

Kardiovaskuläre Pharmaka

Lutz Hein

10.1 Regulation der kardialen Kontraktion und des Vasotonus – 186

10.2 Adrenerges System – 186

10.2.1 Adrenerge Rezeptoren – 186

10.3 Inotropika und Vasokonstriktoren – 189

10.3.1 Adrenalin (Epinephrin) – 189

10.3.2 Noradrenalin (Norepinephrin) – 191

10.3.3 Dobutamin – 191

10.3.4 Dopamin – 192

10.3.5 Dopexamin – 194

10.3.6 Levosimendan – 195

10.3.7 Vasopressin/Terlipressin – 196

10.4 Vasodilatoren – 197

10.4.1 Stickstoffmonoxid (NO) – 197

10.4.2 NO-Donatoren – 198

10.4.3 Glyceroltrinitrat – 199

10.4.4 Nitroprussidnatrium – 200

10.4.5 Phosphodiesterasehemmer – 201

10.4.6 Urapidil – 203

10.4.7 Prostaglandine (Iloprost) – 204

Literatur – 204

Pharmaka, die die Funktion des Herz-Kreislauf-Systems modulieren, spielen in der Anästhesie und Intensivmedizin eine wichtige Rolle, weil

- insbesondere ältere Patienten bereits an kardiovaskulären Erkrankungen leiden,
- einige Anästhetika Herzfunktion und Blutdruck beeinträchtigen können,
- die Aufrechterhaltung der Herzfunktion bei bestimmten Operationen (z. B. in der Herzchirurgie, bei ausgeprägtem Blutverlust, in der Intensivmedizin) ein essenzielles Therapieziel ist.

10.1 Regulation der kardialen Kontraktion und des Vasotonus

Die wesentlichen Aufgaben des Herz-Kreislauf-Systems sind die Versorgung der Gewebe des Körpers mit Sauerstoff und Nährstoffen sowie der Abtransport von CO_2 und Metaboliten. Das Herz gewährleistet eine ausreichende periphere Zirkulation des Blutes durch die Gefäße. Die linksventrikuläre Kontraktilität und Herzfrequenz sind die Parameter, die das Herzzeitvolumen (HZV) und den systolischen Blutdruck bestimmen. Da das HZV nicht ausreicht, um alle Gewebe bei jeweiliger maximaler Anforderung mit Blut zu versorgen, steuern dynamische Regulationsmechanismen im Gefäßsystem die Verteilung des strömenden Blutes »nach Bedarf«. Körperliche Anstrengung erfordert eine optimale Versorgung der Skelettmuskulatur, während die Durchblutung im Mesenterialbereich gedrosselt werden kann – diese Regulationsaufgabe übernimmt u. a. das sympathische Nervensystem, das den Gefäßtonus verschiedener Gefäßbetten kontrolliert. Lokale Mechanismen der Vasokonstriktion und Dilatation, die durch den Gewebemetabolismus geregelt werden, tragen ebenfalls wesentlich zur Kontrolle der Organperfusion bei.

Die meisten endogenen Mediatoren, aber auch viele Pharmaka, haben ihre Angriffspunkte sowohl in der Herzmuskulatur als auch im Endothel und der glatten Gefäßmuskulatur. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, greifen beide Systeme eng ineinander, um den Blutdruck und die Organperfusion zu regulieren.

- Das gesamte Kreislaufsystem wird durch eine Vielzahl von Hormonen endokrin gesteuert.
- Eine dichte Innervation der Blutgefäße mit vegetativen Nerven kann eine regionale Vasokonstriktion oder -dilatation vermitteln.
- Intrinsische vaskuläre oder gewebeständige Regulatoren sind v. a. für die lokale Durchblutungsregulation verantwortlich.

10.2 Adrenerges System

Adrenalin und Noradrenalin nehmen als endogene Katecholamine sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem wichtige regulatorische Funktionen ein. Die meisten Pharmaka, die in der Anästhesie und Intensivmedizin die Effekte von Adrenalin und Noradrenalin imitieren oder hemmen, wirken im peripheren Nervensystem und den peripheren Organen. Clonidin und andere α_2 -Agonisten bilden eine Ausnahme: sie beeinflussen auch adrenerge Funktionen im ZNS.

Das **periphere sympathische Nervensystem** gliedert sich in zwei wesentliche Teile:

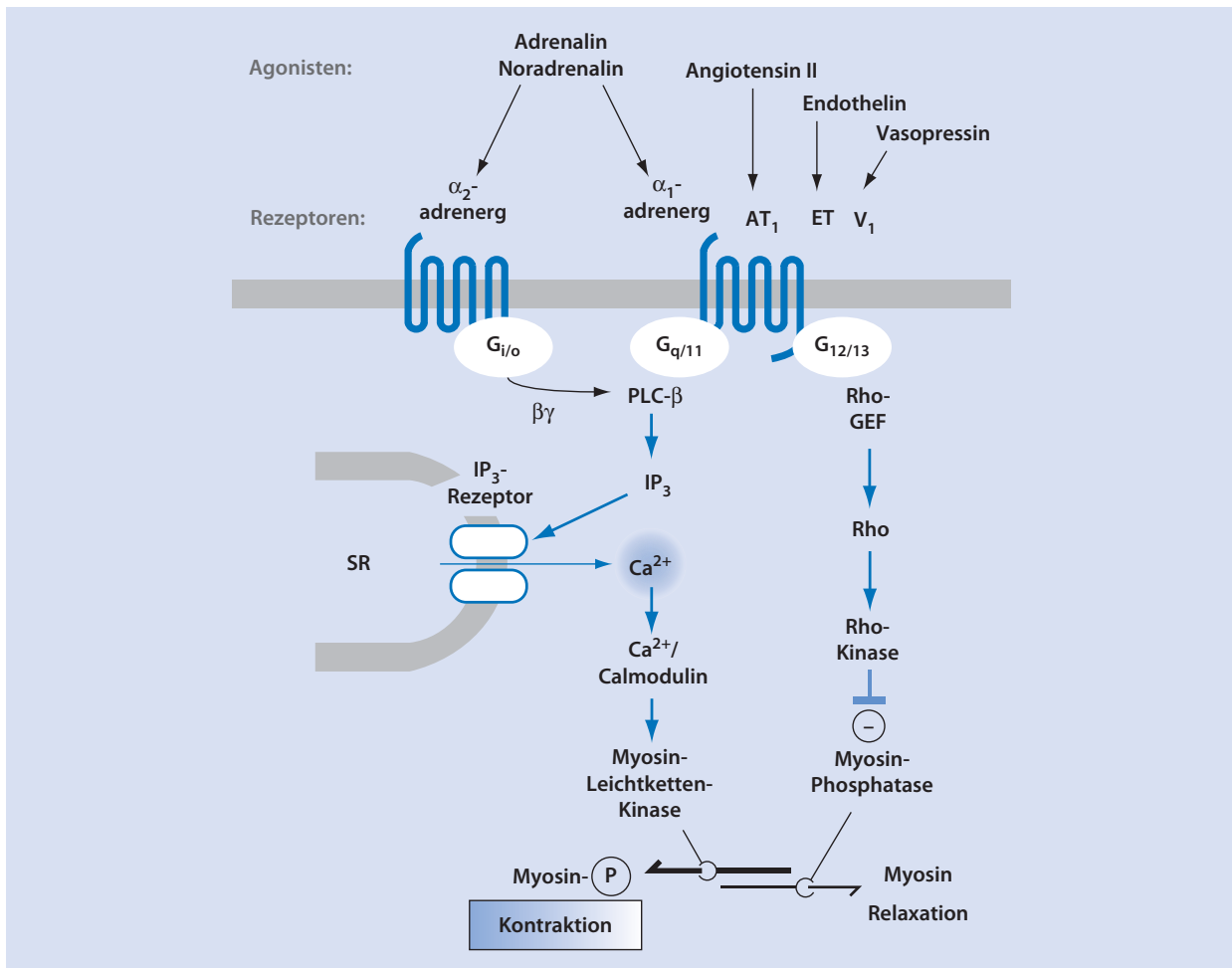
- **Periphere sympathische Nerven** innervieren alle Organe und Blutgefäße. Noradrenalin wird aus den Vorstufen Tyrosin, L-Dopa und Dopamin schrittweise in diesen Nerven synthetisiert und als Neurotransmitter in hoher Konzentration in den Varikositäten der sympathischen Fasern gespeichert.
- In den **chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks** wird Noradrenalin zum größten Teil zu Adrenalin umgewandelt, das in Vesikeln gespeichert und bei Bedarf als Hormon in den Blutkreislauf abgegeben wird. Beim Menschen enthält das Nebennierenmark ca. 80% Adrenalin und 20% Noradrenalin.

10.2.1 Adrenerge Rezeptoren

Noradrenalin und Adrenalin kontrollieren Zellfunktionen durch die Aktivierung von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, die in der Plasmamembran vieler Zellen lokalisiert sind. Insgesamt wurden bisher neun verschiedene adrenerge Rezeptoren kloniert [5]. Klinisch pharmakologische Bedeutung hat bisher nur die Einteilung in α_1 -, α_2 -, β_1 - und β_2 -Rezeptoren gewonnen (■ Abb. 10.1; ■ Abb. 10.2). Die Subtypen der α_1 -Rezeptoren (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}) und der α_2 -Rezeptoren (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) sowie die β_3 -Rezeptoren spielen bisher nur eine untergeordnete Rolle, weil es bisher keine klinisch verwendbaren Pharmaka gibt, die diese Subtypen mit hoher Spezifität beeinflussen können. β_2 -adrenerge Rezeptoren waren 1986 die ersten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, deren Primärstruktur durch molekulare Klonierung aufgeklärt wurde. Ebenso konnte ihre dreidimensionale Proteinstruktur erstmals 2007 entschlüsselt werden [7][13].

■ α_1 -adrenerge Rezeptoren

Diese vermitteln eine ausgeprägte Vasokonstriktion insbesondere der Arteriolen der Haut, der Niere, des Gastrointestinaltrakts und sowie der Venen. Viele Blutgefäße enthalten ein dichtes sympathisches Nervengeflecht, aus dem bei Bedarf Noradrenalin freigesetzt wird, um die glatten



■ Abb. 10.1 Signalwege, die eine Kontraktion glatter Gefäßmuskelzellen vermitteln

Muskelzellen der Gefäßmedia zur Kontraktion anzuregen. Die vasodilatierende Wirkung von Lokalanästhetika wird u. a. durch die Blockade der Erregungsleitung und die Reduktion der Noradrenalinfreisetzung aus diesen vasokonstriktischen Nervenfasern vermittelt. Wie viele andere vasokonstriktische Systeme sind α₁-adrenerge Rezeptoren intrazellulär an heterotrimere Gq/11-Proteine gekoppelt, die über die Aktivierung der Phospholipase C in der Zelle die Bildung von Inositoltrisphosphat (IP₃) und Diacylglycerol (DAG) stimulieren (■ Abb. 10.1).

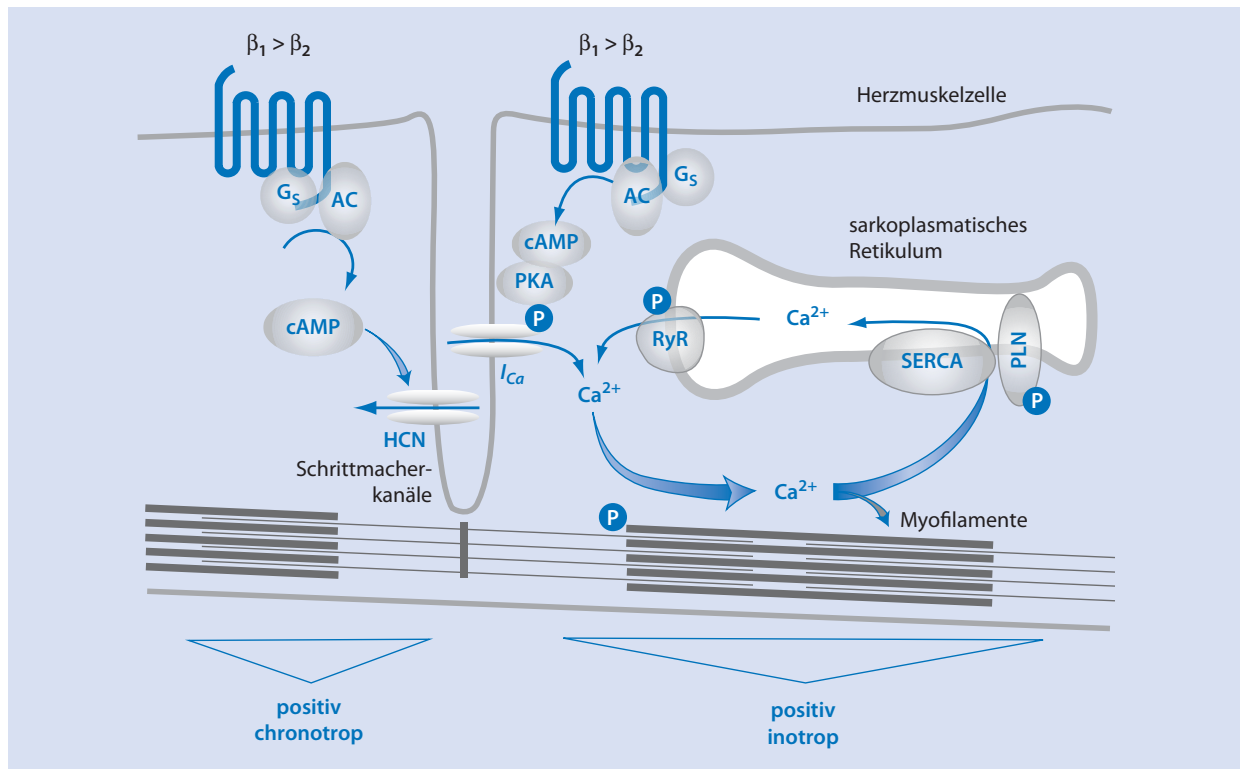
Nachfolgend kann Ca²⁺ aus dem Extrazellulärraum (über spannungsabhängige Ca²⁺-Kanäle) und aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (IP₃-Rezeptor) in das Zytosol strömen und die Kontraktion glatter Muskelzellen initiieren. In Herzmuskelzellen wurden ebenfalls α₁-Rezeptoren in geringer Dichte nachgewiesen, die einen schwachen positiv inotropen Effekt auslösen können [4]. Die physiologische Relevanz dieses Effektes ist allerdings noch unklar. Länger andauernde Aktivierung kardialer und

vaskulärer adrenerger Rezeptoren fördert eine Hypertrophie der Herz- und Gefäßmuskelzellen.

■ α₂-adrenerge Rezeptoren

Diese wurden initial als rein präsynaptisch lokalisierte Rezeptoren den postsynaptischen Rezeptoren gegenübergestellt [14]. In peripheren sympathischen Nervenfasern hemmt die Aktivierung präsynaptischer α₂-Rezeptoren die exozytotische Freisetzung von Noradrenalin. Diese »Feedback«-Regulation begrenzt die maximale Noradrenalin ausschüttung. Darüber hinaus können α₂-Rezeptoren, v. a. im ZNS, auch die Freisetzung vieler anderer Neurotransmitter inhibieren.

➤ Dies erklärt, weshalb ZNS-gängige α₂-Agonisten nicht nur Sympathikotonus, Herzfrequenz und Blutdruck verringern, sondern auch weitere Effekte wie Sedierung, Analgesie, Hypothermie haben.



■ Abb. 10.2 Signalwege, die die kardiale Kontraktion und den Rhythmus beeinflussen

Zusätzlich zu den präsynaptischen wurden inzwischen auch postsynaptische α_2 -Rezeptoren charakterisiert. Aktivierung von α_2 -Rezeptoren in Endothelzellen fördert die NO-Freisetzung, während sie in glatten Gefäßmuskelzellen über die $\beta\gamma$ -Untereinheiten der Gi/o-Proteine einen intrazellulären Ca^{2+} -Anstieg mit nachfolgender Kontraktion auslösen können (■ Abb. 10.1).

■ β_1 -adrenerge Rezeptoren

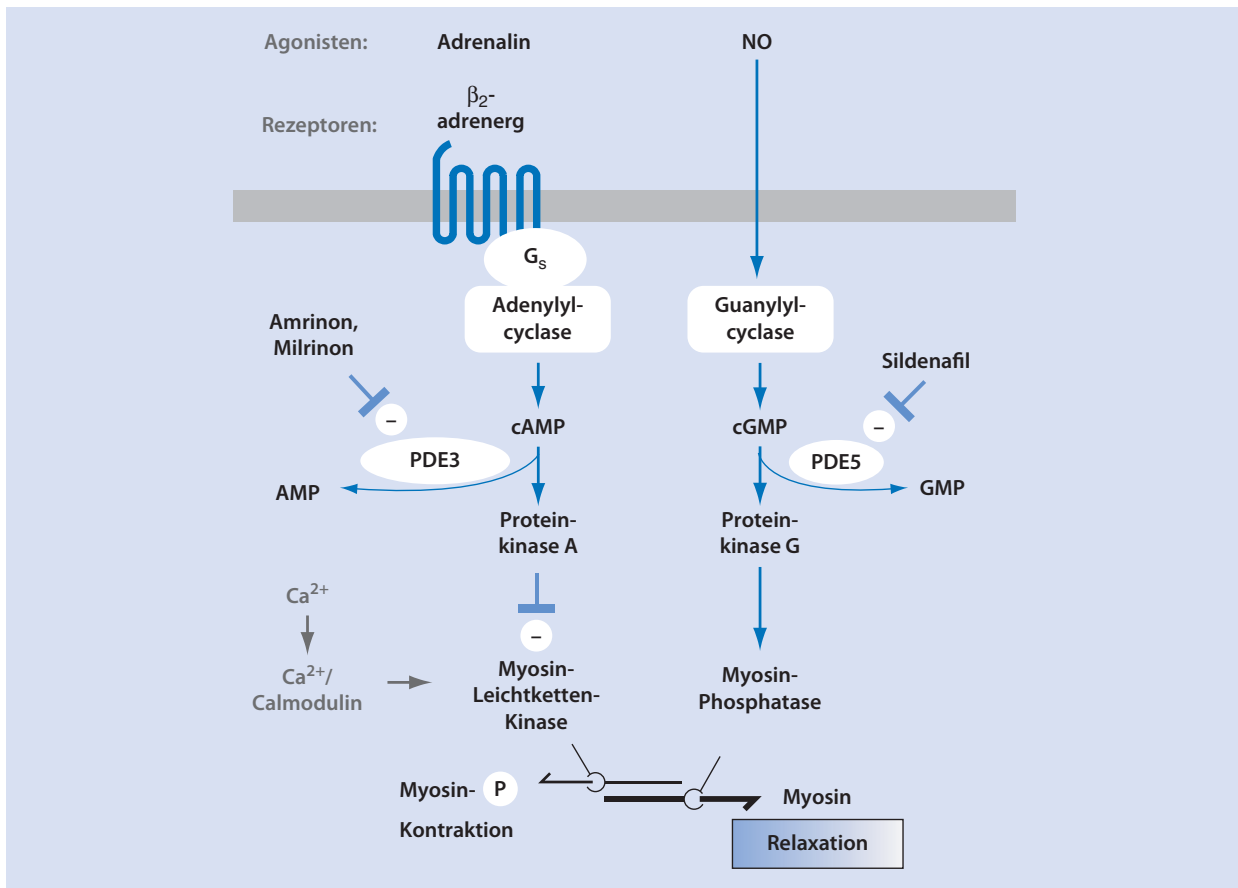
Eine essenzielle physiologische Funktion der β_1 -adrenergen Rezeptoren ist die Steigerung der kardialen Kontraktilität (positiv inotroper Effekt), der Schlagfrequenz (positiv chronotrop) und der AV-Überleitung (positiv dromotrop). Auch die maximale Erschlaffungsgeschwindigkeit (positiv lusitrop) des Herzmuskels wird durch β -adrenerge Stimulation gesteigert (■ Abb. 10.2). Die Erregungsschwelle wird gesenkt und es kann nach pharmakologischer Stimulation zu Arrhythmien kommen. Maximale β_1 -Rezeptor-Aktivierung kann Apoptose und Nekrose von Herzmuskelzellen auslösen. Hochdosierte intravenöse Applikation von Adrenalin oder Dobutamin kann zu fokalen Nekrosen im Herzmuskel führen.

Bei chronischer Herzmuskelinsuffizienz ist der Sympathikotonus dauerhaft gesteigert. Die Höhe der PlasmnoradrenalinKonzentration ist ein Prädiktor für die Prognose von herzinsuffizienten Patienten [6]. Je höher der Noradrenalin Spiegel, umso größer ist die Sterblichkeit.

Dauernde β -Rezeptorstimulation initiiert eine Reihe zellulärer Prozesse, die zur Desensibilisierung der Rezeptoren führen: Die Rezeptorsynthese wird vermindert, Rezeptoren werden aus der Plasmamembran durch Endozytose in das Zellinnere aufgenommen und die Rezeptoren selbst werden durch Phosphorylierung und nachfolgende Bindung von Arrestinen abgeschaltet. Als Folge dieser Prozesse nimmt die Wirksamkeit von β -Agonisten bei längerer Applikation ab. Bei chronischer Herzinsuffizienz ist der maximale inotrope Effekt von β -Mimetika abgeschwächt.

■ β_2 -adrenerge Rezeptoren

Aktivierung β_2 -adrenerger Rezeptoren führt zur Relaxation glatter Muskelzellen in Gefäßen, Bronchien und im Uterus. Im Gegensatz zu den α_2 -Rezeptoren aktivieren β_2 -Adrenozeptoren die Adenylatcyclase durch das stimulatorische G-Protein Gs (■ Abb. 10.2; ■ Abb. 10.3). Der nachfolgende Anstieg des intrazellulären cAMP führt zu einer Hemmung der Myosinleichtenkettenkinase und damit zu einer Muskelrelaxation. Zusätzlich fördern endotheliale β_2 -Rezeptoren die Freisetzung von NO. Die β_2 -vermittelte Vasodilatation steigert den Blutfluss zur Skelettmuskulatur. Darüber hinaus vermitteln β_2 -Rezeptoren die metabolischen Effekte des Sympathikus, wie z. B. Glykogenolyse in der Leber und Lipolyse: der Blutglukosespiegel steigt an. In geringerer Dichte kommen β_2 -Rezeptoren auch im Herz vor, was erklärt weshalb β_2 -Mimetika auch



■ Abb. 10.3 Signalwege, die eine Relaxation glatter Gefäßmuskelzellen vermitteln

direkte tachykarde und inotrope Effekte haben können (■ Abb. 10.2). β_2 -adrenerge Rezeptoren in der Skelettmuskulatur können die Na^+/K^+ -ATPase aktivieren und damit die zelluläre Aufnahme von K^+ steigern. Bei Hyperkaliämie kann diese Wirkung von β_2 -Mimetika ausgenutzt werden, um den erhöhten Kaliumspiegel im Blut in kurzer Zeit um 1–2 mmol/l zu senken.

■ β_3 -adrenerge Rezeptoren

Diese modulieren die Thermogenese und den Metabolismus von Adipozyten. Ihre kardiale Funktion ist bisher nicht eindeutig geklärt.

➤ Bislang hat nur die Einteilung in α_1 -, α_2 -, β_1 - und β_2 -Rezeptoren therapeutische Relevanz.

10.3 Inotropika und Vasokonstriktoren

10.3.1 Adrenalin (Epinephrin)

■ Handelsnamen

Adrenalin (1 ml=1 mg), Suprarenin (1 ml=1 mg), Anapen Autoinjektor (150 µg/300 µg), Fastjekt Autoinjektor (2 ml=2 mg)

Pharmakodynamik

Adrenalin, das bei Stresssituationen aus der Nebenniere in den Kreislauf freigesetzt wird, ist ein Agonist an α_1 -, α_2 - sowie β_1 -, β_2 - und β_3 -Rezeptoren. Nach intravenöser Applikation steigen Blutdruck und Herzfrequenz dosisabhängig an. Der Anstieg des systolischen Drucks ist stärker ausgeprägt als die Zunahme des diastolischen Drucks, sodass die Druckamplitude zunimmt. An der Zunahme des Blutdrucks sind verschiedene Mechanismen beteiligt: Zunahme der kardialen Kontraktionskraft, Zunahme der Herzfrequenz und periphere Vasokonstriktion. Bei niedrigen Bolusdosen oder intravenöser Infusion kann die β_2 -Rezeptor-vermittelte Vasodilatation über den vasokonst-

riktorischen Effekt der α_1 -Rezeptoren dominieren, sodass der diastolische Blutdruck absinken kann. Aufgrund einer ausgeprägten Stimulierung der kardialen β -adrenergen Rezeptoren steigt das Herzzeitvolumen. Bei der Reanimation hilft der vasokonstriktorische Effekt von Adrenalin zusätzlich zur Herzdruckmassage, den koronaren Perfusionsdruck aufrechtzuerhalten. Gelingt es, den Druck bei mindestens 25 mmHg zu halten, steigt die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Defibrillation bei Kammerflimmern. Ob die Aktivierung kardialer β -Rezeptoren bei Asystolie eine wesentliche Rolle spielt ist unklar. In der Lunge trägt die β -Rezeptor-vermittelte Vasodilatation eher zu einer Umverteilung der Perfusion in schlecht belüftete Lungenareale bei, sodass die O_2 -Sättigung abnehmen kann. Vor diesem Hintergrund wurde Adrenalin im Rahmen der Reanimation mit Vasopressin verglichen, das v. a. als Vasokonstriktor wirksam ist (► Kap. 10.3.7). Als Ergebnis einer klinischen vergleichenden Untersuchung mit Adrenalin wurde Vasopressin zwar in die Notfallrichtlinien aufgenommen. Adrenalin bleibt allerdings das Mittel der ersten Wahl (► Kap. 21 »Kardiopulmonale Reanimation«).

Beim anaphylaktischen Schock wird Adrenalin in einer Dosierung appliziert, die 10% der Reanimationsdosis entspricht. Hier ist zusätzlich die β_2 -Rezeptor-stimulierende Wirkung von Bedeutung, die den anaphylaktisch bedingten Bronchospasmus reduziert und direkt die Histaminausschüttung aus Mastzellen hemmt.

Bei lokaler Applikation kann Adrenalin durch die vasokonstriktorische Wirkung helfen, eine Blutung zu stillen. Als Zusatz zu Lokalanästhetika vermindert Adrenalin den Abtransport des Lokalanästhetikums vom Wirkort und verlängert damit dessen Wirkung.

Pharmakokinetik

Adrenalin wird sehr schnell abgebaut, seine Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 3 min.

Unerwünschte Wirkungen

Hier sind v. a. die Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System zu beachten. Im Vordergrund stehen Tachykardie, Arrhythmie sowie eine Verschlechterung der O_2 -Bilanz des Herzens. Bei länger dauernder, kontinuierlicher Infusion von Adrenalin kann die Wirkung wegen einer Desensibilisierung der adrenergen Rezeptoren abnehmen (Tachyphylaxie), sodass die Dosierung erhöht werden muss. Allergische Reaktionen können v. a. gegen das in der Injektionslösung enthaltene Natriummetabisulfit entstehen.

Kontraindikationen

Bei manifester Hyperthyreose, Hypertonie, tachykarden Arrhythmien, Engwinkelglaukom, bei Phäochromozytom sowie bei einer hypertrophen Kardiomyopathie ist Adrenalin außer bei vitaler Indikation (Reanimation, schwere

Anaphylaxie) kontraindiziert. Lokal sollte Adrenalin nicht bei Anästhesien im arteriellen Endstrombereich (Finger, Zehen, Nasenspitze, Penis) eingesetzt werden, da Gewebeknekrosen ausgelöst werden können.

Wechselwirkungen

Zahlreiche Pharmaka können die Wirkung von Adrenalin verstärken, indem sie z. B. die Wiederaufnahme von Katecholaminen in sympathische Nerven blockieren (Antidepressiva, die den Noradrenalintransporter blockieren, z. B. Amitriptylin) oder den Abbau von Katecholaminen über MAO (Moclobemid) bzw. COMT (Entacapon) hemmen. α_1 -Rezeptor-Antagonisten (z. B. Prazosin, Terazosin) oder β -Blocker (Bisoprolol, Metoprolol, Propranolol) können die vaskulären bzw. kardialen Wirkungen von Adrenalin reduzieren. Bei Patienten, die β -Blocker erhalten, kann es zu ausgeprägter Blutdrucksteigerung nach Adrenalin kommen, weil dann die α_1 -Rezeptor-vermittelte Vasokonstriktion überwiegt.

Indikation

Adrenalin wird intravenös bei der kardiopulmonalen Reanimation, bei der Therapie des anaphylaktischen Schocks sowie lokal als Vasokonstriktorzusatz zu Lokalanästhetika oder zur Gefäßverengung bei Blutungen appliziert.

Dosierung

Adrenalin		
<ul style="list-style-type: none"> Reanimation bei Erwachsenen (nach Fachinformation und ERC-Leitlinie 2005) <ul style="list-style-type: none"> 1 mg Adrenalin, Wiederholung nach 3–5 min falls erforderlich; alternativ 2–3 mg Adrenalin endotracheal bei intubierten Patienten. 		

Arzneimittelprofil

Adrenalin
<ul style="list-style-type: none"> Wirkung: Agonist an α_1-, α_2- sowie β_1- und β_2-adrenergen Rezeptoren. Blutdruck, Herzfrequenz und Herzzeitvolumen steigen; in der Lunge Bronchodilatation, periphere Vasokonstriktion Phk: Plasmahalbwertszeit 3 min NW: Arrhythmie, Tachykardie, O_2-Bilanz verschlechtert sich KI: bei vitaler Indikation keine; ansonsten Hyperthyreose, Phäochromozytom und hypertrophe Kardiomyopathie, Engwinkelglaukom WW: verstärkte Wirkung in Gegenwart von Inhalationsnarkotika (Isofluran, Halothan steigern Arr-

hythmiegefahr), Antidepressiva (hemmen Katecholaminwiederaufnahme bzw. -abbau); α_1 - oder β -Rezeptorantagonisten schwächen vaskuläre oder kardiale Wirkungen ab

- **Ind:** Herz-Kreislauf-Stillstand, allergischer Schock, lokal zur Blutstillung, Vasokonstriktorzusatz zu Lokalanästhetika

10.3.2 Noradrenalin (Norepinephrin)

■ Handelsnamen

Arterenol (1 ml enthält 1 mg Noradrenalin = 0,1% = 1:1000)

Pharmadynamik

Im Vergleich zu Adrenalin ist Noradrenalin ein deutlich stärkerer Vasokonstriktor. Dies liegt v. a. an einer 30fach geringeren Affinität zu den β_2 - als zu den β_1 -Rezeptoren. So dominieren in vivo die Wirkungen von Noradrenalin auf α_1 -Rezeptoren (Vasokonstriktion, Blutdrucksteigerung) sowie auf β_1 -Rezeptoren (positive Inotropie und Chronotropie). Durch den Anstieg des peripheren Widerstands werden der zerebrale und der koronare Perfusionsdruck gesteigert.

Cave

Verfärbungen der Injektionslösung zeigen den Abbau von Noradrenalin und Adrenalin zu Adrenochromen an. Nur klare und nicht gefärbte Lösungen dürfen verwendet werden.

Pharmakokinetik

Ebenso wie Adrenalin hat Noradrenalin eine sehr kurze Plasmahalbwertszeit von 3 min.

Unerwünschte Wirkungen

Wenn bei hoher Noradrenalinindosierung der blutdrucksteigernde Effekt überwiegt, kann es trotz der β_1 -Rezeptoraktivierung zu einer reflektorischen Bradykardie kommen. Sehr selten kann eine Allergie gegen das Antioxidans Natriummetabisulfit ausgelöst werden.

Bei versehentlicher paravenöser oder intraarterieller Infusion können schwere Gewebeischämien entstehen.

Kontraindikationen

Für Noradrenalin gelten ähnliche Anwendungsbeschränkungen wie für Adrenalin. Bei manifester Hyperthyreose, Hypertonie, tachykarden Arrhythmien, Engwinkelglaukom, bei Phäochromozytom sowie bei einer hypertrophen Kardiomyopathie sollte es nur bei lebensbedrohlicher Indikation eingesetzt werden.

Wechselwirkungen

Wie bei Adrenalin kann auch die arrhythmogene Wirkung von Noradrenalin durch Inhalationsnarkotika verstärkt werden.

Indikationen

Noradrenalin ist das Mittel der Wahl zur Steigerung des arteriellen Blutdrucks beim septischen Schock oder anderen Zuständen mit einem stark reduzierten peripheren Widerstand. Vor Beginn einer Therapie mit Noradrenalin sollte eine Hypovolämie ausgeglichen werden, um die Noradrenalinindosierung auf das Nötige zu begrenzen. In der Regel wird Noradrenalin i.v. mittels Perfusor appliziert.

Dosierung

Noradrenalin

- **Intravenös**
 - Zur Anwendung als i.v.-Infusion wird Noradrenalin (5 ml = 5 mg) in 45 ml 0,9% NaCl oder in 5% Glukoselösung verdünnt und unter Blutdruck- und EKG-Kontrolle nach Wirkung gegeben (Anhaltspunkt 0,6–12 ml/h bei normalgewichtigen Erwachsenen, entsprechend 1–20 $\mu\text{g}/\text{min}$).

Arzneimittelprofil

Noradrenalin

- **Wirkung:** Agonist an α_1 -, α_2 - sowie β_1 -adrenergen Rezeptoren (geringe Affinität an β_2 -Rezeptoren). Blutdruck, Herzfrequenz und Herzzeitvolumen steigen; ausgeprägte Vasokonstriktion
- **Phk:** Plasmahalbwertszeit 3 min
- **NW:** Arrhythmie, Tachykardie, evtl. reflektorische Bradykardie
- **KI:** bei vitaler Indikation keine, ansonsten Hyperthyreose, Phäochromozytom und hypertrophe Kardiomyopathie, Engwinkelglaukom
- **WW:** verstärkte Wirkung in Gegenwart von Inhalationsnarkotika (Isofluran, Halothan steigern Arrhythmiegefahr), Antidepressiva (hemmen Katecholaminwiederaufnahme bzw. -abbau); α_1 - oder β -Rezeptorantagonisten schwächen vaskuläre oder kardiale Wirkungen ab
- **Ind:** Kreislaufstabilisierung bei septischem Schock

10.3.3 Dobutamin

■ Handelsname

Dobutamin

Pharmakodynamik

Dobutamin ist ein Razemat, dessen Enantiomere in unterschiedlichem Ausmaß adrenerge Rezeptoren stimulieren. Funktionell überwiegt die kardiale β_1 -Rezeptorstimulation das klinische Bild der Dobutaminwirkung: die ventrikuläre Kontraktilität wird gesteigert, die Herzfrequenz nimmt zu. Das Herzminutenvolumen nimmt zu. Die Enantiomere aktivieren gleichzeitig auch β_2 - sowie α_1 -Rezeptoren, die sich in ihren gegensätzlichen Wirkungen auf den Kontraktionszustand von Blutgefäßen etwa die Waage halten, sodass sich der periphere Widerstand in Gegenwart von Dobutamin kaum ändert.

Auch wenn der Name anderes suggeriert – Dobutamin ist nicht mit Dopamin verwandt und aktiviert dessen Rezeptoren auch nicht.

Pharmakokinetik

Die Wirkung setzt 1–2 min nach Infusionsbeginn ein, der Plasmaspiegel erreicht allerdings erst nach 10–12 min das Gleichgewicht. Dobutamin wird mit einer Halbwertszeit von 2–3 min aus dem Plasma eliminiert, in der Leber glukuronidiert und überwiegend als Konjugat über die Niere ausgeschieden.

Unerwünschte Wirkungen

Eine Tachykardie kann zu einer starken Steigerung des myokardialen O_2 -Verbrauchs führen. Wie bei allen Sympathomimetika können tachykarde Arrhythmien entstehen. Ebenfalls kann der Serumkaliumspiegel absinken. Dobutamin kann die Thrombozytenfunktion hemmen, in Einzelfällen wurden petechiale Blutungen beobachtet. Bei Infusionsdauer >24 Stunden kann der inotrope Effekt von Dobutamin abnehmen (Tachyphylaxie), sodass die Substanz u. U. abgesetzt werden muss.

Kontraindikationen

Bei hypertropher Kardiomyopathie und schwerer Aortenstenose sollte Dobutamin nicht verabreicht werden, da in diesen Fällen das Herzminutenvolumen noch weiter abnehmen kann. Gleiches gilt bei konstriktiver Perikarditis oder bei Perikardtamponade, bei denen die Füllung der Ventrikel behindert ist. Auch bei hypovolämischen Patienten sollte primär das Volumendefizit ausgeglichen werden, bevor Dobutamin zum Einsatz kommt.

Wechselwirkungen

Dobutamin sollte nicht (oder nur mit größter Vorsicht) bei Patienten eingesetzt werden, die mit MAO-Inhibitoren behandelt werden. Nach gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmern und Dobutamin wurden hypertensive Krisen, schwere Arrhythmien sowie intrakranielle Blutungen beobachtet. α_1 - oder β -Rezeptorantagonisten können die kardiovaskulären Effekte von Dobutamin abschwächen. Die Dobutamininfusionslösung sollte nicht mit anderen

Pharmaka gemischt werden, da eine Reihe physikalischer Inkompatibilitäten besteht (► Dobutamin Fachinformation).

Indikation

Dobutamin ist das Mittel der Wahl zur Steigerung des Herzzeitvolumens bei akuter Herzinsuffizienz und bei septischem Schock.

Dosierung

Dobutamin		
<ul style="list-style-type: none"> – Intravenös <ul style="list-style-type: none"> – Je nach Wirkung zwischen 2,5 und 10 µg/kgKG/min i.v. 		

Arzneimittelprofil

Dobutamin

- **Wirkung:** Agonist an β_1 -adrenergen Rezeptoren (positiv inotrop, positiv chronotrop) sowie an α_1 - (wirkt vasokonstringierend) und β_2 -Rezeptoren (wirkt vasodilatierend)
- **Phk:** Plasmahalbwertszeit 2–3 min
- **NW:** Arrhythmien, gesteigerter kardialer O_2 -Verbrauch
- **KI:** kardiale Erkrankungen mit behinderter ventrikulärer Füllung (Perikarditis, Perikardtamponade) bzw. Entleerung (hypertrophe Kardiomyopathie, Aortenstenose)
- **WW:** nicht mit MAO-Hemmern kombinieren (Gefahr von hypertensiven Krisen und schweren Arrhythmien)
- **Ind:** akute Herzinsuffizienz, septischer Schock

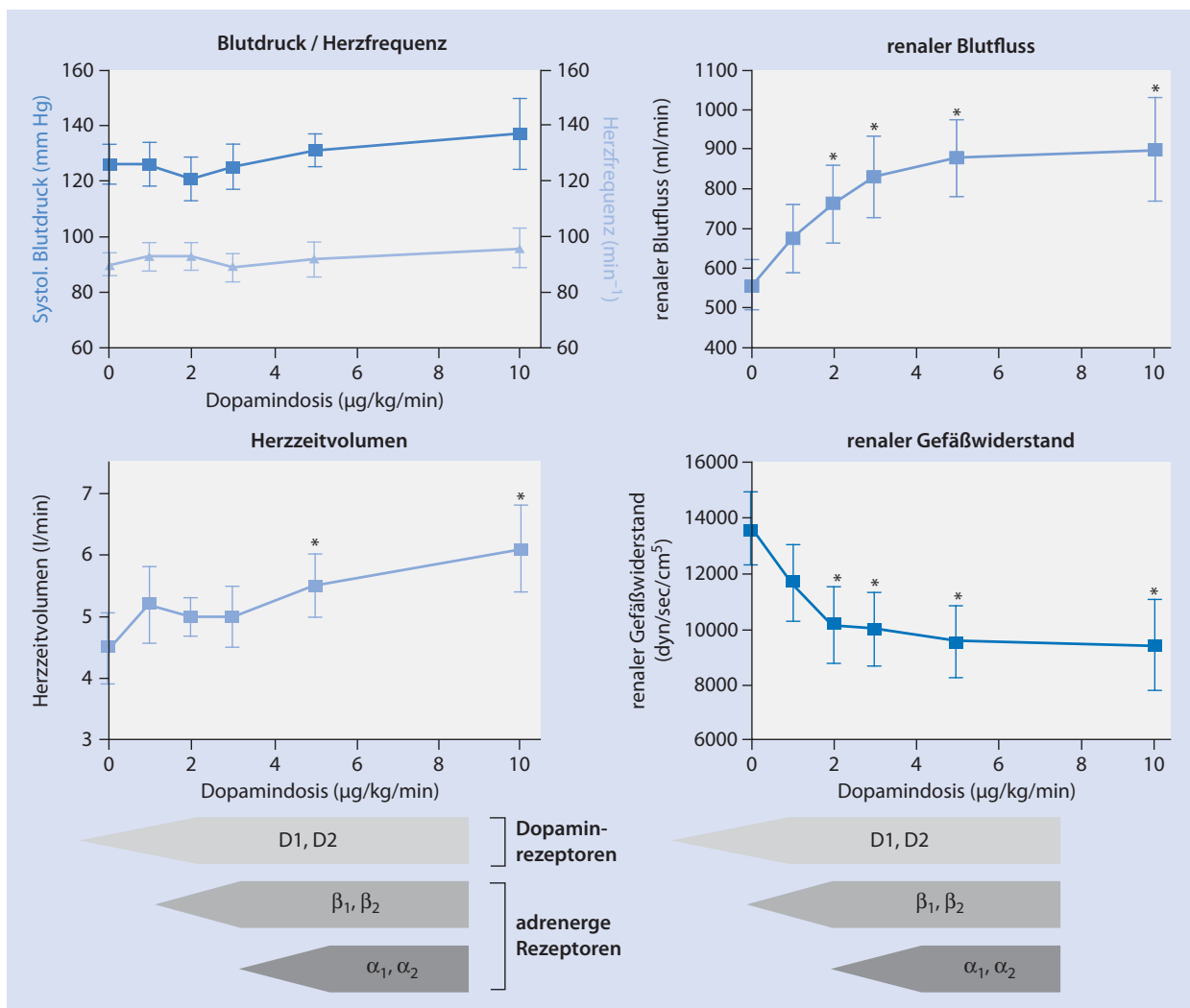
10.3.4 Dopamin

Handelsname

Dopamin

Pharmakodynamik

Dopamin ist nicht nur ein wichtiger Neurotransmitter im ZNS, sondern es ist auch die Synthesestufe von Noradrenalin in peripheren sympathischen und zentralen adrenergen Neuronen. Darüber hinaus wird Dopamin lokal in der Niere produziert. Seine biologischen Wirkungen werden v. a. über die 5 verschiedenen Dopaminrezeptoren (D_1 – D_5) in die Zellen übertragen. Dopamin D_1 - und D_5 -Rezeptoren steigern über die Aktivierung stimula-



■ Abb. 10.4 Hämodynamische Effekte von Dopamin (nach [8])

torischer Gs-Proteine den intrazellulären cAMP-Spiegel. D₂-, D₃- und D₄-Rezeptoren erniedrigen das cAMP durch Kopplung an Gi/o-Proteine. Aktivierung von vaskulären D₁-Rezeptoren durch niedrig dosiertes Dopamin führt zu einer Steigerung des renalen, mesenterialen und zerebralen Blutflusses. Dopamin hemmt den epithelialen Na⁺-Transport im Jejunum und in proximalen Nierentubuli. Zu den pharmakologischen Effekten von Dopamin tragen auch adrenerge Rezeptoren wesentlich bei (■ Abb. 10.4).

Pharmakokinetik

Nach intravenöser Applikation hat Dopamin wie die anderen Katecholamine eine kurze Halbwertszeit von ca. 2–3 min.

Unerwünschte Wirkungen

Bei entsprechender Dosierung von Dopamin gelten auch die für Adrenalin und Noradrenalin genannten

unerwünschten Effekte, insbesondere Tachykardie und Arrhythmie. Darüber hinaus kann Dopamin durch Aktivierung der Area postrema im Hirnstamm Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen auslösen.

Kontraindikationen

Dopamin sollte bei bestehenden tachykarden Rhythmusstörungen, bei Hyperthyreose, Phäochromozytom, bei schwerer koronarer Herzkrankheit sowie bei arteriellen Verschlussyndromen nur mit äußerster Vorsicht und bei vitaler Indikation eingesetzt werden.

Wechselwirkungen

Da MAO-Hemmer die Wirkung von Dopamin verstärken, sollte die Dopamindosierung bei diesen Patienten vorsichtig titriert werden (Beginn mit 1/10 der Normaldosis).

Indikation

Dopamin ist für die Therapie von manifesten oder drohenden Schockzuständen verschiedener Ursache zugelassen. Insbesondere bei beginnendem oder akutem Nierenversagen wird Dopamin häufig zur Steigerung der Nierendurchblutung und der Diurese eingesetzt. Diese Anwendung wird allerdings kontrovers diskutiert.

Im niedrigen Dosisbereich ($<4 \mu\text{g/kgKG/min}$) überwiegt die durch Dopamin D_1 -Rezeptoren vermittelte Vasodilatation, die insbesondere die Nierenperfusion fördert [8]. Welche Bedeutung eine renale Minderperfusion für die Entstehung des akuten Nierenversagens spielt, ist unbekannt. Nachteilige Wirkungen von Dopamin sind die großen interindividuellen Unterschiede in der Pharmakokinetik sowie die Steigerung des Energieverbrauchs im proximalen Tubulus durch Dopamin. Die klinische Studie ANZICS [3] sowie zwei Metaanalysen [10][11] konnten bei Patienten keinen protektiven Effekt von niedrig dosiertem Dopamin vs. Placebo auf das Serumkreatinin, die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz, die Mortalität sowie die Krankenhausverweildauer erkennen.

Im mittleren Dosisbereich ($4\text{--}10 \mu\text{g/kg KG/min}$) kann Dopamin positiv inotrope und chronotrope Effekte durch β -Adrenozeptoraktivierung auslösen.

Erst über $10 \mu\text{g/kg KG/min}$ Dopamin überwiegt die α -Adrenozeptor-vermittelte Vasokonstriktion.

Dosierung

Dopamin		
<ul style="list-style-type: none"> – Intravenös <ul style="list-style-type: none"> – Dopamin wird als intravenöse Infusion zwischen 2 und $50 \mu\text{g/kgKG/min}$ dosiert (Start mit $2\text{--}5 \mu\text{g/kgKG/min}$). 		

Arzneimittelprofil

Dopamin

- **Wirkung:** aktiviert Dopaminrezeptoren (steigert Blutfluss in der Niere, im ZNS und im Mesenterium) und in höherer Konzentration auch adrenerge Rezeptoren (β_1 : positiv inotrop, positiv chronotrop; α_1 : vasokonstringierend)
- **Phk:** Plasmahalbwertszeit $2\text{--}3$ min
- **NW:** Tachykardie, Arrhythmie, Übelkeit, Erbrechen
- **KI:** Hyperthyreose, Phäochromozytom, schwere KHK, periphere arterielle Verschlusskrankheit
- **WW:** MAO-Hemmer verstärken Dopaminwirkung
- **Ind:** Kreislaufschock, Steigerung der Nierenperfusion

10.3.5 Dopexamin

Handelsname

Dopacard

Pharmakodynamik

Dopexamin ist ein Dopaminanalogon, welches nicht nur Dopaminrezeptoren sondern β_2 - und in geringerem Maß auch β_1 -adrenerge Rezeptoren aktivieren kann. Hieraus resultiert eine positiv inotrope und chronotrope Wirkung auf das Herz. Weitere Mechanismen, wie z. B. Hemmung der Noradrenalin Aufnahme in präsynaptische Nervenendigungen und Blockade von α_1 -adrenergen Rezeptoren, wurden experimentell beschrieben. Die Senkung des Gefäßwiderstands wird v. a. durch die Aktivierung von β_2 - und D-Rezeptoren vermittelt. Dopexamin überwindet die Blut-Hirn-Schranke nicht und hat deshalb keine direkten ZNS-Wirkungen.

Pharmakokinetik

Die Wirkung von Dopexamin setzt innerhalb kurzer Zeit nach Infusionsbeginn ein, das Wirkgleichgewicht wird nach $15\text{--}30$ min erreicht. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei $5\text{--}6$ min. Es wird v. a. durch Methylierung und Sulfatierung inaktiviert und zu gleichen Teilen über die Leber und die Niere eliminiert.

Unerwünschte Wirkungen

Als häufigste Nebenwirkung von Dopexamin ist eine Tachykardie beschrieben, die durch direkte Stimulierung kardialer β_2 -adrenerger Rezeptoren erklärt werden kann. Auch Tachyarrhythmien, wie z. B. ventrikuläre Extrasystolen, Vorhof- oder Kammerflimmern, Hypertonie oder Hypotonie wurden beobachtet.

Kontraindikationen

Bei Patienten mit einem ausgeprägten Volumenmangel, mit einer Ausflusstraktbehinderung (z. B. Aortenstenose, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie) und bei Phäochromozytom sollte Dopexamin nicht angewendet werden.

Wechselwirkungen

In Gegenwart von MAO-Hemmern sind die Dopexaminwirkungen verstärkt.

Indikation

Dopexamin kann bei Patienten mit erniedrigtem Herzzeitvolumen und gleichzeitig erhöhtem peripheren Widerstand sowie bei akutem Rechtsherzversagen aufgrund pulmonaler Hypertonie eingesetzt werden. Es sollte bei

schwerer akuter Herzinsuffizienz nicht länger als 48 h angewendet werden.

Dosierung

Dopexamin		
<ul style="list-style-type: none"> ■ Intravenös <ul style="list-style-type: none"> – Dopexamin wird in geeigneter Verdünnung intravenös über eine große periphere Vene oder einen zentralen Venekatheter appliziert. 		

Arzneimittelprofil

Dopexamin
<ul style="list-style-type: none"> ■ Wirkung: Aktivierung von Dopamin- und β_2- (in geringem Maß auch β_1-) adrenergen Rezeptoren bewirkt positive Inotropie und Chronotropie sowie β_2-induzierte Nachlastsenkung ■ Phk: Plasmahalbwertszeit 5–6 min ■ NW: Tachyarrhythmien ■ KI: Volumenmangel, Aortenstenose, hypertrophe Kardiomyopathie, Phäochromozytom ■ WW: MAO-Hemmer verstärken Wirkung von Dopexamin ■ Ind: schwere akute Herzinsuffizienz mit erhöhtem peripherem Widerstand

10.3.6 Levosimendan

■ Handelsname

Simdax

Wirkung

Levosimendan kann über verschiedene Mechanismen das Herzzeitvolumen steigern. Als sog. »Kalziumsensitizer« bindet es an das Protein Troponin C in Herzmuskelzellen, welches Ca^{2+} -abhängig die kardiale Kontraktion steuert [1][9]. Dabei beeinflusst Levosimendan die Affinität von Troponin C für Ca^{2+} nicht, sondern es stabilisiert den Ca^{2+} -Troponin-C-Komplex. Hierdurch kann Levosimendan positiv inotrop wirken, ohne den Ca^{2+} -Einstrom in die Herzmuskelzelle zu fördern.

➤ **Im Gegensatz zu den Katecholaminen steigert Levosimendan den O_2 -Verbrauch des Herzens nicht.**

Weitere Effekte sind wahrscheinlich an den kardiovaskulären Effekten von Levosimendan beteiligt: Durch die Öffnung von ATP-sensitiven Kaliumkanälen und Hemmung von Phosphodiesterasen in der glatten Gefäßmuskulatur

kann die Substanz eine Vasodilatation auslösen und damit den systemischen und koronaren Gefäßwiderstand reduzieren, sodass Vor- und Nachlast abnehmen.

Pharmakokinetik

Levosimendan hat zwar eine hohe perorale Bioverfügbarkeit, wird im Rahmen der Anästhesie und Intensivmedizin in der Regel intravenös appliziert. Die Ausgangssubstanz hat eine kurze Halbwertszeit von 1–1,5 h und wird in der Leber in den aktiven Metaboliten OR-1896 biotransformiert. Da OR-1896 nur sehr langsam (HWZ 80 h) aus dem Körper eliminiert wird, kann der positiv inotrope Effekt von Levosimendan nach 24stündiger Infusion über mehrere Tage anhalten [2].

Unerwünschte Wirkungen

Als Nebenwirkungen von Levosimendan wurden v. a. Tachykardie, Extrasystolie, Hypotonie, und Hypokaliämie beobachtet.

Kontraindikationen

Bei stark eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, akuter Hypovolämie mit Hypotonie oder Torsades-de-pointes-Arrhythmie wird die Anwendung von Levosimendan nicht empfohlen.

Wechselwirkungen

Aus den bisher vorliegenden klinischen Studien wurden keine schwerwiegenden Wechselwirkungen mit kardiovaskulären Pharmaka (ACE-Hemmern, Diuretika, β -Blockern) berichtet.

Anwendung

Levosimendan kann zur Therapie der schweren akuten Herzinsuffizienz oder zur Steigerung des Herzzeitvolumens nach kardiochirurgischen Operationen sowie bei kardiogenen Schock verwendet werden. Es ist in Deutschland nicht zugelassen, aber in mehreren europäischen Ländern verfügbar.

Dosierung

Levosimendan		
<ul style="list-style-type: none"> ■ Intravenös <ul style="list-style-type: none"> – Start mit 6 (12–24) $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ i.v. als Bolus, gefolgt von i.v.-Dauerinfusion (0,05–0,2 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$) 		

Arzneimittelprofil

Levosimendan

- **Wirkung:** »Kalziumsensitizer« – steigert das Herzzeitvolumen durch Bindung an Troponin C, Vasodilatation durch Öffnung von K_{ATP} -Kanälen und Phosphodiesterasehemmung
- **Phk:** Halbwertszeit 1–1,5 h; in der Leber Umwandlung in aktiven Metaboliten (HWZ 80 h), dadurch lang anhaltende positive Inotropie
- **NW:** Tachykardie, Hypotonie, Hypokaliämie
- **KI:** akute Hypovolämie mit Hypotonie, Torsades-de-pointes-Arrhythmie
- **WW:** bisher sind keine schwerwiegenden WW bekannt
- **Ind:** akut dekompenzierte Herzinsuffizienz

10.3.7 Vasopressin/Terlipressin

Vasopressin ist in Deutschland (Stand 2010) nicht als Arzneistoff zugelassen (Anwendung unter Studienbedingungen ► 21 »Reanimation«).

■ Handelsname

Terlipressin: Glycylpressin, Haemopressin

Wirkung

Vasopressin ist ein wichtiger körpereigener Regulator des Wasserhaushaltes. Es wird als Nonapeptid in Neuronen des Nucl. paraventricularis und des Nucl. supraopticus synthetisiert und im Hypophysenhinterlappen in die Zirkulation freigesetzt. In den Hauptzellen der Sammelrohre der Niere fördert Vasopressin den Einbau von Aquaporinen in die Plasmamembran und damit die Rückresorption von Wasser aus dem Nierentubulus. Aufgrund dieser Funktion wird Vasopressin auch als antidiuretisches Hormon (ADH) bezeichnet. Die biologischen Effekte von Vasopressin werden über zwei verschiedene G-Proteingekoppelte Rezeptoren, V_1 und V_2 vermittelt. Der antidiuretische Effekt von Vasopressin wird über V_2 -Rezeptoren vermittelt, die über Gs-Proteine die Adenylcyclase zur Produktion von cAMP anregen. Im Gegensatz dazu finden sich V_1 -Rezeptoren in vielen glatten Muskelzellen (► Abb. 10.1). Ihre Stimulation löst eine Vasokonstriktion in der Haut, in der Skelettmuskulatur, im Gastrointestinaltrakt sowie in Koronargefäßen aus. Für die Gefäßkonstriktion werden deutlich höhere Vasopressindosen benötigt, als für den antidiuretischen Effekt. In niedriger Vasopressindosierung dilatieren Gefäße im Gehirn sowie in der Lungen- und Koronarzirkulation.

Terlipressin ist eine inaktive Vorstufe des Lysin-Vasopressin, das nach intravenöser Applikation durch Abspaltung von Glycinresten im Plasma protrahiert gebildet wird. Dies führt zu einer gegenüber Vasopressin deutlich verlängerten Wirkdauer.

Pharmakokinetik

Vasopressin wird mit einer Halbwertszeit von 17–35 min aus dem Plasma entfernt. Terlipressin wirkt durch die langsame Aktivierung in vivo in therapeutischen Dosen 3–4 h.

Unerwünschte Wirkungen

Vasopressin und Terlipressin führen über die Aktivierung von V_1 -Rezeptoren zu ausgeprägter Kontraktion der glatten Muskulatur im Gastrointestinaltrakt, was zu schweren abdominalen Krämpfen beitragen kann. Besonders zu beachten ist eine Koronarkonstriktion, die zur Myokardischämie, Infarkt, Arrhythmien und einer Abnahme des Herzzeitvolumens führen kann.

Kontraindikationen

Bei Schwangerschaft, septischem Schock, Asthma bronchiale, Hypertonie, koronarer Herzkrankheit sollte Terlipressin nur unter strenger Indikationsstellung angewendet werden.

Wechselwirkungen

Terlipressin kann in Kombination mit Pharmaka, die die Herzfrequenz senken (z. B. β -Blocker, Propofol, Sufentanil) eine starke Bradykardie auslösen.

Indikation

Terlipressin kann zur Notfallversorgung bei einer akuten Ösophagusvarizenblutung bis zu einer endoskopischen Therapie eingesetzt werden. Desmopressin hat gegenüber dem Vasopressin eine ausgeprägtere antidiuretische Wirkung – es wird bei zentralem Diabetes insipidus sowie zur Steigerung der Freisetzung von von Willebrand-Faktor und Gerinnungsfaktor VIII eingesetzt.

Dosierung

Terlipressin

- Intravenös
 - Bei einer akuten Blutung aus Ösophagusvarizen kann 1–2 mg Terlipressin i.v. verabreicht werden. Nach 4–6 h kann eine weitere Terlipressingabe erfolgen.

Arzneimittelprofil

Terlipressin

- **Wirkung:** bewirkt über V1-Vasopressin eine Vasokonstriktion (v. a. in Haut, Skelettmuskulatur, Magen-Darm-Trakt, Koronarien)
- **Phk:** inaktive Vorstufe, die durch Abspaltung von Glycinresten zu Lysin-Vasopressin umgewandelt wird
- **NW:** ausgeprägte Vasokonstriktion, abdominelle Krämpfe, Koronarkonstriktion
- **KI:** strenge Indikationsstellung bei Schwangerschaft, septischem Schock, Asthma bronchiale, Hypertonie, KHK
- **WW:** starke Bradykardie in Kombination mit anderen Pharmaka, die die Herzfrequenz senken (z. B. β -Blocker, Propofol, Sufentanil)
- **Ind:** Ösophagusvarizenblutungen (bis zur Verfügbarkeit einer endoskopischen Therapie)

10.4 Vasodilatoren

Periphere Vasodilatoren werden für die Therapie hypertensiver Krisen, zur kontrollierten Hypotension sowie zur Steigerung des linksventrikulären Schlagvolumens bei akuter Herzinsuffizienz eingesetzt. Diese Pharmaka senken den Blutdruck entweder durch Reduktion des peripheren Widerstands (arterielle Vasodilatoren) oder durch Reduzierung von Venentonus, kardialer Füllung und Auswurfleistung (venöse Vasodilatoren).

Bei akuter Herzinsuffizienz verbessern venöse Vasodilatation und Vorlastsenkung durch organische Nitrate, z. B. Glyceroltrinitrat, die Stauungssymptome im systemischen und im Lungenkreislauf. Arterielle Vasodilatoren wie Nitroprussidnatrium reduzieren die Effekte der peripheren Vasokonstriktion und Minderperfusion von Organen.

10.4.1 Stickstoffmonoxid (NO)

■ Handelsname

INOMax-I (in 2 Liter bzw. 10 Liter großen Druckbehältern ist NO in einer Konzentration von 400 ppm (mol/mol) enthalten. Bei einem Füllungsdruck von 155 bar ergeben sich hieraus 307 (2-Liter-Behälter) bzw. 1535 Liter NO-Gas (10-Liter-Behälter)

Wirkung

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein essenzieller Regulator des Gefäßtonus und zahlreicher anderer biologischer Funktionen (■ Abb. 10.3). So relaxiert es viele Arten glatter

Muskelzellen, hemmt die Thrombozytenaggregation und inhibiert die Leukozytenadhäsion an Endothelzellen. Endogenes Stickstoffmonoxid wurde erst Ende der 1970er Jahre durch die Forscher Ferid Murad, Robert Furchgott und Louis J. Ignarro entdeckt. Sie wurden hierfür 1998 mit dem Nobelpreis für Physiologie und Medizin ausgezeichnet.

Im Gefäßendothel entsteht NO während der enzymatischen Umwandlung von L-Arginin zu L-Citrullin durch die endotheliale NO-Synthase (eNOS) (■ Abb. 10.5). Weitere NO-Synthasen kommen in neuronalen Geweben (nNOS) sowie bei Entzündungsprozessen (induzierbare iNOS) vor. NO ist ein freies Radikal mit einer sehr kurzen Halbwertszeit von <5 s, weshalb seine biologischen Wirkungen lokal begrenzt bleiben. NO wird durch die Reaktion mit Sauerstoff Superoxid-Radikal-Anionen inaktiviert. In den Zielzellen wie z. B. glatten Gefäßmuskelzellen fördert NO die Bildung von cGMP durch verschiedene lösliche Guanylylcyclasen. cGMP-abhängige Proteinkinasen können dann nachfolgend den Tonus glatter Muskelzellen herabsetzen.

Pharmakokinetik

Inhalatives NO hat eine sehr kurze Wirkdauer (Halbwertszeit <5 s). Es kann nur in belüfteten Lungenabschnitten wirken und die Effekte bleiben in der Regel lokal begrenzt.

Unerwünschte Wirkungen

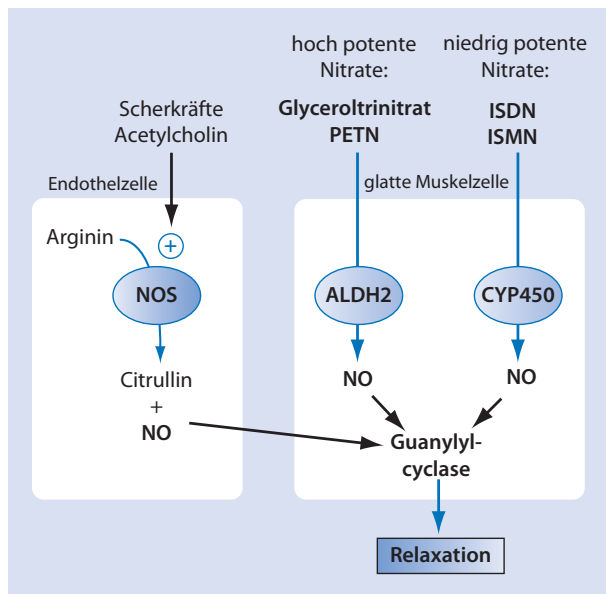
In höheren Konzentrationen kann inhalativ appliziertes NO eine Atemwegsreizung bis hin zum toxischen Lungenödem auslösen. In Gasgemischen, die NO und Sauerstoff enthalten, kann es zur Bildung von Stickstoffdioxid (NO_2) kommen, welches eine Entzündung und Schädigung der Atemwege auslösen kann. Nach Aufnahme von NO in die Lunge kann Met-Hämoglobin sowie Nitrat entstehen. In therapeutischen NO-Konzentrationen steigt der Met-Hämoglobingehalt im Blut allerdings nur selten über 1% an.

Bei schnellem Absetzen einer NO-Beatmung kann eine überschießende pulmonale Vasokonstriktion ausgelöst werden und der pulmonalarterielle Druck kann abrupt ansteigen. Deshalb sollte die Behandlung vor dem Absetzen schrittweise niedriger dosiert werden.

Experimentell wurde eine Hemmung der Thrombozytenaggregation durch NO nachgewiesen. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist allerdings noch ungeklärt, da in den klinischen Studien keine erhöhte Blutungsgefahr nachgewiesen wurde.

Kontraindikationen

Neugeborene, die von einem Rechts-Links-Shunt abhängig sind oder einen signifikanten Links-Rechts-Shunt haben, sollten kein NO erhalten. Ein schweres Schädel-



■ Abb. 10.5 Biosynthese von Stickstoffmonoxid (NO) und enzymatische NO-Generierung aus organischen Nitraten

Hirn-Trauma stellt ebenfalls eine Kontraindikation für die Behandlung mit inhalativem NO dar.

Wechselwirkungen

Das Risiko einer Met-Hämoglobinämie ist bei gleichzeitiger Applikation von NO und Pharmaka, die zur Met-Hämoglobinbildung führen (z. B. Prilocain oder Natriumnitroprussid), erhöht.

Indikation

Die biologischen Effekte von Stickstoffmonoxid können auf verschiedenen Wegen pharmakologisch genutzt werden: Zum einen kann NO als Gas direkt per Inhalation appliziert werden. Zum anderen können Nitrovasodilatoren verwendet werden, die bei peroraler oder parenteraler Gabe im Körper NO freisetzen.

Wird NO dem Atemgas bei Beatmung zugemischt, bewirkt es eine selektive pulmonale Vasodilatation bei pulmonaler Hypertonie (z. B. nach Herztransplantation), bei Rechtsherzversagen (z. B. nach Lungenembolie) sowie bei akutem Atemnotsyndrom (ARDS). Die Vasodilatation führt zu einer verbesserten Oxygenierung des pulmonal-kapillären Blutes. Inhalatives NO wird bei Neugeborenen und Frühgeborenen nach der 34. Schwangerschaftswoche bei hypoxisch-respiratorischer Insuffizienz, die mit Zeichen einer pulmonalen Hypertonie einhergeht, sowie bei primärer pulmonaler Hypertonie eingesetzt. Es verbessert die Oxygenierung und reduziert die Notwendigkeit extrakorporaler Membranoxygenierung. Die Anwendung sollte erst nach Optimierung der künstlichen Beatmung, inklusive der Applikation von Surfactant erfolgen. NO

kann auch bei kardiochirurgischen Eingriffen insbesondere Herztransplantationen, zur Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstands eingesetzt werden.

Dosierung

Inhalatives NO

NO wird über ein geeignetes Beatmungssystem nach Dilution in einem Sauerstoff-Luft-Gemisch verabreicht. Die empfohlene Höchstdosis von NO im inspiratorischen Atemgemisch sollte 20 ppm nicht überschreiten. Wenn eine ausreichende Oxygenierung erreicht wird, kann versucht werden, die Dosis auf 5 ppm zu reduzieren. Die Behandlung kann bis zu 96 h durchgeführt werden oder bis die O_2 -Untersättigung behoben ist. In der Inspirationsluft nahe am Patienten sollten folgende Parameter gemessen und nicht überschritten werden: NO ± 2 ppm der eingestellten Dosis, NO_2 max. 0,5–1 ppm. Innerhalb der ersten Stunde nach Therapiebeginn sowie nachfolgend im Abstand von 1–2 Tagen sollte im Blut die Konzentration von Met-Hämoglobin bestimmt werden. Steigt der Met-Hämoglobingehalt über 2,5%, sollte die inspiratorische NO-Konzentration reduziert werden.

Arzneimittelprofil

Inhalatives NO

- **Wirkung:** NO aktiviert die lösliche Guanylylcyclase und hemmt die Kontraktion glatter Muskelzellen, bewirkt nach Inhalation eine Broncho- und Vasodilatation
- **Phk:** nach inhalativer Applikation lokale Wirkung, Halbwertszeit < 5 s
- **NW:** in hoher Konzentration: Atemwegsreizung, toxisches Lungenödem, Met-Hämoglobinbildung, Bildung von NO_2
- **KI:** Neugeborene mit Links-Rechts- oder Rechts-Links-Shunt
- **WW:** verstärkte Met-Hämoglobinbildung nach Prilocain, Nitroprussid-Na
- **Ind:** pulmonale Vasodilatation bei pulmonaler Hypertonie, Rechtsherzinsuffizienz, akutem Atemnotsyndrom (ARDS)

10.4.2 NO-Donatoren

Aus verschiedenen NO-Donatoren kann im Körper enzymatisch NO freigesetzt werden: Glyceroltrinitrat, Isosorbiddinitrat, 5-Isosorbidmononitrat und Pentaerythritoltrinitrat werden in niedriger Dosierung zur Therapie der

Angina-pectoris-Symptome bei koronarer Herzkrankheit eingesetzt. Molsidomin ist eine inaktive Vorstufe, die in der Leber in die aktiven Metaboliten Linsidomin, SIN₁ und SIN₁A umgewandelt wird, woraus nicht enzymatisch NO freigesetzt werden kann. Die hämodynamischen Effekte von intravenös applizierten Glyceroltrinitrat werden in der Anästhesie und Intensivmedizin vielfältig ausgenutzt, weshalb dieses Pharmakon hier ausführlich vorgestellt werden soll.

10.4.3 Glyceroltrinitrat

■ Handelsnamen

Beispiele: Corangin, Nitrolingual, Nitroderm TTS

Wirkung

Glyceroltrinitrat (»Nitroglycerin«) ist ein organisches Nitrat, welches v. a. eine Dilatation von venösen Kapazitätsgefäßen sowie großen Koronararterien vermittelt. Durch vermehrtes venöses Pooling reduziert Glyceroltrinitrat die Vorlast, die ventrikuläre Wandspannung und den O₂-Verbrauch des Herzens und wirkt so antianginös. Erst in höheren Konzentrationen werden auch arterielle Widerstandsgefäße erweitert, sodass Nachlast und systemischer Blutdruck absinken. Ebenso wie in peripheren Arteriolen reduziert Glyceroltrinitrat auch den Tonus pulmonaler Arterien sowie von glatten Muskelzellen im Bronchial- und Gastrointestinaltrakt und den ableitenden Harnwegen. Glyceroltrinitrat hat keinen direkten inotropen Effekt auf die Herzmuskulatur.

Pharmakokinetik

Die Bioaktivierung von Glyceroltrinitrat und der anderen organischen Nitrate erfolgt enzymatisch über mindestens zwei verschiedene Reaktionswege. Glyceroltrinitrat wird wie andere hochreaktive Nitrate (z. B. PETN) in den Mitochondrien durch das Enzym Aldehyddehydrogenase (ALDH-2) zu 1,2-Glyceroldinitrat und NO_x umgewandelt. NO_x kann nach Diffusion in das Zytosol die lösliche Guanylylcyclase aktivieren. Weniger aktive Nitrate wie Isosorbiddinitrat (ISDN) oder Isosorbidmononitrat (ISMN) werden im endoplasmatischen Retikulum über ein Cytochrom-P₄₅₀-Enzym direkt zu NO aktiviert [12].

Glyceroltrinitrat wird bei Angina-pectoris-Anfällen bevorzugt sublingual oder bukkal verabreicht, um zum einen eine schnelle Wirkung zu erzielen und zum anderen den hohen First-pass-Effekt in der Leber nach oraler Einnahme (>70%) zu umgehen. Nach sublingualer Gabe ist die maximale Plasmakonzentration bereits nach 4 min erreicht. Der Plasmaspiegel nimmt mit einer Halbwertszeit von 1,5–2 min wieder ab. Wegen der kurzen Halbwertszeit erfolgt die intravenöse Applikation meist

als Dauerinfusion, die gut steuerbare hämodynamische Wirkungen erzielt. Bei längerer Anwendung tritt bereits nach 24 h eine Tachyphylaxie ein. Zur Vermeidung des Wirkverlustes muss entweder die Dosis erhöht werden (i.v.-Applikation) oder ein nitratfreies Intervall von mindestens 6–8 h pro Tag (Nitratpflaster) eingehalten werden.

Unerwünschte Wirkungen

In Abhängigkeit von der Glyceroltrinitratdosis kann es zu einem ausgeprägten Blutdruckabfall, zu Reflextachykardie sowie Zunahme des Rechts-links-Shunt und Zunahme des zerebralen Blutvolumens kommen. Die Dilatation meningealer Gefäße kann zu migräneartigen Kopfschmerzen führen. Dosisabhängig führt Glyceroltrinitrat zu einer Verlängerung der Blutungszeit. Eine Hemmung der Thrombozytenaggregation sowie die Vasodilatation sind die Ursachen.

■ Nitrattoleranz

Die Anwendung von Glyceroltrinitrat über 24 h führt zu einer Toleranz, d. h. die vorlastsenkenden und antianginösen Wirkungen nehmen ab, die Dosis muss zur Erzielung der gleichen Effekte höher dosiert werden. Verschiedene Mechanismen sind an der Entstehung der »Nitrattoleranz« beteiligt. Zum einen führt die nitratvermittelte Vasodilatation zu einer Aktivierung neurohumoraler Mechanismen, wie z. B. des Renin-Angiotensin-Systems. Diese Phänomene werden als »Pseudotoleranz« bezeichnet. Für die echte, vaskuläre Toleranz werden im Wesentlichen folgende Mechanismen verantwortlich gemacht: Zum einen konnte nach chronischer Nitrattherapie eine Inaktivierung der Aldehyddehydrogenase, die für die Bioaktivierung von Glyceroltrinitrat verantwortlich ist, festgestellt werden. Zum anderen inaktivieren vermehrt gebildete reaktive Sauerstoffradikale das aus Glyceroltrinitrat freigesetzte NO [12].

Kontraindikationen

Glyceroltrinitrat sollte bei ausgeprägter Hypotonie (systolischer Blutdruck <90 mmHg), bei erhöhtem intrakraniell Druck, bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, Aorten- oder Mitralstenose mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden.

Wechselwirkungen

Bei Patienten, die Phosphodiesterasehemmer (z. B. Sildenafil) zur Therapie einer pulmonalen arteriellen Hypertonie oder erektilen Dysfunktion einnehmen, ist mit einer stärkeren intrazellulären cGMP-Akkumulation (■ Abb. 10.2) sowie einer starken Blutdrucksenkung zu rechnen.

Indikation

In niedriger Dosierung wird Glyceroltrinitrat zur Therapie bzw. Prophylaxe von Angina-pectoris-Anfällen eingesetzt. Parenteral wird die ausgeprägte Vorlastsenkung durch Glyceroltrinitrat bei akuter Linksherzinsuffizienz mit Lungenstauung ausgenutzt. Bei hypertensiver Krise kann intravenöses Glyceroltrinitrat den peripheren Widerstand dosisabhängig reduzieren. Bei kardiochirurgischen Operationen bewirkt ein Glyceroltrinitratbolus beim Abklemmen der Aorta eine akute Vor- und Nachlastsenkung.

Dosierung

Glyceroltrinitrat		
<ul style="list-style-type: none"> – bukkal bzw. sublingual <ul style="list-style-type: none"> – Glyceroltrinitrat kann bei akuter Angina pectoris als Zerbeißkapsel oder Spray (0,4–1,2 mg) eingesetzt werden, es wird durch die orale Mukosa schnell resorbiert und wirkt unter Umgehung des Portalkreislaufs (präsystemische Elimination) antianginös. – transdermal <ul style="list-style-type: none"> – appliziertes Glyceroltrinitrat (0,2–0,4 mg/h) dient der Dauertherapie anginöser Beschwerden. Zur Vermeidung einer Nitrattoleranz sollte täglich eine 6- bis 8-stündige Nitratpause eingehalten werden. – intravenös <ul style="list-style-type: none"> – bei schwerer Angina pectoris, hypertensiver Krise mit kardialer Dekompensation, akuter Linksherzinsuffizienz wird Glyceroltrinitrat i.v. verabreicht, zu Beginn 0,5–1 mg/h, später maximal 8–10 mg/h. Bis ca. 2 µg/kgKG/min werden bevorzugt Venen dilatiert, in höheren Dosen auch arterielle Widerstandsgefäße. Da Glyceroltrinitrat an PVC absorbiert wird, sollten für Infusionsschläuche Polyethylen oder Polytetrafluorethylen verwendet werden. 		

Arzneimittelprofil

Glyceroltrinitrat

- **Wirkung:** Wirkt in niedriger Dosis antianginös durch Vasodilatation venöser Kapazitätsgefäße (Vorlastsenkung) und Koronardilatation, in höherer Dosis auch Dilatation peripherer Widerstandsgefäße (Blutdruck- und Nachlastsenkung)
- **Phk:** enzymatische Freisetzung von Stickstoffmonoxid, Plasmahalbwertszeit 1,5–2 min
- **NW:** Blutdruckabfall, Reflextachykardie, Kopfschmerzen, Hemmung der Thrombozytenaggregation, Nitrattoleranz

- **KI:** Hypotonie, erhöhter intrakranieller Druck, Aorten- und Mitralstenose
- **WW:** ausgeprägter Blutdruckabfall, Tachykardie bei gleichzeitiger Einnahme von Phosphodiesterase-Hemmern (z. B. Sildenafil)
- **Ind:** Angina pectoris, hypertensive Krise mit kardialer Dekompensation

10.4.4 Nitroprussidnatrium

Handelsname

Nipruss

Wirkung

Nitroprussid-Na ist ein direkter, nicht gefäßselektiver Vasodilatator. Die Vasodilatation erfolgt im venösen und im arteriellen Schenkel, sodass Vorlast und Nachlast gleichzeitig gesenkt werden.

Nitroprussid-Na besteht aus einem Eisenion, das mit 5 Cyanidgruppen (CN⁻) sowie einer Nitrosylgruppe komplexiert ist. Nach intravenöser Gabe bindet Nitroprussid-Na an Oxyhämoglobin, sodass Met-Hämoglobin, Cyanid und NO entsteht. NO kann nun die lösliche Guanylylcyclase in der glatten Gefäßmuskulatur aktivieren und wie endogen produziertes NO eine Vasodilatation auslösen. Im Vergleich mit GTN wird NO aus dem Nitroprussid nicht enzymatisch freigesetzt.

Die Nitroprussidinfusionslösung ist schwach gelblich getönt. Intensiv gefärbte Lösungen dürfen nicht verwendet werden.

Pharmakokinetik

Nitroprussid ist in wässriger Lösung instabil, es wird daher als Trockensubstanz vertrieben. Unter Licht- und Wärmeinfluss zerfällt die Substanz, die Infusion sollte mit Alufolie abgedeckt und geschützt werden. Nitroprussid kann nur als Dauerinfusion appliziert werden. In der Zirkulation hat es eine kurze Halbwertszeit von 1–2 min, die bei höheren Dosen ansteigen kann. Aufgrund der Freisetzung von Cyanidionen sollte die maximale Infusionsdauer 72 h nicht überschreiten. Cyanid wird in der Leber und Niere über das Enzym Rhodanase zu Thiocyanat entgiftet.

Unerwünschte Wirkungen

Aufgrund der starken blutdrucksenkenden Wirkung kann es zur schweren Hypotonie mit reflektorischer Tachykardie kommen. Zur Blutdruckkontrolle wird deshalb in der Regel eine invasive arterielle Blutdruckmessung empfohlen. Bei Patienten mit KHK wurde ein koronares »Steal«-Phänomen beobachtet. Bei abruptem Absetzen kann eine überschießende Hypertonie auftreten.

Die Warnsymptome einer Cyanidintoxikation sind zu beachten: hell-rotes venöses Blut, Hypoventilation, Laktatanstieg, verminderte O_2 -Aufnahme, Herzklopfen, Kopfschmerzen, metabolische Azidose, Koma, Herzrhythmusstörungen, Atemlähmung, Krämpfe. Todesfälle wurden beschrieben. Da bei Leber- oder Niereninsuffizienz der Cyanidmetabolismus durch Rhodanase reduziert ist, kann es insbesondere in diesen Fällen zur Intoxikation kommen.

Cyanidintoxikation

- Bei Cyanidintoxikation sollte **Hydroxocobalamin** oder **4-DMAP** (Dimethylaminophenol-hydrochlorid) 3–4 mg/kgKG möglichst schnell intravenös appliziert werden. DMAP führt zur Met-Hämoglobinbildung, welches dann für die Cyanidentgiftung durch Cyano-Met-Hämoglobin zur Verfügung steht. Nachfolgend wird Natriumthiosulfat (50–100 mg/kgKG) gegeben.

Thiocyanat ist als Endprodukt des Cyanidmetabolismus zwar weniger toxisch, kann aber ebenfalls Vergiftungssymptome auslösen: Schwindel, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Nervosität, Hypothyreose, Durchfälle, Erbrechen, Inkontinenz, Psychose, Paralyse, Koma, Tod.

Kontraindikationen

Eine sorgfältige Überwachung bzw. Indikationsstellung sollte bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck, bei Aortenisthmusstenose, Hypothyreose, Leber-Optikus-Atrophie, Tabak-Amblyopie, Vitamin- B_{12} -Mangel, metabolischer Azidose sowie bei intrapulmonalem arteriovenösem Shunts erfolgen.

Wechselwirkungen

Bei Patienten, die zuvor einen Phosphodiesterase-5-Hemmer, z. B. Sildenafil, eingenommen haben, ist eine erhebliche Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von Nitroprussid möglich.

Indikation

Nitroprussid bewirkt dosisabhängig eine ausgeprägte Vasodilatation, die mit einer Vor- und Nachlastsenkung einhergeht. Dies wird therapeutisch ausgenutzt bei der Therapie einer akuten Linksherzinsuffizienz, insbesondere bei gleichzeitiger Hypertonie, bei Low-output-Syndrom nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine, beim intraoperativen Abklemmen der Aorta sowie bei hypertensiver Krise oder zur kontrollierten Hypotension bei Operationen. Es eignet sich nicht zur Dauertherapie.

Dosierung

Nitroprussidnatrium

- Intravenös
 - Die Therapie ist einschleichend mit niedrigen Dosierungen zu beginnen.
 - Initial werden 0,2 µg/kgKG/min i.v. mittels Infusionspumpe appliziert und die Dosis alle 3–5 min gesteigert, bis der gewünschte Effekt eintritt.
 - Die Erhaltungsdosis liegt bei 0,5–2,0 (maximal 10) µg/kgKG/min. Invasives Blutdruckmonitoring ist erforderlich.
 - Ab einer Dosierung >2 µg/kgKG/min wird die Metabolisierungskapazität der Rhodanase für Cyanid in Leber und Niere erschöpft und es wird die zusätzliche Infusion von Natriumthiosulfat in 4facher Dosierung empfohlen

Arzneimittelprofil

Nitroprussidnatrium

- Wirkung:** direkte, nicht gefäßselektive Vasodilatation, senkt Vorlast und Nachlast
- Phk:** aus Nitroprussid werden nichtenzymatisch NO und Cyanid freigesetzt, Halbwertszeit 1–2 min. **Cave:** Nitroprussid ist lichtempfindlich (Infusion abdunkeln) und zerfällt in wässriger Lösung
- NW:** Hypotonie, reflektorische Tachykardie, Cyanidintoxikation (max. Infusionsdauer <72 h), bei KHK koronares »Steal«-Phänomen
- KI:** erhöhter intrakranieller Druck, Aortenisthmusstenose, Hypothyreose, Leber-Optikus-Atrophie, Tabak-Amblyopie, Vitamin- B_{12} -Mangel, metabolische Azidose
- WW:** ausgeprägter Blutdruckabfall, Tachykardie bei gleichzeitiger Einnahme von Phosphodiesterasehemmern (z. B. Sildenafil)
- Ind:** Vor- und Nachlastsenkung bei akuter Herzinsuffizienz, hypertensive Krise, kontrollierte Hypotension

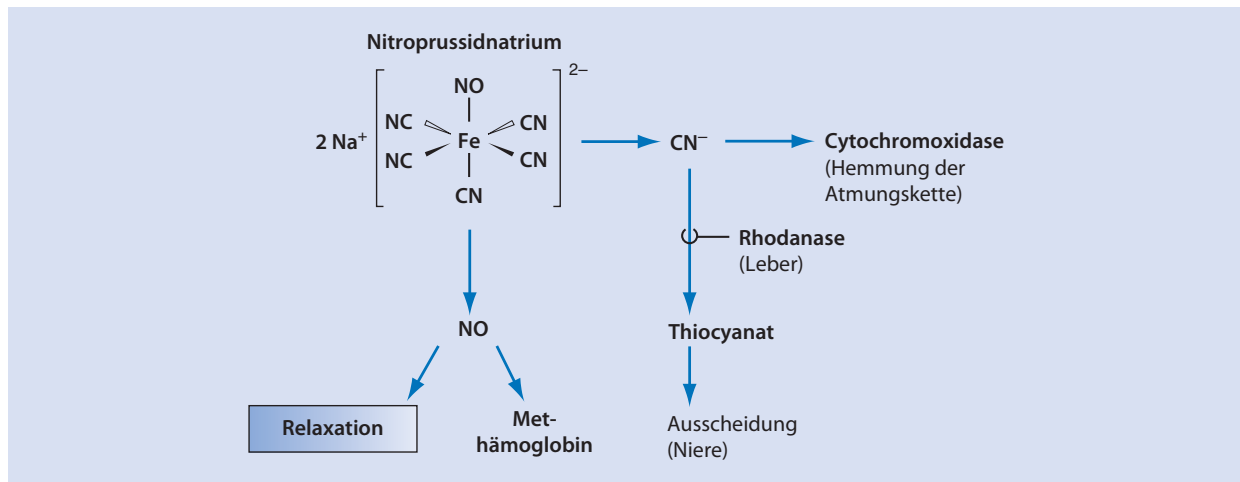
10.4.5 Phosphodiesterasehemmer

Handelsname

Corotrop (Milrinon), Perfan (Enoximon)

Wirkung

Phosphodiesterasen (PDE) sind intrazelluläre Enzyme, die zyklische Nukleotide wie cAMP oder cGMP dephosphorylieren und damit inaktivieren. Verschiedene Phos-



■ Abb. 10.6 Nitroprussidnatrium. Freisetzung und Effekte von NO und Cyanid

phodiesterasetypen wurden identifiziert, von denen v. a. die PDE₃ und PDE₅ pharmakotherapeutische Bedeutung besitzen (■ Abb. 10.2). Amrinon, Milrinon und Enoximon sind Inhibitoren der PDE₃ und bewirken eine positive Inotropie am Herzen kombiniert mit einer pulmonalen und arteriellen Vasodilatation. Die Anwendung führt zu einem gesteigerten Herzzeitvolumen sowie einer Nachlastsenkung im linken und rechten Ventrikel (Inodilatoren). Im Gegensatz zu den β -Mimetika steigern PDE₃-Hemmer den myokardialen O_2 -Verbrauch nicht.

Amrinon steht seit 2005 im deutschen Sprachraum nicht mehr als Fertigarzneimittel zur Verfügung.

Pharmakokinetik

Milrinon hat eine Plasmahalbwertszeit von 2,7 h und wird zu 80% renal ausgeschieden. **Enoximon** wird nach hepatischer Metabolisierung mit einer Halbwertszeit von 4,3 h eliminiert. Abhängig von der Dosis kann die hämodynamische Wirkung einer Bolusgabe von Enoximon 8 Stunden oder länger anhalten, sodass dem Bolus nicht unbedingt eine Dauerinfusion folgen muss (► Abschn. 10.4.5.7).

Unerwünschte Wirkungen

Hypotension und Tachykardie sind typische mit der Hauptwirkung dieser Substanzen verbundene unerwünschte Effekte. Nach chronischer Applikation kann eine Thrombozytopenie entstehen. Die länger dauernde orale Therapie mit PDE₃-Hemmern fördert die Progression der chronischen Herzinsuffizienz.

Kontraindikation

Bei schwerer Aorten- oder Pulmonalklappenstenose, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, akutem Myokardinfarkt oder schwerer Hypovolämie sind PDE-Hemmer kontraindiziert.

Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Diuretika kann deren Wirkung verstärkt werden, eine Hypokaliämie kann entstehen.

Indikation

PDE₃-Hemmer werden v. a. bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz kurzfristig, z. B. nach kardiochirurgischen Operationen oder bei Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz, intravenös gegeben. Auch nach Anwendung über mehrere Tage tritt im Gegensatz zu den β -Mimetika keine Tachyphylaxie ein.

Die längerfristige Anwendung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ergab in klinischen Studien eine erhöhte Mortalität. Sie sollten deshalb nur für maximal 48 h (in begründeten Ausnahmen bis 5 Tage) eingesetzt werden.

Enoximon ist auch für die Anwendung bei **Kindern** unter 12 Jahren, allerdings nur für die Anwendungsdauer von 24 h zugelassen. Milrinon ist bei Kindern unter 12 Jahren nicht zugelassen.

Dosierung

Phosphodiesterasehemmer	
■ Intravenös	– Die Phosphodiesterasehemmer werden intravenös als Bolus gefolgt von einer Dauerinfusion gegeben.
	– Enoximon: 0,25–0,5 mg/kgKG als Bolus, kontinuierliche Infusion 2,5–10 $\mu\text{g/kgKG/min}$
	– Milrinon: 25–50 $\mu\text{g/kgKG}$ als Bolus, kontinuierliche Infusion 0,375–0,75 $\mu\text{g/kgKG/min}$

Arzneimittelprofil

Phosphodiesterasehemmer

- **Wirkung:** Enoximon, Milrinon wirken positiv inotrop und senken den pulmonalen und arteriellen Vasotonus, dadurch Nachlastsenkung und Steigerung des Herzzeitvolumens
- **Phk:** Plasmahalbwertszeit 2,7 h (Milrinon) bzw. 4,3 h (Enoximon)
- **NW:** Hypotonie, Tachykardie
- **KI:** schwere Aorten- oder Pulmonalklappenstenose, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, akuter Herzinfarkt, schwere Hypovolämie
- **WW:** verstärkte Wirkung von Diuretika (Hypokaliämie)
- **Ind:** akute Herzinsuffizienz (max. 48 h anwenden)

10.4.6 Urapidil

Handelsnamen

Ebrantil, Urapidil

Wirkung

Urapidil bewirkt über periphere und zentrale Angriffsorte eine Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks und vermindert den peripheren Gefäßwiderstand. Durch direkte Blockade peripherer α_1 -adrenerger Rezeptoren reduziert Urapidil die vasokonstriktorische Wirkung endogener oder exogener Katecholamine. Über die Aktivierung von Serotonin-5-HT_{1A}-Rezeptoren im ZNS wird die Sympathikusaktivität gesenkt. Herzfrequenz und Herzzeitvolumen werden nicht direkt beeinflusst. Durch die Nachlastsenkung kann aber ein erniedrigtes Herzzeitvolumen wieder ansteigen.

Pharmakokinetik

Nach intravenöser Gabe zeigt die Plasmakonzentration von Urapidil einen zweiphasischen Verlauf mit einer initialen Verteilungsphase (HWZ 35 min) und einer langsameren Eliminationsphase (HWZ 2–4 h). Urapidil wird in der Leber durch Hydroxylierung inaktiviert und überwiegend renal eliminiert. Die Plasmaeiweißbindung von Urapidil beträgt ca. 80% und kann durch die Blut-Hirn-Schranke und die Plazentabarriere penetrieren.

Unerwünschte Wirkungen

Die meisten Nebenwirkungen stehen in Zusammenhang mit einer ausgeprägten Blutdrucksenkung.

Kontraindikationen

Urapidil sollte bei Aortenisthmusstenose oder ausgeprägtem arteriovenösem Shunt nicht eingesetzt werden.

Wechselwirkungen

Verstärkte Blutdrucksenkung bei gleichzeitiger Gabe von α_1 -Rezeptorantagonisten, Vasodilatoren, Antihypertensiva.

Indikation

Urapidil wird bei der Therapie einer hypertensiven Krise bzw. ansonsten nicht therapierbarer Hypertonie eingesetzt. Ebenso kann es zur intraoperativen und perioperativen Blutdrucksenkung bei Hypertoniepatienten verwendet werden. Urapidil kann bei sonst nicht einstellbarem Hypertonus auch peroral als Dauertherapie appliziert werden.

Dosierung

Urapidil		
— Intravenös		
– Urapidil wird langsam i.v. im Bolus (25–50 mg) oder als Dauerinfusion (initial 2 mg/min) gegeben		
— Peroral		
– Urapidil 2×30 mg/Tag (max. 60–180 mg/Tag)		

Arzneimittelprofil

Urapidil

- **Wirkung:** Urapidil blockiert vaskuläre α_1 -adrenerge Rezeptoren (wirkt vasodilatierend) und aktiviert zentrale 5-HT_{1A}-Serotonin-Rezeptoren (senkt den Sympathikotonus)
- **Phk:** peroral 80–90% bioverfügbar, 80%ige Plasmaeiweißbindung, Metabolisierung in der Leber, Elimination 50–70% renal, terminale Eliminationshalbwertszeit 2–4 h
- **NW:** Hypotension, Tachykardie
- **KI:** Aortenisthmusstenose, ausgeprägter arteriovenöser Shunt
- **WW:** verstärkte Blutdrucksenkung bei gleichzeitiger Gabe von α_1 -Rezeptorantagonisten, Vasodilatoren, Antihypertensiva
- **Ind:** schwere, therapieresistente Hypertonie, hypertensiver Notfall

10.4.7 Prostaglandine (Iloprost)

■ Handelsnamen

Ilomedin (i.v.), Ventavis (für Vernebler)

Wirkung

Iloprost ist ein synthetisches Prostazyklinanalogon, das seine biologischen Effekte v. a. durch die Aktivierung von IP-Prostanoid-Rezeptoren vermittelt. IP-Rezeptoren führen zu einer ausgeprägten Vasodilatation und hemmen die Thrombozytenaggregation.

Pharmakokinetik

Die vasodilatierende Wirkung der Lungengefäße hält nach der Inhalation von Iloprost für 1–2 h an. Nach inhalativer Anwendung kann Iloprost im Plasma nachgewiesen werden, wobei die Blutspiegel mit einer Halbwertszeit von 5–25 min wieder absinken. Iloprost kann sowohl in der Lunge als auch systemisch zu inaktiven Substanzen umgebaut werden.

Unerwünschte Wirkungen

Bei Patienten mit Neigung zu bronchialer Hyperreaktivität kann eine Bronchokonstriktion ausgelöst werden. Vasodilatation, Hypotonie, Kopfschmerzen und Husten sind die häufigsten Nebenwirkungen. Bei Patienten mit einem peripheren systolischen Blutdruck von <85 mm Hg sollte auf die Anwendung von Iloprost verzichtet werden.

Kontraindikationen

Inhalatives Iloprost sollte nicht angewendet werden bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko, da es die Thrombozytenaggregation hemmen kann, wie z. B. bei Patienten mit einem gastrointestinalem Ulkus oder einer intrakraniellen Blutung. Bei Patienten mit Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris oder schweren Arrhythmien ist die Anwendung ebenfalls kontraindiziert.

Wechselwirkungen

Iloprost verstärkt die Wirkung von Vasodilatoren und Antihypertensiva.

Indikation

Iloprost kann bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie und klinischer Rechtsherzinsuffizienz per Inhalation appliziert werden. Nach lokaler Verabreichung in die Lunge bewirkt Iloprost eine direkte Vasodilatation der pulmonalen Arterien und reduziert damit den pulmonalarteriellen Druck und verbessert das Herzzeitvolumen und die O₂-Sättigung. Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die sich einer herzchirurgischen Operation mit Herz-Lungen-Maschine unterzogen, senkte inhalati-

ves Iloprost den pulmonalen Gefäßwiderstand und pulmonal-arteriellen Druck signifikant stärker als inhalatives Sauerstoffmonoxid. Bei schwerer Thrombangitis obliterans kann Iloprost auch als intravenöse Infusion (Handelsname: Ilomedin) verabreicht werden.

Dosierung

Iloprost		
Iloprost kann in verdünnter Lösung vernebelt und damit direkt pulmonal appliziert werden. Verdünnung und Dosierung sind von dem jeweiligen Verneblersystem abhängig und müssen nach den Angaben in der Fachinformation durchgeführt werden.		

Arzneimittelprofil

Iloprost

- **Wirkung:** synthetisches Prostazyklinanalogon, bewirkt über IP-Prostanoid-Rezeptoren eine Vasodilatation, hemmt Thrombozytenaggregation
- **Phk:** pulmonale Vasodilatation für 1–2 h nach lokaler Applikation, Plasmahalbwertszeit 5–25 min
- **NW:** Vasodilatation, Hypotonie, Kopfschmerzen, Husten, Bronchokonstriktion bei prädisponierten Patienten
- **KI:** erhöhte Blutungsgefahr bei Trauma, intrakranieller oder gastrointestinaler Blutung; akutes Koronarsyndrom, schwere Arrhythmien
- **WW:** verstärkte Hypotension bei gleichzeitiger Gabe von Vasodilatoren oder Antihypertensiva
- **Ind:** primäre pulmonale Hypertonie mit funktionellen Beschwerden NYHA III

Literatur

- [1] Antila S, Sundberg S, Lehtonen LA (2007) Clinical pharmacology of levosimendan. Clin Pharmacokinet 46: 535–552
- [2] Antoniadou C, Antonopoulos AS, Tousoulis D et al. (2009) Relationship between the pharmacokinetics of levosimendan and its effects on cardiovascular system. Curr Drug Metab 2009 10: 95–103
- [3] Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. (2000) Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial: Australia and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Lancet 356: 2139–2143
- [4] Brodde OE, Michel MC (1999) Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. Pharmacol Rev 51: 651–688
- [5] Bylund DB, Eikenberg DC, Hieble JP et al. (1994) International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors. Pharmacol Rev 46: 121–136

Literatur

- [6] Cohn JN, Levine TB, Olivari MT et al. (1984) Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 311: 819–823
- [7] Dixon RA, Kobilka BK, Strader DJ et al. (1986) Cloning of the gene and cDNA for mammalian beta-adrenergic receptor and homology with rhodopsin. *Nature* 321: 75–79
- [8] Elkayam U, Ng TMH, Hatamizadeh P, Janmohamed M, Mehra A (2008) Renal vasodilatory action of dopamine in patients with heart failure. *Circulation* 117: 200
- [9] Endoh M (2008) Cardiac Ca^{2+} signaling and Ca^{2+} sensitizers. *Circ J* 72: 1915–1925
- [10] Kellum JA, Decker JM (2001) Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 29: 1526–1531
- [11] Marik PE (2002) Low-dose dopamine: a systematic review. *Intensive Care Med* 28: 877–883
- [12] Münzel T, Daiber A, Mülsch A (2005) Explaining the phenomenon of nitrate tolerance. *Circ Res* 97: 618–628
- [13] Rasmussen SG, Choi HJ, Rosenbaum DM et al. (2007) Crystal structure of the human β_2 adrenergic G-protein-coupled receptor. *Nature* 450: 383–387

Pharmakotherapie in der Anästhesie und
Intensivmedizin

Grundlagen und klinische Konzepte

Tonner, P.H.; Hein, L. (Hrsg.)

2011, XIV, 439 S., Hardcover

ISBN: 978-3-540-79155-3