

Box 12.6**Amiodaron und Lungenfibrose**

Amiodaron ist ein extremes Beispiel für eine kationisch-amphiphile Substanz, die aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften sehr stark in den Lysosomen mit deren pH-Wert zwischen 4 und 5 eingefangen wird und dort mit polaren Lipiden komplexiert. So reichert sich das Pharmakon zusammen mit Phospholipiden in vielen Zellen, vor allem aber den Makrophagen an. Besonders ausgeprägt ist dies in der Lunge zu beobachten: Vergrößerte Alveolarmakrophagen, vollgestopft mit Lamellenkörpern, liegen in den Alveolen und nehmen ständig an Zahl zu, so dass manche Alveolen ausgefüllt sind.

Dies lässt sich im Tierversuch und bei mit Amiodaron behandelten Patienten nachweisen. Das Auftreten einer lysosomalen Lipidspeicherung kann beim Menschen verhältnismäßig leicht gezeigt werden, weil die lamellären Einschlusskörper auch in Lymphozyten auftreten, die dem Untersucher ja immer leicht zugänglich sind. Im Tierversuch führt die durch Amiodaron ausgelöste Phospholipidose zu einer Lungenfibrose. Der Mechanismus, der dieser pathologischen Entwicklung zugrunde liegt, soll folgender sein: Die Zahl der Makrophagen nimmt stark zu, außerdem sind sie metabolisch aktiviert und sondern vermehrt Faktoren ab, die die Bindegewebszellen zum Wachstum und zur Produktion von Extrazellulärmaterial stimulieren. Es erfolgt eine langsame Umwandlung des spezifischen Gewebes der Lunge (und der Leber) in Bindegewebe.

Sobald bei einem Patienten die ersten Anzeichen für eine Beeinträchtigung der Lungenfunktion festgestellt werden, muss die Behandlung mit Amiodaron sofort abgebrochen werden. Es dauert dann noch lange, bis der Patient frei von Amiodaron und dem desethylierten Metaboliten ist (Eliminationshalbwertszeit 30–50 Tage). Die sofortige Gabe von Glucocorticoiden ist zweckmäßig.

Amiodaron ist – trotz der großen Toxizität – bei genauer Überwachung des Patienten als einziges Antiarrhythmikum übrig geblieben, das heute noch bei Patienten mit gravierenden ventrikulären Rhythmusstörungen und/oder Strukturschäden eingesetzt werden kann. Diese Substanz gehört aber in die Hände von Spezialisten.

► Das Racemat (nur dieses befindet sich im Handel) ist wirksam gegen **supraventrikuläre Arrhythmien**, da es die Repolarisation verzögert, aber auch die Auslösung von Vorhofflimmern ist möglich.

► Die Nebenwirkungen beruhen z. T. auf der β -Blockade. *d*-Sotalol verzögert die Repolarisation und kann zu **ventrikulärer Tachykardie** vom „Torsades de pointes“-Typ Anlass geben. Sotalol kann empfohlen werden, wenn die Tagesdosierung nicht zu hoch gewählt werden muss und keine Herzmuskelschädigung vorliegt. Sie sollte 4×80 mg nicht überschreiten. Verglichen mit Amiodaron ist die Toxizität aber erheblich geringer.

12.2.3 Antiarrhythmika anderer Struktur

β -Rezeptoren-Blocker (Gruppe II)

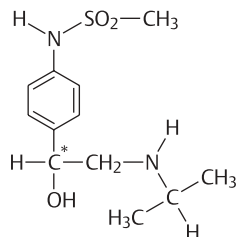
Neben den bisher erwähnten Substanzen finden auch „reine“ β -Blocker als Antiarrhythmika (Gruppe II) Verwendung, z. B. **Propranolol** u. **Atenolol**. Die Wirksamkeit ist leicht zu verstehen bei **Arrhythmieformen**, die durch einen **erhöhten Sympathikotonus** bedingt sind, wie das z. B. nach einem Herzinfarkt der Fall sein mag.

Bei Beachtung der typischen Kontraindikationen (S. 100) scheint eine Behandlung mit β -Blockern im Vergleich zu anderen Antiarrhythmika risikoärmer zu sein. Zumindest gibt es lediglich mit diesen Pharmaka günstige Ergebnisse in großen Studien, was die Lebenserwartung von Patienten mit Arrhythmien nach Myokardinfarkt anbelangt.

Mit β -Blockern werden nicht nur alle drei rhythmologischen Indikationen bei Vorhofflimmern (Konversion, Stabilisierung, Kammerfrequenzkontrolle) erreicht sowie ventrikuläre Rhythmusstörungen therapiert, sondern in vielen Fällen werden die ursächlichen Grunderkrankungen Hypertonie und/oder koronare Herzerkrankung gleich mitbehandelt.

Sotalol

Ein weiteres Arzneimittel, das zur Gruppe III gerechnet wird, ist das **Racemat Sotalol**.



Sotalol

* Asymmetriezentrum

l-Form = β -Blocker

d-Form = Antiarrhythmikum

Das *l*-Enantiomer ist ein nicht-selektiver β -Blocker, während das *d*-Enantiomer antiarrhythmische Eigenschaften aufweist. Klinische Untersuchungen mit dem reinen *d*-Enantiomer haben keine positiven Ergebnisse erbracht, die gewünschte Wirkung hängt tatsächlich von der Kombination der beiden verschiedenen wirkenden Enantiomere ab.

Ca²⁺-Kanal-Blocker (Gruppe IV)

► **Wirkungsweise.** Wie in Abb. 12.8 (S. 140) dargestellt und ausgeführt, weisen Teile des Reizleitungssystems eine vom Calciumkanal abhängige und daher verhältnismäßig langsame Depolarisationsphase auf. Bestimmte Ca²⁺-Kanal-Blocker (Syn.: Ca-Antagonisten), nämlich solche vom kationisch-amphiphilen Typ, vermögen unter therapeutischen Bedingungen dieses spezielle Herzgewebe zu beeinflussen und somit z. B. die atrioventrikuläre Überleitung zu verlangsamen. Neben **Verapamil** und seinem Methoxy-Derivat **Gallopamil** besitzt diese Eigenschaft auch **Diltiazem**.

► **Indikationen** für die Verwendung von amphiphilen Ca²⁺-Kanal-Blockern als Klasse-IV-Antiarrhythmika sind bestimmte Formen **supraventrikulärer Tacharrhythmien unter Beteiligung des AV-Knotens**. Auch **Vorhofflattern und -flimmern** können eventuell günstig beeinflusst werden, indem durch Hemmung der AV-Überleitung die Folgefrequenz der Ventrikel gesenkt wird.

► **Nebenwirkungen.** Nach oraler Gabe ruft insbesondere Verapamil eine Obstipation hervor. Des Weiteren werden Schwindel, Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Ödeme, Nervosität, verschiedene allergische Hautreaktionen und reversible Leberschäden beobachtet. Die **kardiodepressive** Wirkung ist stets zu berücksichtigen. Bei Überdosierung kommt es zu Bradykardien und AV-Blockierungen, und insbesondere bei zu **rascher intravenöser Injektion** droht ein **Herzstillstand**. Daneben wirken diese Calcium-Antagonisten immer negativ inotrop. Für Verapamil sind folgende **Kontraindikationen** zu beachten: Herzmuskelinsuffizienz, partieller Überleitungsblock und ventrikuläre Arrhythmien. Diese Substanzen bewirken keine Änderung der ektopen Reizbildung und haben am Ventrikel nur ungünstige Wirkungen (negative Inotropie). Ihr Einsatz bei einer Herzinsuffizienz (die nur vermeidlich durch tachykardes Vorhofflimmern ausgelöst ist) hat schon einigen Patienten das Leben gekostet.

Weitere Wirkstoffe

Phenytoin. Diese Verbindung stellt insofern eine bemerkenswerte Ausnahme dar, als es sich um eine Substanz mit **anionisch-amphiphilem** Charakter handelt (s. Formel S. 348), die bei physiologischem pH allerdings vorwiegend ungeladen vorliegt.

► Es hemmt in-vitro-Ionenströme durch Natrium-, aber auch durch Calciumkanäle. Unter bestimmten Bedingungen vermag es ein erniedrigtes Ruhemembranpotenzial wieder zu normalisieren (durch Blockade der Na⁺-Permeabilität nimmt die K⁺-Leitfähigkeit relativ zu).

► Neben der Indikation als **Antiepileptikum** wird es bei **Digitalis-induzierten Arrhythmien** therapeutisch eingesetzt (Abb. 12.5, S. 132). **Dosierung.** Die Therapie der Digitalisvergiftung sollte mit fraktionierten parenteralen Gaben unter EKG-Kontrolle beginnen (Einzeldosis von 125 mg langsam über 5 Minuten, wird in Intervallen von mindestens 20 Minuten mehrmals wiederholt). Im weiteren Verlauf kann auf orale Behandlung übergegangen werden.

Atropin. Die **parasympatholytische Substanz** werden an anderer Stelle ausführlich besprochen (s. S. 79).

► Atropin hat eine gewisse Bedeutung bei der Therapie von **Sinus-Bradykardien**. Die Dosierung liegt im Bereich von 1–5 mg täglich.

► Die Nebenwirkungen ergeben sich aus der Hemmung des Parasympathikus.

Anstelle des tertiären Atropin sollte das quartäre **Isopropyl-Atropin (Ipratropium)** verwendet werden, das aufgrund der fehlenden zentralnervösen Wirkung vor allem von alten Menschen besser vertragen wird.

Adenosin. ► Das körpereigene Nucleosid Adenosin erhöht nach intravenöser Gabe die Kalium-Permeabilität der Herzmuskulatur und damit das Membranpotenzial. Außerdem hemmt Adenosin den Calcium-Einstrom in die Herzmuskelzellen. Die Adenosin-Wirkung kommt über den Adenosin-A₁-Rezeptor zustande; Theophyllin, ein A₁-Antagonist, blockiert den Effekt von Adenosin.

► Aus dem Blut wird Adenosin außerordentlich rasch durch Aufnahme in die Erythrozyten und durch Desaminierung eliminiert.

► Adenosin kann durch intravenöse Bolusinjektion **supraventrikuläre Tachykardien** beenden, zusätzlich hemmt es die AV-Überleitung und verlängert die Refraktärperiode des AV-Knotens. Die einmalige Dosierung beträgt 6 mg schnell intravenös und gegebenenfalls eine Steigerung auf 12 mg. Die Therapie ist nur unter stationären Bedingungen durchzuführen.

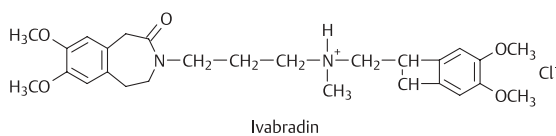
► Kurzfristig treten folgende Nebenwirkungen auf: Blutandrang, Brustschmerzen, Kurzatmigkeit, Übelkeit, Blutdrucksenkung.

Box 12.7

Hemmung des „Schrittmacher-Kanals“

In den Schrittmacher-Zellen des Sinusknotens fällt nach der Repolarisation das Membranpotenzial langsam wieder ab (s. Abb. 12.8) und geht an einem Schwellenpotenzial in ein neues Aktionspotenzial über. Der zeitliche Abstand von einem spontanen bis zum nächsten Aktionspotenzial bestimmt die Schlagfrequenz des Herzens. Schon aus der Form des Aktionspotenzials ist zu entnehmen, dass in den Schrittmacher-Zellen andere Ionen-Kanäle vorhanden sein müssen als in der Vorhof- und insbesondere der Kammermuskulatur. Und so beherrscht ein spezieller Kanal, **HCN*-Kanal** genannt, der einen **kombinierten K⁺- und Na⁺-Strom** (I_f) durchtreten lässt, das rhythmische Verhalten des Membranpotenzials. Der HCN-Kanal wird moduliert von der intrazellulären cAMP-Konzentration, die ihrerseits wieder durch vegetative Transmitter beeinflusst wird.

Diese Vorbemerkungen erscheinen uns wichtig zu sein, um einen neuen Typ von Wirkstoffen zu verstehen, die spezifische Antagonisten des HCN-Kanals sind. Werden diese zum Teil besetzt, wird die diastolische Depolarisation langsamer verlaufen, die Schlagfrequenz sinkt. Da mit Ausnahme des AV-Knotens kein anderes Gewebe diesen HCN-Kanal besitzt, kann eine gezielte Herabsetzung der Schrittmachfrequenz durch HCN-Kanal-Blocker erreicht werden. Die erste Substanz, die bis zur Zulassungreife gediehen ist, heißt **Ivabradin**. Dieses Medikament mit einem neuartigen Wirkungsmechanismus reduziert die Herzfrequenz ohne andere Herzfunktionen zu beeinträchtigen. Als Indikationen werden angegeben: Tachykardien, stabile Angina pectoris. Als Nebenwirkungen werden Sehstörungen berichtet. (Helligkeitserscheinungen im Gesichtsfeld. Diese hängen damit zusammen, dass Ivabradin in der Netzhaut einen I_h-Strom zu hemmen vermag.)



* Hyperpolarisations-aktiviert, cyclisches Nucleotid gesteuert, auch f-Kanal genannt.

12.2.4 Therapie von Herzrhythmusstörungen

Es sei nochmals darauf hingewiesen, dass Antiarrhythmika vom Klasse-I-Typ (Na⁺-Kanal-blockierend) und vom Klasse-III-Typ (repolarisationsverlängernd) nur mit großer Zurückhaltung verwandt werden sollten, da diese Substanzen arrhythmogen wirken können und im Einzelfall keine Voraussage über das Auftreten dieser Nebenwirkung möglich ist.

Die wichtigsten Nachteile der Klasse-I- und Klasse-III-Arrhythmika sind:

- komplexe Pharmakokinetik mit z. T. aktiven Metaboliten,
- interaktionsanfällige Abbauwege über Cytochrom-P450-Enzyme mit klinisch relevanten Polymorphismen,
- Akkumulation bei langen Halbwertszeiten (z. B. Amiodaron),
- Resorptionsstörungen bei kardialer Stauung,
- daher schlecht vorhersehbare Plasmakonzentration.

Diese Nachteile sind natürlich bei Patienten mit geschädigtem Ventrikel wesentlich gravierender als bei Herzgesunden Patienten.

Eine feste Regel gibt es für den klinisch-therapeutischen Einsatz von Antiarrhythmika nicht. Allerdings sind bei bestimmten Rhythmusstörungen manche Antiarrhythmika häufig besser wirksam als andere, so dass die Auswahl mit einer gewissen Prävalenz erfolgen kann.

Generell ist den **β-Blockern** der Vorzug zu geben, da sie in der Regel die zur Rhythmusstörung führende Grunderkrankung (Hypertonie, koronare Herzerkrankung) gleich mitbehandeln und ihre mortalitätssenkende Wirkung belegt ist.

Vorhofflimmern kann verschiedene Ursachen haben: pathologisch-anatomische Veränderungen (z. B. Klappenvitien, Vorhof-Dilatation), endokrine Erkrankungen (Hyperthyreose), Elektrolytstörungen (z. B. Hypokaliämie), Überempfindlichkeit gegenüber Genussmitteln (Coffein, Nicotin), Infektionskrankheiten, Zustand nach herzchirurgischen Eingriffen (nach Bypass-Operationen ca. 30%, nach Klappenersatz ca. 50% der Patienten), und schließlich idiopathisch. Bevor eine „anti-arrhythmische Therapie“ in Erwägung gezogen wird, sollte die Ursache des Vorhofflimmerns erkannt und behandelt werden. Erst wenn eine kausale Behandlung nicht durchgeführt werden kann oder erfolglos bleibt, kann eine symptomatische Therapie begonnen werden.

Da mit dem Zustand des Vorhofflimmerns und der Wiederaufnahme des Sinusrhythmus die Gefahr einer **Hirnembolie** verbunden ist (ausgelöst durch Thromben, die sich in der Stase der flimmernden Herzohren gebildet haben), ist es eine **zwingende Notwendigkeit**, den Patienten ständig mit **Antikoagulanzen** zu behandeln (akut mit Heparin, langfristig mit Phenprocumon; angestrebt wird ein Quickwert von 25–30% = 2–4 INR). Die Gabe von Acetylsalicylsäure ist in diesem Fall nicht ausreichend. Darüber hinaus ist dafür Sorge zu tragen, dass der **Kalium-Gehalt** im Serum mindestens im Normbereich liegt.

- Das weitere therapeutische Vorgehen richtet sich nach der Art des Vorhofflimmerns:
- **paroxysmales Vorhofflimmern**: anfallsweise auftretend, spontane Besserung im Verlauf weniger Tage;
- **chronisches Vorhofflimmern**: lange bestehend, Konversion therapeutisch möglich;
- **permanentes Vorhofflimmern**: therapeutisch nicht beeinflussbar.

Bei der Therapie des **paroxysmalen Vorhofflimmerns** besteht das Ziel vorwiegend darin, die Anfallsfrequenz zu senken bzw. das Eintreten eines Flimmerns völlig zu verhindern. Wenn keine Gegenanzeigen bestehen, können

β-Blocker wie Atenolol und Metoprolol oder der Ca²⁺-Kanal-Blocker Verapamil in retardierter Form als Dauertherapeutika eingesetzt werden.

Beim **chronischen Vorhofflimmern** muss der Versuch unternommen werden, eine medikamentöse Konversion herbeizuführen. Für diesen Zweck können verschiedene Antiarrhythmika herangezogen werden, angefangen mit dem alten Wirkstoff Chinidin (Klasse I) und den Klasse-III-Verbindungen Sotalol (Racemat: Antiarrhythmikum + β-Blocker), und Amiodaron (nur kurzfristig, da ausgeprägte Nebenwirkungen). Die Kontraindikation bei Ventrikelschädigung muss unbedingt berücksichtigt werden. Digoxin hat keine deutliche antiarrhythmische Wirkung; es ist jedoch indiziert bei gleichzeitig bestehender Herzmuskelinsuffizienz.

Gelingt die Konversion mit einem der genannten Pharmaka, sollte die Substanz (Ausnahme Amiodaron) als Dauertherapie in geringerer Dosierung beibehalten werden. Dabei muss jedoch an die arrhythmogene Nebenwirkung der Klasse-I-Substanzen und an den QT-verlängernden Effekt von Sotalol gedacht werden.

Gelingt eine pharmakologische Konversion nicht, besteht noch die Möglichkeit einer Elektrokonversion. Wird damit ein Sinusrhythmus erreicht, ist wiederum eine Dauertherapie mit Arzneimitteln anzuschließen.

Bei **ventrikulären Rhythmusstörungen** im Rahmen eines Myokardinfarktes bleibt Lidocain als Notfall- und Intensivtherapeutikum das Mittel der ersten Wahl. Dies entbindet jedoch nicht von einer kausalen Therapie, für die moderne antiischämische Interventionsstrategien (Thrombolysen, Koronarangioplastien) zur Verfügung stehen.

Schwangerschaft. Abschließend soll noch darauf hingewiesen werden, dass eine antiarrhythmische Therapie auch während der Schwangerschaft notwendig sein kann und auch möglich ist. Es sollten diejenigen Substanzen gewählt werden, die die größte therapeutische Breite aufweisen. Je nach Lage des Falles können auch β-Blocker und Digoxin gegeben werden.

Notwendige Wirkstoffe

Antiarrhythmika

Wirkstoff	Handelsname	Alternative
Klasse I: (vorwiegend) Na⁺-Kanal-blockierend		
Lidocain	<i>Xylocain</i> ® Amp.	G
Chinidin	<i>Chinidin-Duriles</i> ® Tab.	
Klasse III: Repolarisationsverlängernd		
Amiodaron	<i>Cordarex</i> ® Tab., Amp.	G
Sotalol	<i>Sotalex</i> ® Tab., Amp.	G
Klasse IV: Ca-Antagonisten vom amphiphilen Typ		
Verapamil	<i>Isoptin</i> ® Tab., Amp.	G
Diltiazem	<i>Dilzem</i> ® Tab., Amp.	G
Weitere antiarrhythmische Wirkstoffe		
Ipratropium	<i>Itrop</i> ® Tab., Amp.	–
Adenosin	<i>Adrekar</i> ® Amp.	G
Digoxin	s. Tabelle S. 135	
β-Blocker	s. Tabelle S. 101	
Ivabradin	<i>Procorolan</i> ® Tab.	–

Weitere im Handel erhältliche Antiarrhythmika
(Mittel zweiter Wahl, evtl. für Sonderfälle)

Ajmalin	<i>Gilurytmal</i> ®
Flecainid	G , <i>Tambacor</i> ®
Gallopamil	<i>Procurum</i> ®
Mexiletin	<i>Mexitil</i> ®
Phenytoin	G , <i>Phenhydan</i> ®
Prajmalin	<i>Neo-Gilurytmal</i> ®
Propafenon	G , <i>Rytmonorm</i> ®

12.3 Vasodilanzien

Überblick

Der Tonus der glatten Gefäßmuskulatur kann durch verschiedene Maßnahmen gesenkt werden. Damit ist eine Verminderung des peripheren Widerstandes und Senkung des Blutdruckes verbunden.

Ca²⁺-Antagonisten

► Hemmung des transmembranalen Ca²⁺-Einstroms durch Blockade von Ca²⁺-Kanalproteinen

Dihydropyridine

Leitsubstanz: Nifedipin

► Vasodilatation vorwiegend im arteriellen Strombett
► Bluthochdruck, Angina pectoris

Kationisch-amphiphile Ca²⁺-Antagonisten

Leitsubstanz: Verapamil

► Arterienerweiterung, Dämpfung der Herzfunktionen (Frequenz, AV-Überleitung, Kontraktionskraft).
► Angina pectoris, supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen

Andere Vasodilanzien

NO-Donatoren, Kaliumkanal-Öffner, Hydralazine, Prostacyclin, Phosphodiesterase-Hemmstoffe sowie sog. durchblutungsfördernde Mittel

12.3.1 Calcium-Antagonisten

Grundlagen und Wirkprinzipien

Calciumkanal-Proteine. Hinsichtlich ihrer electrophysiologischen und pharmakologischen Eigenschaften sowie hinsichtlich ihres Vorkommens in verschiedenen Zelltypen lassen sich verschiedene Arten von Calciumkanal-Proteinen unterscheiden. In der glatten Muskulatur und in der Herzmuskulatur dominiert der sog. L-Typ-Calcium-Kanal („long lasting, high voltage activated, Abb. 12.14). Es handelt sich um einen Proteinkomplex aus mehreren Untereinheiten. Das zentrale Protein (die sog. α_1 -Untereinheit) hat ein Molekulargewicht von ungefähr 200 kDa. Der Peptidfaden schlängelt sich vielfach durch die Phospholipid-Matrix des Plasmalemm, aber in wohlgeordneter Weise: Die transmembranalen Abschnitte gruppieren sich in vier gleichartige Domänen; in jeder dieser Domänen bildet der Peptidfaden 6 transmembranale Segmente. Die Domänen sind in Form eines Ringes angeordnet, in dessen Zentrum der Ionenkanal liegt. Dieser ist im Ruhezustand verschlossen. Eine Änderung des Membranpotenzials löst eine solche Konformationsänderung des Proteins aus, dass sich der Kanal öffnet und Calcium-Ionen einströmen.

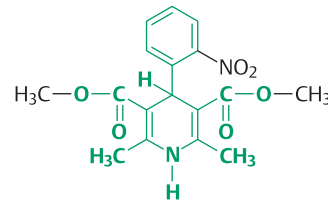
Als **Calcium-Antagonisten** bezeichnet man Substanzen, die den Durchtritt von Calcium durch die Calciumkanäle verhindern. Sie werden auch als Calciumkanal-Blocker oder Calciumeinstrom-Blocker bezeichnet.

Im Plasmalemm befindet sich eine Vielzahl von Kanalproteinen, beispielsweise für den Na⁺-Einstrom oder für den K⁺-Ausstrom. Die in diesem Abschnitt vorgestellten Substanzen zeichnen sich dadurch aus, dass sie mit hoher Spezifität Calciumkanäle blockieren. Nur derartig spezifisch wirkende Substanzen sind Calcium-Antagonisten oder Calciumkanal-Blocker im eigentlichen Sinne.

Der Wirkort der hier aufgeführten Substanzen ist der L-Typ-Calciumkanal. Leitsubstanzen sind das Dihydropyridin **Nifedipin**, das Phenylalkylamin **Verapamil** und das Benzothiazepin **Diltiazem**. Die Substanzen besitzen am Kanalprotein unterschiedliche Bindungsareale (Abb. 12.14).

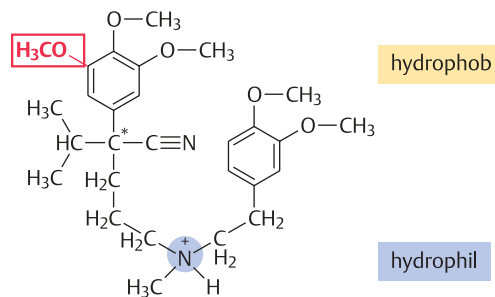
Struktur der Ca²⁺-Antagonisten. Verapamil und Diltiazem sind **kationisch-amphiphile Substanzen**, deren posi-

Dihydropyridin: Gefäß-prävalent

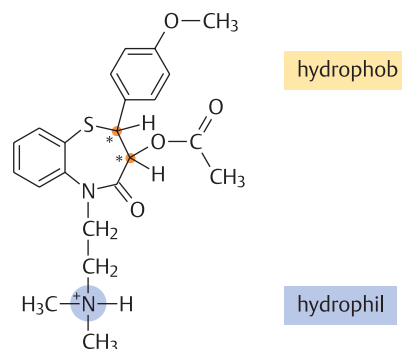


Nifedipin

kationisch-amphiphil: Gefäß- und Herz-wirksam



Verapamil, ein Phenylalkylamin
Gallopamil



* optisch aktive Zentren

Diltiazem, ein Benzothiazepin

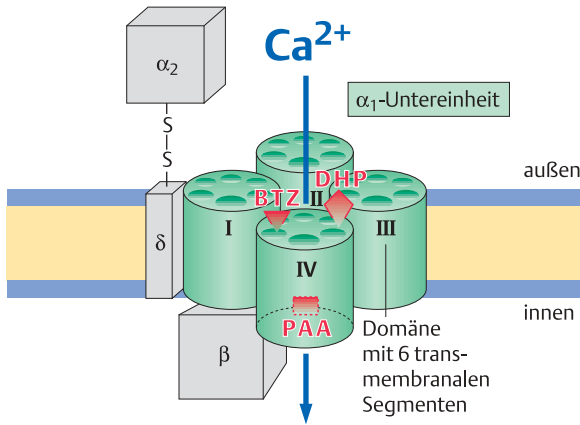


Abb. 12.14 **Kardialer L-Typ-Calciumkanal mit Bindungsstellen für Ca²⁺-Antagonisten.** Die α₁-Untereinheit (grün) bildet die Ionenpore, die anderen Untereinheiten (α₂, β, δ) modulieren deren Funktionen. Bindungsstellen der α₁-Untereinheit: DHP: Dihydropyridin-Bindungsstelle
BTZ: Benzothiazepin (Diltiazem)-Bindungsstelle
PAA: Phenylalkylamin (Verapamil)-Bindungsstelle

tiv geladener Stickstoff für die Bindung an das Kanalprotein wichtig ist. Das **Dihydropyridin** Nifedipin und analoge Verbindungen besitzen diese Eigenschaft nicht, sondern stellen ungeladene Moleküle dar, in denen die Doppelbindungen in Resonanz stehen. Dies ist auch der Grund für die Lichtempfindlichkeit: Photoneneinfang aromatisiert den Dihydropyridin-Ring und führt zum Wirkungsverlust. Einige wenige Dihydropyridine besitzen eine Seitenkette mit einem protonierbaren Stickstoff, z.B. Amlodipin. Dieser ist an der Bindung an das Ca²⁺-Kanalprotein aber wohl nicht beteiligt, er nimmt jedoch Einfluss auf die Pharmakokinetik.

► **Wirkprinzipien der Ca²⁺-Antagonisten.** In ihrer Wirkung unterscheiden sich die beiden Gruppen in wesentlichen Punkten (Abb. 12.15).

- Die **kationisch-amphiphilen Verbindungen hemmen die Herzmuskulatur**, sie reduzieren Frequenz, AV-Überleitung und Kontraktionskraft und sie haben bestimmte antiarrhythmische Effekte in den Kon-

Gefäße	Herz: Senkung von		
	Schlagfrequenz	AV-Überleitung	Kontr.-Kraft
Dihydropyridine wie Nifedipin			
Verapamil			
Diltiazem			

Abb. 12.15 **Gefäß- und Herzwirkungen von Ca²⁺-Antagonisten.** Vereinfachter Vergleich der Gefäß erweiternden und kardiodepressiven Wirkungen. Blauer Hintergrund: Kationisch-amphiphile Substanzen.

zentrationen, die für eine Vasodilatation notwendig sind.

- Die Dihydropyridine beeinflussen in Konzentrationen, die eine ausgeprägte Hemmung am glatten Muskel auslösen, bei einem Patienten ohne vorgeschädigtes Herz den *Herzmuskel nicht*.

Was beide Substanzgruppen aber gemeinsam haben, ist die **Hemmung glatter Muskulatur**, vor allem der Gefäße im arteriellen Strombett.

Die unterschiedlich starke Wirkung auf die Gefäßmuskulatur im Vergleich zur Herzmuskulatur wird häufig durch einen Quotienten ausgedrückt, der als **vaskuläre Selektivität** bezeichnet wird. Der absolute Wert dieses Quotienten schwankt stark in Abhängigkeit von den Messbedingungen und der Wahl der Organe (Art und Herkunft der Gefäße, Vorhof- oder Kammermuskulatur, isolierte Organe oder intakter Organismus). Die Dihydropyridine besitzen allerdings immer einen um das ca. 10fache höheren Quotienten als die kationisch-amphiphilen Verbindungen.

► **Anwendung.** Aufgrund dieser Unterschiede differieren auch die Indikationen für die verschiedenen Ca²⁺-Antagonisten. Da bei der Anwendung von Nifedipin und anderen Dihydropyridinen die Gefäßwirkung im Vordergrund steht, ergeben sich die Indikationen **Angina pectoris** und **Hochdruck** (S. 166 und 157). Wegen seiner Herzwirkung wird Verapamil neben den genannten Indikationen v.a. als **Antiarrhythmikum** eingesetzt (S. 146); gleiches gilt für Diltiazem.

Box 12.8

Wirkunterschiede zwischen den Calcium-Antagonisten

Es ist nicht geklärt, weshalb die Calcium-Antagonisten im Bereich der glatten Muskulatur besonders die Muskulatur der Gefäßbahn, und zwar des arteriellen Schenkels, beeinflussen. Auch ist unklar, weshalb die Dihydropyridine gefäßprävalent wirksam sind, hingegen Diltiazem und noch ausgeprägter Verapamil Herzwirkungen aufweisen (s. Abb. 12.15).

Folgende Gegebenheiten mögen für die Unterschiede verantwortlich sein: Die Substanzen haben verschiedene Bindungsstellen an der α₁-Untereinheit des Calciumkanal-Proteins. Verapamil bindet sich an die Cytosol-seitige Öffnung des Kanalproteins und versperrt den Kanal. Die Dihydropyridin-Bindungsstelle liegt im nach extrazellulär gewandten Anteil des Kanalproteins in einem hydrophoben Bereich an der Kontaktstelle zweier Domänen. Dihydropyridine haben eine hohe Bindungsneigung, wenn sich das Kanalprotein im inaktivierten Zustand befindet. Der inaktivierte Zustand schließt sich an eine Kanalöffnung an und geht bei Repolarisation der Membran in den ruhenden, zur erneuten Öffnung bereiten Zustand über. Je weniger negativ das Membranpotenzial, desto mehr Kanalproteine befinden sich im inaktivierten Zustand. Das Membranpotenzial glatter Muskelzellen ist geringer als das von Herzmuskelzellen. Dies fördert die Dihydropyridin-Bindung und ist möglicherweise ein Grund für die erhöhte Empfindlichkeit der Gefäße gegenüber Dihydropyridinen.

Ein weiterer Grund könnten Unterschiede im Aufbau der Kanalproteine von Myokard und glatter Muskulatur sein.

Dihydropyridine

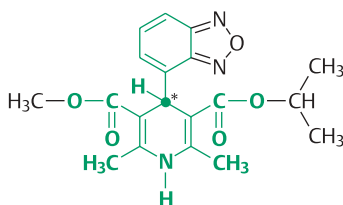
Nifedipin und verwandte Substanzen

Nifedipin ist die Leitsubstanz der Gruppe (Formel, S. 149). Die Substanzen, die nach Nifedipin auf den Markt kamen, weisen zum Teil eine noch stärkere Gefäßprävalenz bzw. noch geringere Herzwirksamkeit auf als Nifedipin. Im Prinzip gleichen sie pharmakologisch der Muttersubstanz aber sehr.

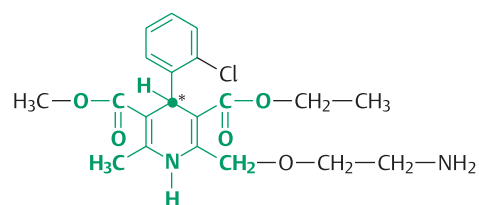
► **Pharmakokinetik.** Nifedipin ist eine lichtempfindliche, schlecht wasserlösliche Substanz, was galenische Probleme für die oralen und parenteralen Arzneiformen mit sich bringt. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe beträgt etwa 50%. Die Plasmaeiweiß-Bindung ist sehr hoch (um 98%), das Verteilungsvolumen liegt bei 1 l/kg, was bei der niedrigen freien Konzentration auf eine starke Anreicherung im Gewebe hinweist. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden. Erster Abbau-schritt ist eine Aromatisierung des Dihydropyridin-Ringes zum Pyridin-Ring, es folgen Spaltung eines der beiden Methylester und Hydroxylierung an einer der dem Pyridin-Stickstoff benachbarten Methylgruppen. Die **Dosierung** per os liegt bei 5 mg.

Die Gabe einer „normalen“ Nifedipin-Kapsel ruft aufgrund des **schnellen Wirkungseintrittes** und der **raschen Elimination** eine entsprechend ausgeprägte Schwankung des Serumspiegels hervor.

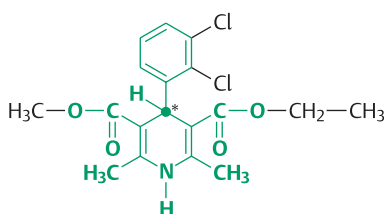
Es ergeben sich abrupte Blutdrucksenkungen mit kompensatorischer Tachykardie. Diese Reaktion kann im Einzelfall, speziell bei Anwendung von Nifedipin zur Reinfarkt-Prophylaxe, fatale Folgen haben. In dieser Form angewendet erhöht Nifedipin das **Risiko eines Herztodes**, wie Vergleiche mit entsprechenden Kontrollgruppen ergeben haben. Aus diesem Grund soll das **nicht-retardierte** Nifedipin nicht mehr bei Erkrankungen verwandt werden, die einen konstanten Blutspiegel erfordern. Die neueren Dihydropyridin-Derivate werden sehr viel langsamer eliminiert, so z. B. **Isradipin** ($t_{1/2}$ ca. 8 Std.), **Felodipin** ($t_{1/2}$ ca. 14 Std.) und **Amlodipin** ($t_{1/2}$ um 40 Std.). Bei den zwei letztgenannten Pharmaka ergibt sich ein gleichmäßiger Blutspiegel auch bei einmaliger täglicher Einnahme.



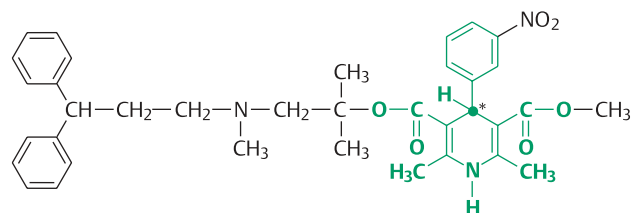
Isradipin



Amlodipin



Felodipin

Lercanidipin
*optisch aktives Zentrum

Eine interessante Pharmakokinetik besitzt **Lercanidipin**. Die Substanz hat durch die hydrophobe Seitenkette eine hohe Bindungsneigung für Zellmembranen (s. Formel). Nach der Gabe akkumuliert das Pharmakon zuerst in hydrophoben Strukturen und nur ein kleiner Teil erreicht die Ca-Kanäle. Die Folge ist ein langsamer Wirkungseintritt. Die unspezifisch gebundene Menge wirkt dann für die nächsten Stunden als Depot, aus dem immer wieder genügend Wirkstoff freigesetzt wird, um eine Ca-Kanal-Blockade zu unterhalten. Die Wirkdauer beträgt im Mittel 24 Stunden. Eine ähnliche Pharmakokinetik scheinen auch die neuen Ca-Kanal-Blocker **Lacidipin** und **Manidipin** zu besitzen. Auch Ca-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ mit extrem kurzer Halbwertszeit sind entwickelt worden. Ein derartiger Wirkstoff ist **Clevidipin**, der in der Seitenkette eine Esterkonformation besitzt, die im Organismus sehr schnell gespalten wird, was die Substanz biologisch unwirksam macht.

► **Wirkungsweise.** In therapeutischer Dosierung senken Dihydropyridine den Tonus von glatter Gefäßmuskulatur, besonders im arteriellen Schenkel der Strombahn, und beeinträchtigen dabei normalerweise weder die Kontraktionskraft noch die elektrischen Eigenschaften des Herzens.

► **Anwendung.** Es sind vor allem zwei Erkrankungen, bei denen die Dihydropyridine indiziert sind: **Hypertonie** und **Angina pectoris**. Für die Hypertonie-Behandlung sind lang dauernde gleichmäßige Blutspiegel notwendig, daher kommen nur die Dihydropyridine mit langsamer Eliminationsgeschwindigkeit wie Isradipin, Felodipin oder Amlodipin infrage. Für die Dauerbehandlung der Angina pectoris gilt dasselbe.

Verbindungen, die dem Nifedipin chemisch sehr nahe verwandt sind, wie **Nitrendipin**, **Nisoldipin**, **Nicardipin** und **Nilvadipin**, sind auch pharmakologisch der Leitsubstanz so ähnlich, dass sie kaum ein eigenes Profil und eine Bedeutung erlangt haben.

► Die **Nebenwirkungen** der Ca-Kanal-Blocker vom Dihydropyridin-Typ sind durch die Hauptwirkung bedingt: zu starke Blutdrucksenkung, Kopfschmerzen, reflektorische Tachykardie, wenn schwankende Blutspiegel in der Anstiegsphase vorliegen. Bei längerdauernder Zufuhr können sich prätibiale Ödeme entwickeln, sehr selten hypertrophiert die Gingiva. Die Dihydropyridin-Präparate, die entweder durch Retardierung oder durch