II

    → Nachlastsenkung, Hypertrophieregression, Sympathikusaktivierung ↓, Aldosteron ↓ (Na^+-Ausscheidung)
  - Unterdrückung des Abbaues von Bradykinin, Kallidin, Substanz P

    →indirekte Vasodilatation (NO, PGI2, PGE2 ↑) - Blutdrucksenkung, immunologische Reaktionen, Husten

- UW: Hyperkaliämie, trockene Husten, Angioödem, (Captopril: Neutropenie, nephrotisches Syndrom, Hautauschläge, Geschmäcksstörungen)
- KI: (doppelseitige) Nierenarteriestenose, Schwangerschaft

Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

AT_1-Rezeptorantagonisten

- Behandlung von Hypertonie und myokardialer Insuffizienz
  - Losartan, Valsartan, Eprosartan, Irbesartan, Telmisartan, Candesartan

- Wirkungsmechanismus
  - Hemmung der AT_1 Angiotensin II Rezeptoren

    $\rightarrow$Nachlastsenkung, Hypertrophieregression

- UW: Hyperkaliämie (andere NW-en von ACE-Hemmer sind weniger ausgeprägt)

- KI: (doppelseitige) Nierenarteriestenose, Schwangerschaft

Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

ARNI (Angiotensin Rezeptor Neprilysin Inhibitor)

- **Sacubitril/Valsartan**
  - **Sacubitril, ein Neprilysin-Inhibitor, mit dem AT1-Antagonisten Valsartan kombiniert**
- **Wirkungsmechanismus**
  - **Sacubitril - ein Prodrug, Wirkstoff: Sacubitrilat**
  - **Neprilysin - neutrale Endopeptidase aus der Gruppe der Metalloproteasen, abbaut endogene vasoaktive Peptide, wie natriuretische Peptide, Bradykinin oder Adrenomedullin.**
  - **Hemmung des Abbaus - steigt die Konzentration dieser Stoffe, Hemmung der neurohormonalen Überaktivierung mit Vasokonstriktion und Natriumretention mit kardialem Remodeling**
- **UW: Hypotonie, Hyperkaliämie, Nierenfunktionsstörungen, erhöhtes Risiko für Angioödeme besonders bei gleichzeitiger Einnahme eines ACE-Hemmers. Alzheimer?**
- **doppelblinde, randomisierte, klinische Studie (PARADIGM-HF) – wurde vorzeitig abgebrochen (überstark positiven Effekt - dem ACE-Hemmer Enalapril deutlich überlegen)**

Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

β-Rezeptorenblocker

- **Bis vor wenigen Jahren waren die in der Behandlung der Herzinsuffizienz wegen ihrer negativ inotropen Wirkung kontraindiziert.**

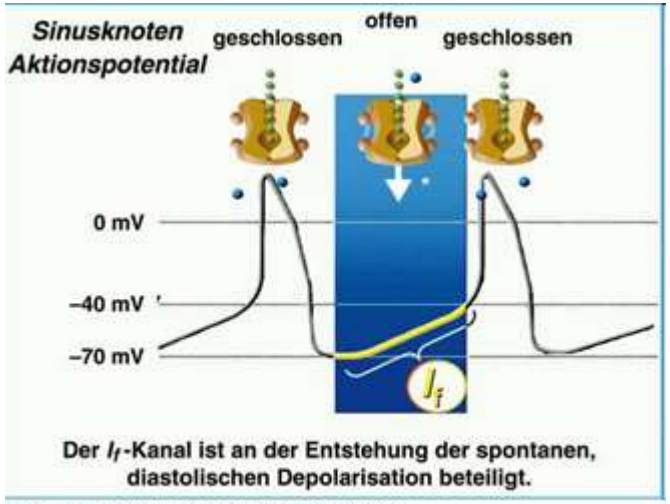
- **Neue Erkentnisse: bei klinisch stabilen Patienten ist ihre Wirkung günstig (Frequenzreduktion, Hemmung der reaktiven sympathiko-adrenergen Überstimulation).**

- **Bei schweren Formen einer Herzinsuffizienz, wo auch in Ruhe ein mit dem Leben zu vereinbarendes Herzminutenvolumen nur über eine stark erhöhte Herzfrequenz aufrechterhalten werden kann (dekompensierte Herzinsuffizienz) sind die kontraindiziert.**

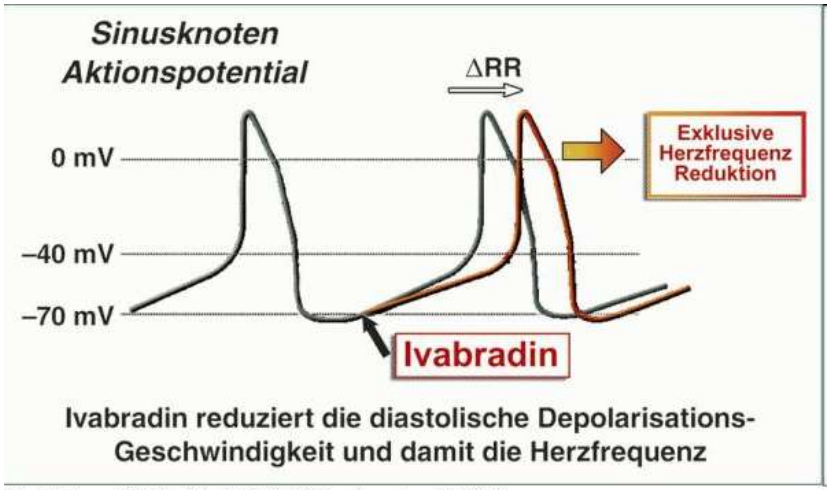
Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

Ivabradin

- I_f-Kanal-Hemmer, ausschließlich herzfrequenzsenkende Wirkung
- Indikation: Herzinff., Angina Pectoris
- NW: dosisabhängig und rückbildungsfähig Lichtwahrnehmungen im Sinne isolierter Aufhellungen im Gesichtsfeld (Hemmung einer Variation des If-Kanals, der sich in der Retina befindet)
- Bradycardie, Kopfschmerzen



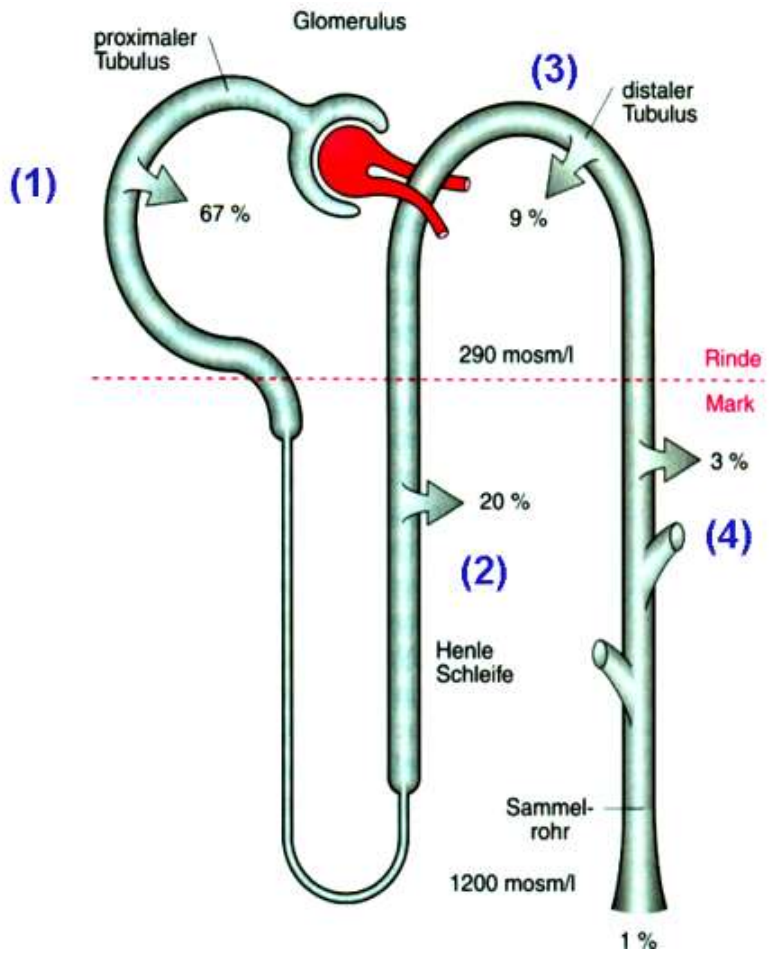
Schulz R Journal für Kardiologie 2006; 13 (Supplementum A): 6-7 ©



Schulz R Journal für Kardiologie 2006; 13 (Supplementum A): 6-7 ©

Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

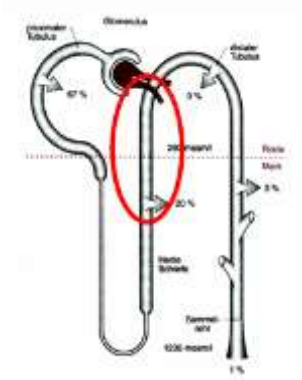
Diuretika



1. Carboanhydrase-Hemmer
2. Schleifendiuretika
3. Thiazide
4. kaliumsparende Diuretika
5. osmotische Diuretika

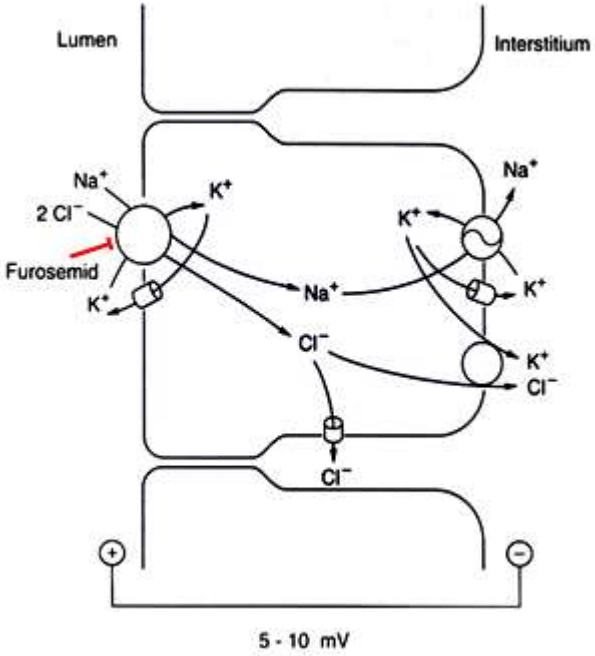
Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

Schleifendiuretika



Furosemid, Bumetanid, Torasemid, Etakrynsäure

- Na^+,K^+,2 Cl^- -Symport-Hemmer; starke Diuretika (20-30% des Glomerulumfiltrats)
- schnelle, kurze und starke Wirkung; venöse Vasodilatation
- vermehrte Ausscheidung von Ca^{2+}, Mg^{2+} und K^+
- sie unterbrechen den Feedback, der Abfall der GFR tritt nicht ein
- „postdiuretische Na^+-Retention“, Rebound-Effekt



NW:

- Hypokaliämie, Chlorverlust, hypochlorämische Alkalose, Hypomagnesiämie
- Calciumverlust (durch erhöhte tubuläre Ca^{2+}-Exkretion); Harnsäureretention, Hyperurikämie
- Dehydratation durch überschießende Diurese
- Ototoxizität durch gehemmten Ionentransport im Innenohr

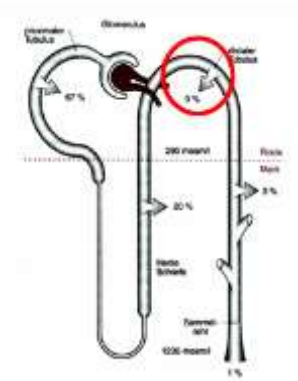
INDIKATION

- kardiale, hepatische und renale Ödeme; Herzinsuffizienz, Lungenödem (Vasodilat.); Hypertonie, hypertensive Krise
(akut – immer im Vordergrund, chronisch – bei Nierenproblemen oder refrakter Ödemen)
- Nierenversagen; forcierte Diurese bei Vergiftungen; Hypercalcämie

KI: Nierenversagen mit Anurie, schwere Leberfunktionsstörung, Hypokaliämie

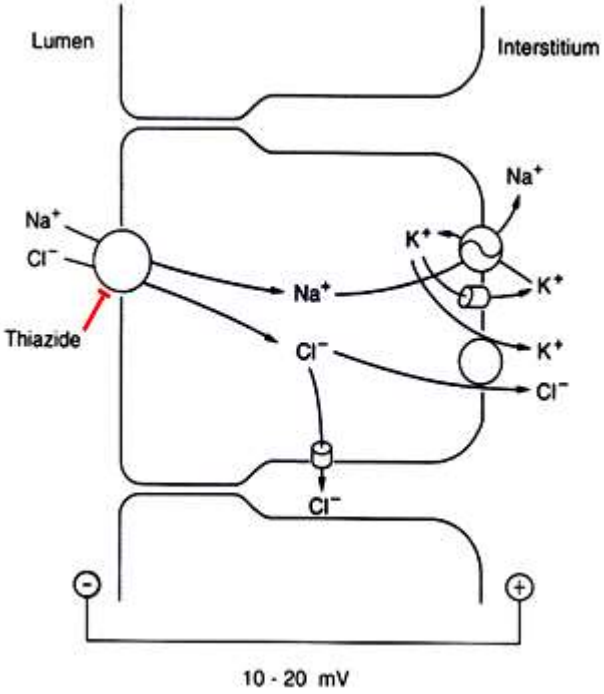
Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

Thiazid Diuretika



Hydrochlorothiazid, Chlortalidon, Indapamid

- Na^+, Cl^- -Symport-Hemmer, - mittelstarke Diuretika (5-8% des Glomerulumfiltrats); langsame, lange Wirkung
- Steigerung der Na^+, Cl^-, K^+ -Ausscheidung, Senkung der Ca^{2+} -Ausscheidung
- Verminderung der GFR; keine „postdiuretische Na^+-Retention“
- Reduktion des peripheren Gefäßwiederstandes



NW:

- Hypokaliämie; hypochlorämische, metabolische Alkalose
- Hemmung der Harnsäuresekretion, Hyperurikämie
- verminderte Glucosetoleranz; Anstieg von Triglyceride und LDL im Se

INDIKATION

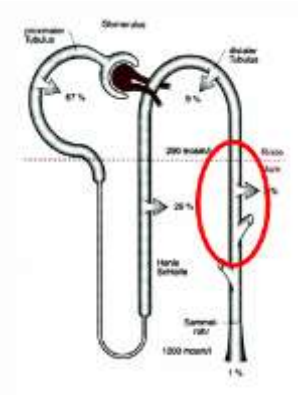
- chronische Herzinsuffizienz, Ödemen
- arterielle Hypertonie
- Diabetes insipidus; calciumhaltige Nierensteinen

KI

- Hypokaliämie, Hypovolämie, Hyponatriämie, Hypercalcämie, Nierenversagen, (Gicht, Diabetes mellitus)

Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

Kaliumsparende Diuretika



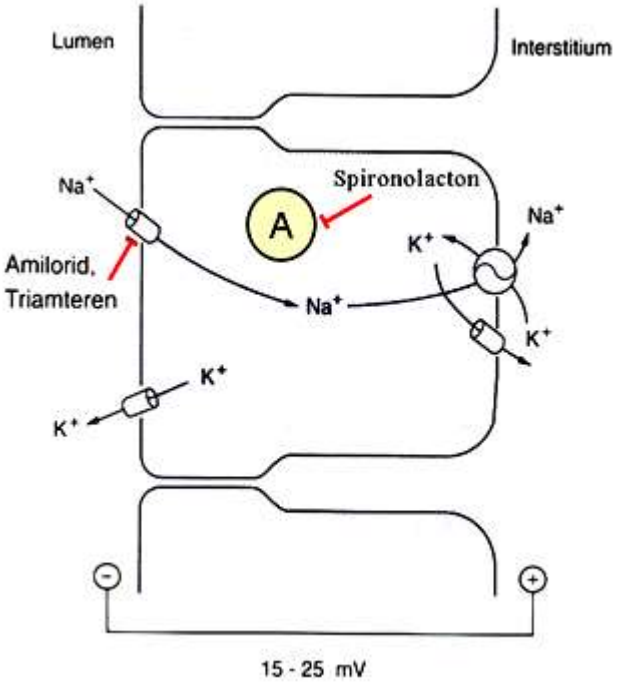
1. Natriumkanal-Blocker: Amilorid, Triamteren

- schwache Diuretika (~3-5% des Glomerulumfiltrats)

INDIKATION : kardiale, renale und hepatische Ödeme in Kombination mit Diuretika, die die K+-Ausscheidung fördern

NW: Hyperkaliämie

KI: Hyperkaliämie, Hypovolämie, Hyponatriämie, Niereninsuffizienz (wegen Hyperkaliämiegefahr)



2. Aldosteronantagonisten: Spironolacton, Canrenoat, Eplerenon

kompetitive Bindung an Aldosteronrezeptoren → Na+-Resorption ↓, K+-Sekretion ↓ schwache Diuretika (~3% des Glomerulumfiltrats)

INDIKATION: Herzinsuffizienz, kardiale, renale und hepatische Ödeme in Kombination mit Diuretika, die die K+-Ausscheidung fördern

Hyperaldosteronismus, Leberzirrhose mit Aszites

NW: Hyperkaliämie, Hormonell: Amenorrhoe, Brustspannungen, Hirsutism Gynäkomastie, Impotenz, erhöhte Stimme

KI: - wie bei Natriumkanal-Blocker

Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

sonstige Vasodilatantien

- Nitrovasodilatatoren
  - am meistens nur bei akuter Herzinsuffizienz

- bei chronischer Herzinsuffizienz – bei Kontarindikation oder Unverträglichkeit gegenüber ACE-Hemmer oder Angiotensin-Antagonsiten
  - Nitrate mit Dihydralazin
    - Vorlastsenkung und Nachlastsenkung
    - Dihydralazin bleibt bei Eintreten einer Nitrattoleranz noch wirksam

Kontraktionssteigerung

Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

Herzglykoside I.

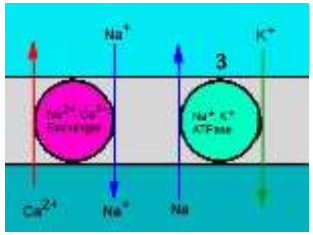
- ***Digitoxin*** **und** ***Digoxin*** **(Inhaltsstoffe von Digitalis purpurea – roter Fingerhut und Diditalis lanata – wolliger Fingerhut)**
- **Alle herzwirksame Glykoside haben die gleichen pharmakologischen Eigenschaften, während sie sich in ihrer Pharmakokinetik erheblich unterscheiden.**
- **Hauptwirkungen**
  - **positiv inotrope Wirkung (erhöhte Kontraktionskraft)**
  - **negativ chronotrope Wirkung (Bradykardie)**
- **Weitere klinische Anwendungen: Supraventriculäre Tachyarrhytmien**
- **Wirkungsmechanismus**
  - **Hemmung der Na^+,K^+-ATP-ase**

    → erhöhte intrazelluläre Na^+ Konzentration

    → Na^+-Ca^{2+} Austausch ↓

    → erhöhte intrazelluläre Ca^{2+} Konzentration

    → Kontraktilität ↑



Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

Herzglykoside II.

William Withering

„An Account of the Foxglove and some of its Medical Uses" - 1785

- **kardiale Wirkungen**
  - **mechanische Wirkungen**
    - **positiv inotrope Wirkung**
  - **elektrophysiologische Wirkungen**
    - **direkte W.**
      - **verkürzte AP**
      - **intrazelluläre K^+-Verlust, Na^+-Anstieg → weniger negatives maximales diastoles Potential, Steilerwerden der diastolishen Depolarisation → Automatie ↑**
      - **Ca^{2+}-Überladung → oszillatorische Freisetzung und Wiederaufnahme von Ca2+ → späte Nachpotentialen → ES, Bigeminie, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern**
    - **indirekte W.**
      - **Parasympathikus ↑**
        - **Bradykardie, AV-Überleitung ↓**
      - **Sympathikus ↑ (im toxischen Dosisbereich)**
        - **Arrhythmien**

Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

Herzglykoside III.

- extrakardiale Wirkungen
  - Depolarisation an anderen erregbaren Geweben
    - Vaguskerne, Barorezeptoren → Parasympathikus↑
    - Gastriontestinale glatten Muskeln → Diarrhöen
    - Chemorezeptoren Triggerzone→ Nausea, Erbrechen
    - ZNS Neuronen → Desorientiertheit, Halluzinationen, Störungen des Farbsehens

- Interaktionen mit K^+, Ca^{2+} und Mg^{2+}
  - Hyperkaliämie vermindert die Rezeptorbindung des Glykosids, die Wirkung (auch die unerwünschte W.) nimmt ab, <u>Hypokaliämie</u> hat das umgekehrte Effekt (begünstigt heterotope Automatien)
  - <u>Hypercalciämie</u> beschleunigt die Überladung der intrazellilären Ca^{2+}-Speicher, die Wirkung nimmt zu. (Hypocalciämie - umgekehrt)
  - <u>Hypomagnesiämie</u> erhöht die Wirkung des Glykosids.

Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

Herzglykoside IV.

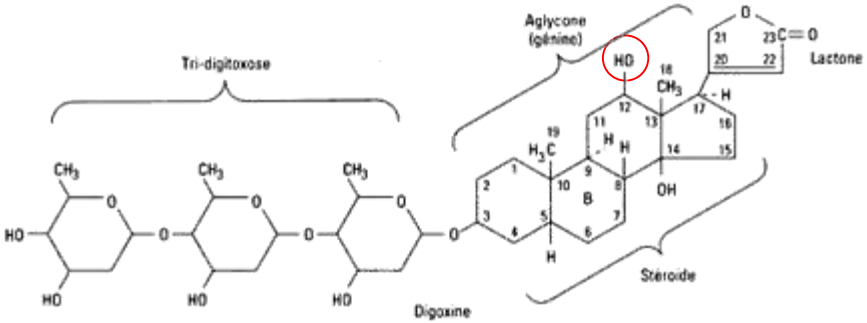
- unerwünschte Wirkungen und Toxizität
  - Störungen der Herzrhythmik
    - Bradykardie, AV-Überleitungsstörungen
    - Extrasystolen, Kammertachykardie, Kammerflimmern
  - gastrointestinale Störungen
    - Anorexia, Nausea, Erbrechen, Durchfall
  - neurotoxische Störungen
    - Kopfschmerzen, Müdigkeit, Verwirrtheitzustände, Halluzination, Störungen des Sehsinns (Farbsehens)
- <u>geringe therapeutische Breite (1,5-2,5) !</u>
- <u>Hypokaliämie</u> (entstehen kann durch gleichzeitige Diuretika-Behandlung, Erbrechen, Durchfall!) erhöht die Toxizität
- Therapie der Herzglykosid-Vergiftung
  - temporäres Absetzen
  - Antiarrhythmika (Atropin, Ipratropium – Lidocain, Phenytoin), K^+-Zufuhr
  - Digitalis-Antikörper

Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

Herzglykoside V.

- Die einzelne Herzglykoyside unterscheiden sich ausschließlich in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften

- Pharmakokinetik
  - Digoxin – zusätzliche –OH-Gruppe → Polarität ↑
    - Resorption 70-80 %
    - Plasmaproteinbindung 20-40 %
    - kein Metabolismus, Ausscheidung – Niere
    - Halbwertzeit: 36 St.



  - Digitoxin
    - Resorption >90 %
    - Plasmaproteinbindung >90 %
    - Metabolismus - Leber, Ausscheidung – Galle (enterohepatischer Kresilauf)
    - Halbwertzeit: 168 St. (1 Woche!)
- Digoxin – raschere Wirkungseintritt und Abklingen
- Digitoxin – Unabhängigkeit von Nierenfunktion (alte Patienten!)

Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

Herzglykoside VI.

- Dosierung
  - Problemen
    - extrem lange Halbwertzeit (Kumulation)
    - geringe therapetische Breite
  - Methoden
    - langsame Sättigung
      - Die Therapie wird von Anfang an mit der Erhaltungdosis begonnen (Plasmaspiegel wird erst nach 4-5 Halbwertzeiten erreicht: Digoxin – eine Woche, Digitoxin – ein Monat)
    - schnelle Sättigung
      - Erste 2-3 Tagen – Sättigungdosis um die therapetische Plasmakonzentrationen zu erreichen, danach Erhaltungdosis – keine andere Möglichkeit bei Digitoxin (langsame Sättigung wäre zu langsam)
- Wechselwirkungen
  - Diuretika – Hypokaliämie
  - Chinidin - ↑ den Plasmaspiegel von Digoxin

Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

β_1-Adrenozeptor-Agonisten

- Nachteilen
  - Steigerung des Sauerstoff-Verbrauchs (Tachycardie)
  - erhöhte Automatie, ventrikuläre Tachyarrhythmien
  - Wirkungsverlust (rasch, wegen Desensibilisierung)
  - keine Resorption, kurzer Wirkungsdauer → iv. Infusion

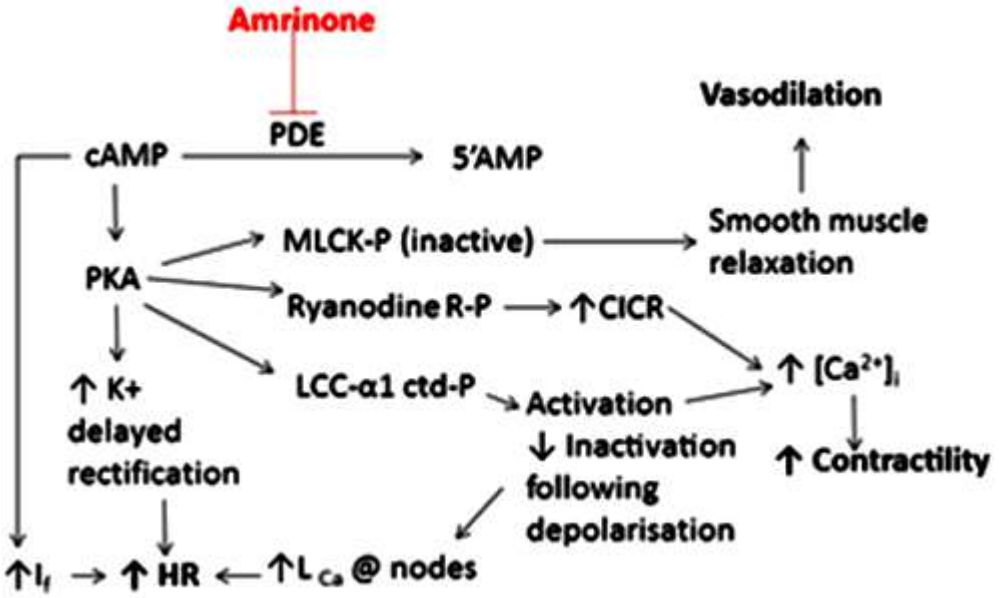
- Dobutamin
  - Vorteil: weniger Tachycardie
- Dopamin
  - Vorteil: zusätzliche Wirkung auf peripherische D-Rezeptoren → Vasodilatation → gesteigerte mesenteriale und renale Perfusion

- Indikation: letzter Stadium: kardiogener Shock

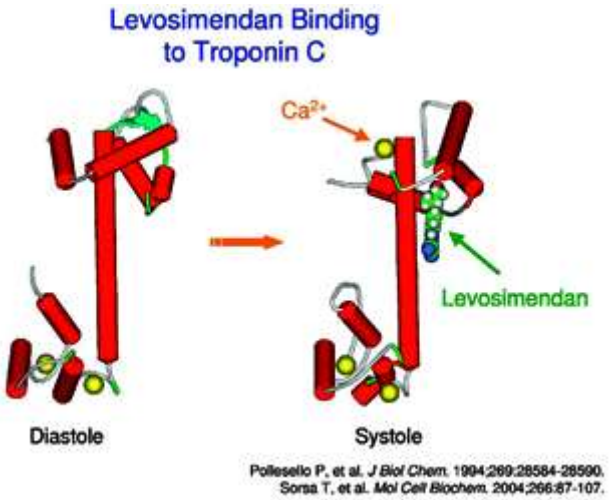
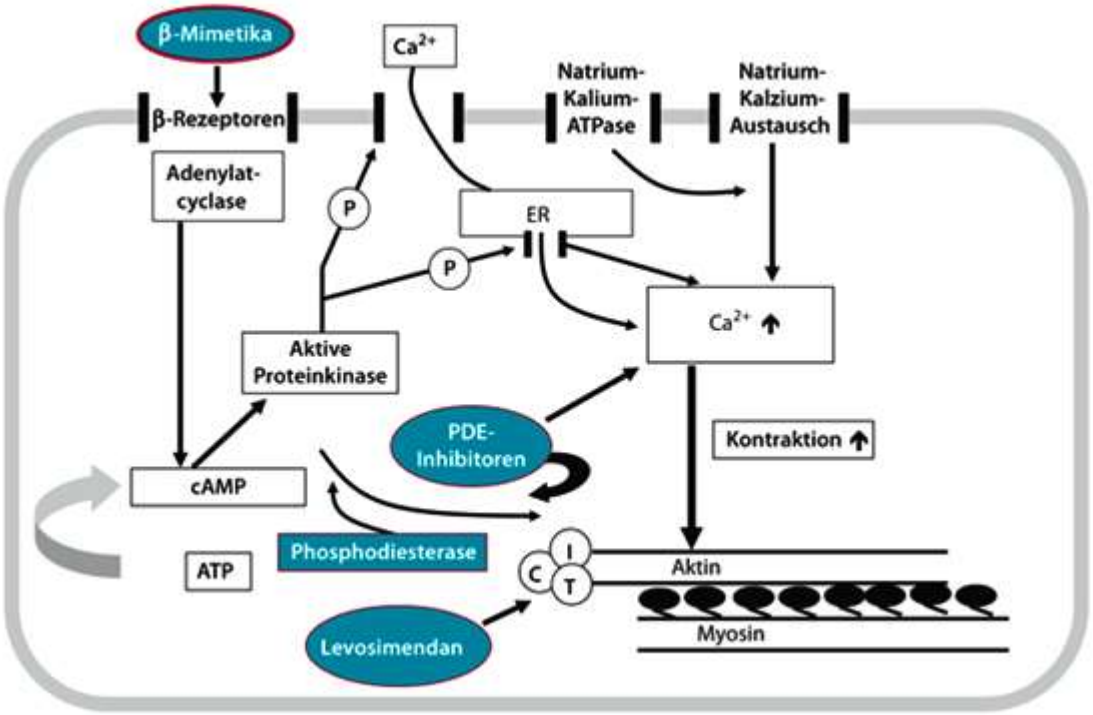
Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

Phosphodiesterase Hemmstoffe

- Methylxanthin-Derivative (nicht-selektiv): Theophyllin
- Bipiridine: Amrinon, Milrinon (PDE III)
  - nur zur kurzfristigen Behandlung von herzinsuffizienten Patienten (NYHA IV), die nicht auf Digitalis, Diuretika oder ACE-Hemmer ansprachen
  - Problemen:
    - supra- und ventrikuläre Tachykardien bis zum Kammerflimmern,
    - Blutdruckabfall



Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

Calcium-Sensitizer

- Pimobendan, **Levosimendan**
  - **Levosimendan erhöht die Calciumsensitivität der kontraktilen Proteine (durch eine Bindung an Troponin C), (positiv inotrope Wirkung)**
  - **Levosimendan bindet an Troponin C nur in der calciumreichen Phase der Systole und in der calciumarmen Diastole löst sich wieder.**
  - **Zusätzlich öffnet Levosimendan ATP-sensitive Kaliumkanäle in der glatten Gefäßmuskulatur (vasodilatorische Wirkung). Die Vor- und Nachlast des Herzens werden reduziert.**
  - **Problemen: Tachycardie, Blutdruckabfall, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Schwindel, Magen-Darm-Störungen und erniedrigte Kalium- und Hämoglobinwerte**
  - **Indikation: Kurzzeitbehandlung der akut dekompensierten, schweren chronischen Herzinsuffizienz**