

Antianginosa

2020

Dr. L. Köles

koles.laszlo@med.semmelweis-univ.hu

semmelweis.hu/pharmacology

Pharmakotherapie der koronaren Herzkrankheit

- Das Herz benötigt eine besonders intensive Versorgung mit Sauerstoff und Substraten.
- Die Sauerstoffextraktion ist sehr hoch (70%) → eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs kann nur durch eine Zunahme der Herzdurchblutung abgedeckt werden.
- Der Koronarwiderstand ist abhängig von:
 - Gefäßtonus (vasale Komponente)
 - intramurale Druck in der Ventrikelwand (extravasale Komponente) – in der Diastole ↓
- Myokardiale Ischämie ist die Folge eines Ungleichgewichts zwischen Zufuhr und Bedarf an Sauerstoff
 - Hauptdeterminanten des Verbrauches
 - Herzfrequenz
 - Kontraktilität
 - Wandspannung (Vorlast, Nachlast)
 - Hauptdeterminanten der Zufuhr
 - Koronarfluß (Koronarwiderstand)
 - O₂-Transportkapazität des Blutes

Klinische Syndrome myokardialer Ischämien

- **stabile Syndrome**

- *chronische stabile Angina*

- (Anginaanfälle nur unter körperliche Belastung)

- **instabile Syndrome**

- *plötzlicher Herztod*

- (Todeseintritt innerhalb einer Stunde nach Beginn der Ischämiesymptome)

- *akuter Myokardinfarkt*

- (myokardiale Nekrose)

- *instabile Angina*

- (Angina-pectoris-Schmerzen in ihrer Frequenz und Dauer progressiv Ansteigen)

- **Sonderformen**

- *vasospastische (Prinzmetal) Angina*

- (Spasmen eines oder mehrerer großer Koronargefäße)

- *stumme Ischämien*

- (75 % aller myokardialen Ischämien – ohne Schmerz)

Prinzipien der Angina-pectoris-Therapie

Sauerstoffangebot ↑

- Dilatation größerer Koronargefäße

Nitrovasodilatoren

Calciumkanalblocker

- Senkung der extravasalen Komponente des Koronarwiderstandes (intramurale Druck)

Nitrovasodilatoren

(Herzinsuffizienz: ACE-Hemmer)

- Verlängerung der Diastoledauer

β-Adrenozeptor-Antagonisten

bestimmte Calciumkanalblocker
(Verapamil, Diltiazem)

- Prophylaxe bzw. Auflösung intravasaler Strömungshindernisse

Acetylsalicylsäure

Thrombolyse, Heparin

Sauerstoffbedarf ↓

- Senkung der intramyokardialen Wandspannung

- Nachlastsenkung

Calciumkanalblocker

ACE-Hemmer

- Vorlastsenkung

Nitrovasodilatoren

- Senkung von Kontraktilität und Herzfrequenz

β-Adrenozeptor-Antagonisten

bestimmte Calciumkanalblocker
(Verapamil, Diltiazem)

Nitrovasodilatoren, NO-Donator-Substanzen I.

- organische Nitrit- und Nitratester, die enzymatisch im glatten Gefäßmuskel NO freisetzen (unter Verbrauch von Thiolgruppen) → Guanylylcyclase \uparrow → cGMP \uparrow → Gefäßrelaxation
 - Glyceroltrinitrat (Nitroglycerin)
 - Isosorbiddinitrat
 - Isosorbidmononitrat
 - Pentaerythritoltetranitrat
- antianginöses Wirkprinzip
 - Dilatation der venösen Kapazitätgefäße → Vorlast \downarrow
 - Dilatation der Koronararterien (Lösung des Koronarspasmus)
- Pharmakokinetik
 - rasche und vollständige Resorption, aber: presystemische Elimination (first pass effect) → Anfallskupierung: sublingual
 - Metabolisierung in der Leber
 - Ausscheidung mit Harn

Nitrovasodilatoren, NO-Donator-Substanzen II.

- **therapeutische Anwendung**

- **Anfallskupierung**

- **sublinguale Verabreichung (bei schwerer Angina i.v.)**
 - **Nitroglycerin: ~0,5 mg, Wirkungseintritt innerhalb 1 Min, Wirkungsdauer 15-30 Min**
 - **Isosorbiddinitrat: ~5 mg, Wirkungseintritt innerhalb 5 Min, Dauer 1-2 Stunden**

- **Intervallbehandlung (Anfallsprophylaxe)**

- **konstante tägliche Dosierung oral (Retardkapseln – für einige Stunden anhaltende Wirkung) oder transdermal (Nitroglycerin)**

Nitrovasodilatoren, NO-Donator-Substanzen III.

- **Problemen und unerwünschte Wirkungen**
 - **Nitrattoleranz (nitratfreies Intervall → rasch reversibel)**
 - **Kopfschmerzen, orthostatischer Hypotension, Schwindel, Hautrötung**
 - **Bildung von Mäthemoglobin (in geringen Ausmaß, ohne klinische Konsequenz)**

Molsidomin

- **Prodrug (in der Leber → Linsidomin), setzt NO nicht-enzymatisch frei**
- **wenig Selektivität für Venen → sowohl Vorlast, als auch Nachlast ↓**
- **weniger ausgeprägte (fehlende?) Toleranzentwicklung**
- **nur zur Intervalltherapie verwendbar**

Nicorandil

- **Nicotinamid Nitratester**
- **Vasodilatation: Vorlast ↓, Nachlast ↓**
- **K_{ATP} Aktivierung – protektive Wirkung („preconditioning“)**

Calciumkanalblocker

Blockieren L-Typ spannungsabhängige Calciumkanälen

- **1,4-Dihydropyridine (DHP)**

Nifedipin, Nitrendipin, Nicardipin,
Felodipin, Nisoldipin, Isradipin,
Amlodipin, Lacidipin usw.

- **Blockieren Calciumkanäle vor allem in der Blutgefäße**
- **Arterien und die Widerstandgefäße sind mehr Empfindlich → Nachlastsenkung**
- **besonders gut sind zur Kupierung Vasospastischer Angina**
- **bei instabilen Angina – potentiell gefährlich → als Monotherapie Kontraindiziert**
- **weitere Indikation: Hypertonie**

- **Benzothiazepine**

Diltiazem

- **Phenylalkylamine**

Verapamil

- **Blockieren Calciumkanäle sowohl in der Blutgefäße als auch im Herz**
- **arterielle Vasodilatation (Nachlastsenkung) + negativ inotrope und chronotrope Wirkungen**
- **weitere Indikationen: Hypertonie, tachycarde Herzrhythmusstörungen**
- **Kombination mit β -Blocker ist kontraindiziert (additive Herzwirkungen – gefährlich)**

β -Adrenozeptor-Antagonisten

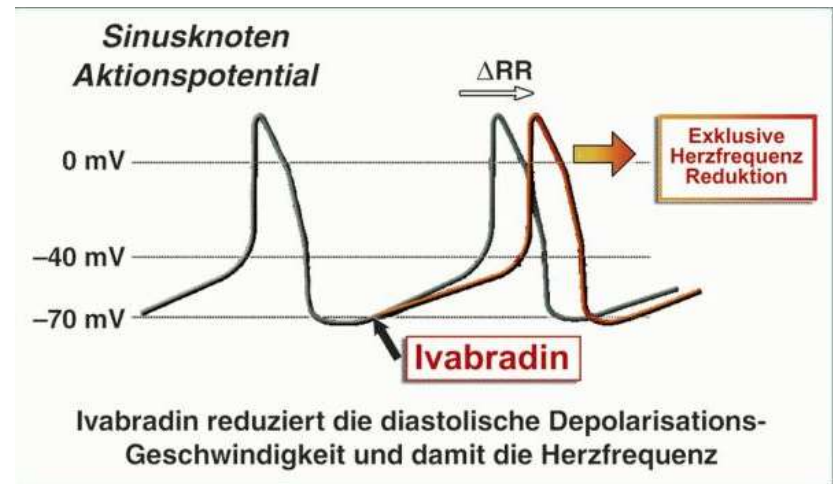
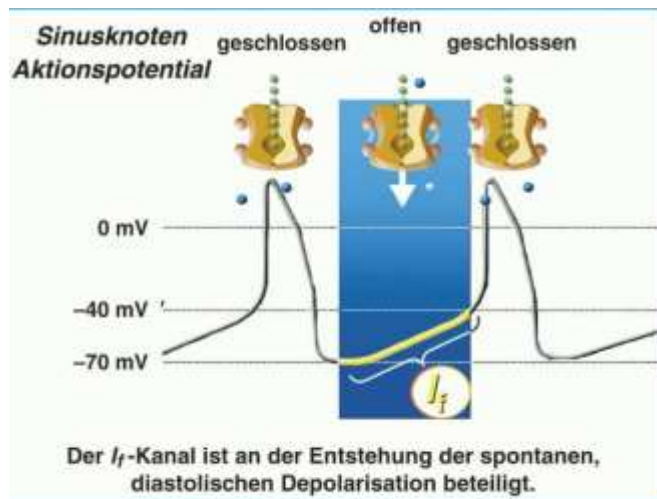
- **z.B. Propranolol, Metoprolol, Pindolol, Atenolol, Acebutolol, Bisoprolol, Carvedilol**
- **Antianginöse Wirkprinzip: Senkung des Sauerstoffbedarfs des Herzens**
- **Die sind kontraindiziert bei Vasospastischen Angina**
- **Weitere Indikationen, Nebenwirkungen u.s.w – letzter Semester**

ACE-Hemmer

- z.B. Captopril, Enalapril, Lisinopril, Fosinopril, Spirapril, Trandolapril, Perindopril, u.s.w.
- Nachlastsenkung
- weitere günstige Wirkungen

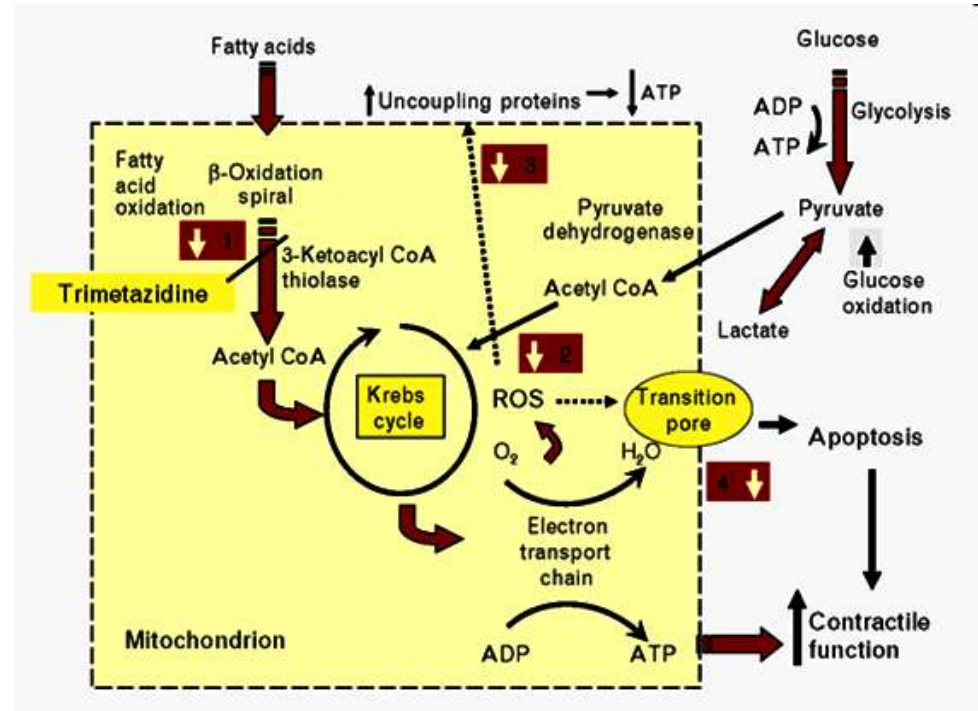
Ivabradin

- I_f -Kanal-Hemmer, ausschließlich herzfrequenzsenkende Wirkung
- Behandlung der chronischen stabilen 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

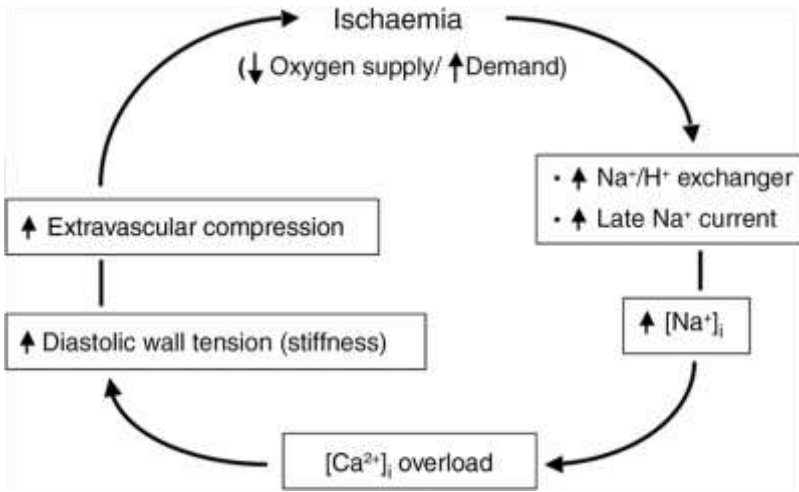


Trimetazidin

- blockiert die 3-Ketoacyl-CoA-Thiolase → hemmt die Beta-Oxidation von Fettsäuren. (pFOX inhibitor = partial inhibition of fatty acid oxidation pathway in the myocardium)
- Dadurch wird die Glucoseoxidation verstärkt. Die Energiegewinnung durch die Glucoseoxidation verbraucht in den ischämischen Zellen weniger Sauerstoff als die Beta-Oxidation.
- Dadurch wird der Energiestoffwechsel bei einer Ischämie aufrechterhalten.
- Zytoprotektion, Limitierung der intrazell. Azidose, weniger Änderungen in der Ion-Homeostasis, Prevention der Bildung der freien Radikalen



- Behandlung der chronischen stabilen Angina Pectoris



Ranolazin

- „selektiver Inhibitor des späten Natrium-Einstroms (I_{Na} -late) durch den kardialen Natriumkanal“
- später Natrium-Einstrom – Beitrag zu Na und Ca-Erhöhung (ungünstig)
- Dadurch werden die intrazelluläre Akkumulation des Ions und infolgedessen die Calcium-Überladung der Zelle verringert.
- darüber hinaus ein Fettsäureoxidationshemmer,
- wirkt antagonistisch an adrenergen und agonistisch an serotonergen Rezeptoren, Metaboliten von Ranolazin stimulieren Opioidrezeptoren. Klinische Bedeutung diesen Mechanismen ?
- Ergänzungstherapie zur symptomatischen Behandlung von Patienten mit stabiler Angina pectoris. 2x/Tag
- Ranolazin kann das QT-Intervall verlängern. Weitere NW-en: Schwindel, Kopfschmerzen, Verstopfung, Erbrechen, Übelkeit

Angina-Behandlung: Zusammenfassung

- **Stabile Angina**
 - **Anfallskupierung: sublinguale Nitrate**
 - **Intervalltherapie: alle drei antianginös wirkende Arzneimittelgruppen (aber: keine Kombination von β -Blockern mit Verapamil oder Diltiazem!)**
- **Vasospastische Angina**
 - **Anfälle: sublinguale Nitrate**
 - **Intervalltherapie: Calciumkanalblocker (DHP + Verapamil oder Diltiazem), hoch dosiert**
- **Instabile Angina**
 - **akute Phase: Aufnahme in einen Klinik, Antikoagulantien (niedermolekulares Heparin), Nitrate i.v., β -Blockern oder Verapamil/Diltiazem (DHP kontraindiziert!)**
 - **subakute Phase: Antikoagulantien, Nitrate (oral oder Pflaster)**
 - **chronische Phase: Antithrombotika (Aspirin oder Clopidogrel)**

Myokardinfarkt

- **Morphin i.v.**
- **Fibrinolytika (Streptokinase, Urokinase, Anistreplase)**
- **Antikoagulantien (Heparin)**
- **Acetylsalicylsäure**
- **Antiarrhythmika (Lidocain, Amiodaron)**
- **Magnesium**
- **β -Adrenozeptor-Antagonisten (in der Postinfarktperiod, ohne PAA Wirkung)**
- **Lipidsenker (Statine)**
- **ACE-Hemmer**

- **Akute Herzinsuffizienz**
 - **Lungenödem: Oberkörper erhöhen, Morphin i.v., O₂-Zufuhr (Nasensonde), Nitroglycerin i.v., Furosemid i.v., bei Vorhofflimmern Digoxin i.v., Bereitstellung eines Kardioverter-Defibrillators**
 - **kardiogener Schock: positiv inotrope Substanzen: Dobutamin (bei einem drohenden Nierenversagen Dopamin) Infusion**