

Physiologische Vorbemerkungen

Das vegetative Nervensystem (Sympathikus und Parasympathikus) besteht in der Efferenz aus zwei Nervenzellen, wobei der Kern der ersten im ZNS (Zerebrum oder Rückenmark) der der zweiten in sogenannten Ganglien, in denen auch die Übertragung der nervalen Reizleitung stattfindet, gelegen ist. Die Überträgersubstanz der präganglionären Synapse ist Acetylcholin (ACH). Diese Synapse lässt sich durch Nikotin stimulieren, so daß man von nikotinartigen ACH-Rezeptoren spricht. (Anmerkung: Die ACH-Rezeptoren der motorischen Endplatte stellen ebenfalls nikotinartige dar). Die Übertragung von der zweiten Nervenzelle auf das Erfolgsorgan erfolgt im Parasympathikus ebenfalls durch ACH, wobei hier die Synapse durch Muskarin stimulierbar ist (muskarinartige ACH-Rezeptoren). Im sympathischen Nervensystem stellt Noradrenalin den Transmitter für den Rezeptor des Erfolgsorgans dar (Ausnahme: Schweißdrüse muskarinartige ACH-Rezeptoren). Muskarinartige Rezeptoren werden durch Atropin gehemmt, nikotinartige durch Ganglienblocker (z.B. Guanethidin).

Wie die Abbildung zeigt entspringt der Sympathikus aus den thorakolumbalen Segmenten und wird in den Ganglien des Grenzstrangs verschaltet, der Parasympathikus entspringt dem Hirnstamm (Hirnnerven N. vagus, N. glossopharyngeus; N. facialis, N. oculomotorius) und dem Sakralmark und wird meist in intramuralen organnahen Ganglien verschaltet.

Die Transmitter von Parasympathikus und Sympathikus führen am Erfolgsorgan zu einer wechselseitigen Hemmung der Transmitterfreisetzung an der präsynaptischen Membran. Im Sympathikus kommt es zusätzlich über präsynaptisch gelegene α_2 -Rezeptoren zu einem negativen, über präsynaptisch gelegenen β -Rezeptoren zu einem positiven Feedbackmechanismus der Transmitterfreisetzung. Die Organwirkung von Sympathikus und Parasympathikus soll die folgende Tabelle veranschaulichen.

Pathophysiologische Veränderungen

Bei krankhaften Zuständen wie chronischer Herzinsuffizienz oder KHK kommt es zu Veränderungen, die die Wirkungsweise von Medikamenten beeinflussen, therapeutische Prinzipien eröffnen oder bei der Therapie mit kardiovaskulären Medikamenten berücksichtigt werden müssen, um schädigenden therapeutische Effekte zu vermeiden.

Up- und Down-Regulation von β -Rezeptoren

Sobald Rezeptoren über einen längeren Zeitraum stimuliert oder gehemmt werden, kommt es zu einer veränderten Rezeptordichte oder Ansprechbarkeit auf Katecholamine im Sinne eines negativen Rückkopplungsmechanismus.

So findet man bei chronischer Therapie mit β -Rezeptoren-Blockern eine erhöhte Rezeptordichte, die als **Up-Regulation** bezeichnet wird. Bei kontinuierlicher Katecholamintherapie sieht man entgegengesetzt eine Abnahme der Rezeptordichte, welche als **Down-Regulation** bezeichnet wird. Dies betrifft zuerst die β_2 -Rezeptoren später auch die β_1 -Rezeptoren, während α -Rezeptoren nicht betroffen sind. Ebenso kann es auch zu einer veränderten Ansprechbarkeit der Rezeptoren kommen (Entkoppelung zellulärer Mechanismen vom Rezeptor).

Chronische Herzinsuffizienz

Bei der chronischen Herzinsuffizienz versucht der Körper über myokardiale und zirkulatorische Mechanismen die kardiale Dysfunktion zu kompensieren.

Es resultiert:

- ◆ " Anstieg der Vordehnung (Vorlast \uparrow) zur Ausschöpfung des Frank-Starling-Mechanismus teilweise bis in Bereiche in der das HZV wieder abnimmt.
- ◆ " Zunahme der Muskelmasse des Herzens mit Störung der Relaxation in der Diastole, Verschlechterung der O_2 -Versorgung und elektrischer Instabilität.
- ◆ " Vermehrte Neurohormonausschüttung: Katecholamine \uparrow , Angiotensin II \uparrow , ADH \uparrow , ANF \uparrow , Prostaglandine \uparrow .

Gefäßwiderstand und Widerstandsgefäße

Durch die Kompensationsmechanismen kommt es über eine vermehrte Vasokonstriktion zu einem Anstieg des peripheren Widerstandes, wobei die Vasokonstriktion v.a. die Gefäße von Haut, Niere, Muskel und des Hepatosplanchnikusgebietes betreffen. Die Stimulation der Widerstandsgefäße führt zu einer Mediahyperplasie mit einer verminderten Ansprechbarkeit der Gefäße auf Vasodilatoren.

zentrale Regulationsmechanismen

Man findet auch eine Störung zentraler Regulationsmechanismen wie dem Barorezeptorenreflex. Bei der Reizung der Barorezeptoren ist eine Verminderung der neuronalen Impulse (afferenter Teil des Reflexes) zu beobachten. Die Folge ist eine inadäquat hohe Neurosekretion von ADH.

Herz

Auf Grund des dauerhaft erhöhten Sympathikotonus kommt es zu einer Down-Regulation, so daß die β_1 -Rezeptordichte am Herzen um 60% vermindert ist. Die α_1 - und β_2 -Rezeptordichte sind unverändert, dennoch ist eine verminderte Ansprechbarkeit dieser Rezeptoren auf Katecholamine zu beobachten. (Anmerkung: neuere Untersuchungen belegen einen positiv inotropen Effekt der über α -Rezeptoren des Herzens vermittelt wird und bei Herzinsuffizienz trotz normaler α -Rezeptordichte vermindert ist). Diese verminderte Ansprechbarkeit im Sinne einer Funktionseinschränkung führt zu einer intrazellulären Verarmung an cAMP bei der chronischen Herzinsuffizienz.

Die Funktion vaskulärer α - und β -Rezeptoren ist jedoch nicht beeinträchtigt.

Bei der erhöhten Vorlast des Herzen ist eine vermehrte ANF-Ausschüttung des Herzen zu erwarten. Diese findet sich (wahrscheinlich über eine α_1 -Stimulation) aber auch bei Patienten mit normalen Vorhofdrücken.

(Anmerkung: ANF wirkt wie ein Anti-Angiotensin II).

Nierensekretion

Die Vasokonstriktion führt zu einer verminderten Nierendurchblutung mit einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Mechanismus. Ebenso ist eine vermehrte Prostaglandin E_2 und eine Prostazyklin Sekretion zu finden..

positiv inotrope Substanzen

Positiv-inotrop wirkend sind Sympathomimetika, Digitalisglykoside und Phosphodiesterasehemmer. Alle Inotropika erhöhen letztendlich die intrazelluläre Kalziumkonzentration mit unterschiedlichen Angriffsmechanismen. Katecholamine aktivieren Rezeptor vermittelt über G-Proteinaktivierung die Adenylatzyklase, was zu einer Erhöhung von cAMP führt. Phosphodiesterasehemmer verzögern den Abbau von cAMP. cAMP dient als intrazellulärer second messenger, der den Kalziumeinstrom in die Zelle erhöht und gleichzeitig die Freisetzung von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum beschleunigt. Kalzium aktiviert die kontraktile Elemente der Myofibrillen.

Sympathomimetika

Art und Ausmaß der Wirkungen und Nebenwirkungen von Sympathomimetika werden von der Dosierung, dem Katecholamintyp bzw. seiner Rezeptoraffinität, der Rezeptordichte, der Rezeptorfunktion sowie von den Grunderkrankungen, den Begleiterkrankungen, und der Begleitmedikation bestimmt.

Adrenalin

Adrenalin stimuliert in niedriger bis mittlere Dosierung (0,01-0,1 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg KG}$) v.a. β -Rezeptoren; HZV, SV, HF, systolischer Blutdruck steigen. Der periphere Widerstand und der diastolische RR sinken vermittelt über eine β_2 -Rezeptor-Wirkung am Gefäßsystem bei gleich bleibendem MAP. Die Durchblutung von Muskulatur, Splanchnikusgebiet nimmt zu, während die Nieren- und Hautdurchblutung abnehmen. Dies läßt sich über eine β_1 -Rezeptor-vermittelte Reninsekretion erklären.

In hoher Dosierung ($>0,14 \mu\text{g}/\text{min}/\text{kg KG}$) überwiegt die α -Wirkung. Der periphere Widerstand steigt, durch eine Mobilisation von Blut aus den Kapazitätsgefäßen steigt die Vorlast und der pulmonalerielle Druck. Die Durchblutung von Haut und Splanchnikusgebiet nimmt stärker ab als die der Skelettmuskulatur. Die HWZ beträgt 1-3 min.

Noradrenalin

Noradrenalin wirkt auf α - und β_1 -Rezeptoren, β_2 -Rezeptoren bleiben unbeeinflusst. Die α -Rezeptor-Wirkung führt v.a. zu einer Erhöhung der Nachlast mit Anstieg des diastolischen Blutdruckes. Der pulmonalkapilläre Druck steigt. Über den erhöhten diastolischen RR kommt es zu einer verbesserten Koronarperfusion, bei erhöhtem O_2 -Verbrauch. Über die geringe β_1 -Wirkung (evtl. auch α_1) resultiert eine positive Inotropie, wobei das HZV meist unverändert bleibt oder abfällt (erhöhter peripherer Widerstand). HWZ 1-3 min; Dosierung (0,01-0,3 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg KG}$).

Orciprenalin

erregt β_1 - und β_2 -Rezeptoren. Es steigen HF, HZV und der RR_{SYS} . Der periphere Widerstand, der RR_{DIA} und der MAP sinken. Vorsicht ist bei Pat. mit KHK geboten, da der O_2 -Verbrauch steigen kann bei verminderter koronarer Perfusion ($RR_{\text{DIA}} \downarrow$, Diastole verkürzt). HWZ 2h; 1-10 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$.

Dopamin

stimuliert α -, β - und Dopamin-Rezeptoren, führt zu einer Noradrenalinfreisetzung aus den präsynaptischen

Vesikeln kardialer sympathischer Nervenendigungen und hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin an der Präsynapse. In niedriger Dosierung (1-3 µg/min/kg KG) resultiert über eine Stimulation von DA₁- und DA₂-Rezeptoren eine Vasodilatation von renalen, mesenterialen, koronaren und zerebralen Gefäßen. GFR, Diurese und Natriurese nehmen zu. Bei Dosierung von 3-6 µg/min/kg KG steigen SV, HZV und MAP. HF und peripherer Widerstand bleiben unbeeinflusst. Schon in niedriger Dosierung ist über die Kontraktion von venösen Kapazitätsgefäßen eine Zunahme des intrathorakalen Blutvolumens zu beobachten. Daraus resultiert dosisabhängig ein erhöhter rechts- und linksventrikulärer Füllungsdruck (PCWP) und eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes. In Dosierung über 6-8 µg/min/kg KG werden alle Rezeptoren stimuliert. Bei über 10 µg/min/kg KG überwiegt die α-Wirkung. HWZ 1-3 min.

Dopamin kann über einen vermehrten intrapulmonalen Shunt zu einem PaO₂-Abfall führen und soll die hormonelle Schilddrüsenregulation beeinflussen (Low-T3).

Dobutamin

ist ein Razemat, dessen D-Enantiomer β-agonistische und dessen L-Enantiomer α-agonistische Wirkung besitzt. Im Dosisbereich von 2-8 µg/min/kg KG ist mit ausgeprägt positiv inotropen Effekten (β₁-Rezeptoren) bei geringer positiv chronotroper Wirkung (evtl. myokardiale α₁-Rezeptoren) zu rechnen. Es resultiert eine Anstieg des HZV und SV. Über die β₂-Wirkung fällt der Systemwiderstand und pulmonalarterielle Widerstand sowie die kardialen Füllungsdrücke. Die α-Wirkung ist gering ausgeprägt, zeigt sich aber bei mit β-Rezeptoren-Blockern behandelten Patienten in einer Widerstandserhöhung und spielt evtl. bei Pat. mit einer Herzinsuffizienz eine wichtige Rolle. Koronardurchblutung und myokardialer O₂-Verbrauch nehmen zu, wobei wegen der geringen HF-Steigerung und des verminderten linksventrikulären Füllungsdruckes eine positive O₂-Bilanz zu erwarten ist. HWZ 2 min. Dosierung 2-20 µg/min/kg KG.

Dopexamin

Dopexamin hat eine ausgeprägte β₂-Rezeptoren-Wirkung und stimuliert Dopamin-Rezeptoren. Die β₂-Rezeptor-Wirkung ist nur schwach ausgeprägt, dennoch kommt es über die Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und durch Aktivierung der Barorezeptoren zu einer indirekt positiv inotropen und chronotropen Wirkung. α-Rezeptoren werden nicht erregt. Dopexamin senkt den peripheren Widerstand und den RR führt somit zu einer ausgeprägten Nachlastsenkung (vergleichbar mit Natriumnitroprussid). Der enddiastolische Ventrikeldruck nimmt ab. Beim herzinsuffizienten Pat. sieht man einen Anstieg des HZV und der HF, während der MAP weitgehend unbeeinflusst bleibt. Die mesenteriale und renale Durchblutung nehmen zwar zu, dennoch bleiben GFR, Natriurese und Urinausscheidung unbeeinflusst. HWZ 5-7 min. Dosierung 0,5-4 µg/min/kg KG.

Etilefrin

deutliche β₁-Rezeptor-Wirkung (HZV ↑), β₂- und α-Rezeptoren werden in geringem Maße aktiviert ⇒ periphere Widerstand ist ⇔↓. Etilefrin führt zur venösen Entspeicherung v.a. im Splanchnikusgebiet.

Ephedrin

Ephedrin ist ein indirektes Sympathomimetikum, das Noradrenalin freisetzt und dessen Wiederaufnahme hemmt, wirkt aber auch als milder Rezeptoragonist an α- und β-Rezeptoren. Es steigert der RR, das HZV bei nur geringer Erhöhung des peripheren Widerstandes. Es ist Mittel der Wahl bei in der Geburtshilfe auftretenden (durch SPA oder PDA bedingten) Hypotonien, da sich die Uterusperfusion bei gleichbleibendem Gefäßwiderstand verbessert und der fetale PaO₂ steigt. Dosis 25,-5 mg.

Akrinor

ist ein Mischpräparat aus Cafedrin und Theodrenalin. Theodrenalin wirkt positiv inotrop, blutdrucksteigernd. Es erhöht das SV, das HZV. und den peripheren Widerstand. Der Widerstandserhöhung steht die verzögert einsetzende α-lytische Wirkung von Cafedrin entgegen. So resultiert eine deutliche Erhöhung des Blutdruckes (RR_{SYS} > RR_{DIA}), des SV; des HZV ohne wesentliche Beeinflussung des peripheren Widerstandes. Es wird Volumen aus den venösen Kapazitätsgefäßen mobilisiert.

Digitalisglykoside

hemmen die Na⁺-K⁺-ATPase, so daß eine erhöhte intrazelluläre Na⁺-Konzentration resultiert. Durch die vermehrte Na⁺-Konzentration kommt es zu einem verminderten Austausch von intrazellulärem Ca²⁺ gegen extrazelluläres Na⁺, so daß sich Ca²⁺ intrazellulär anreichert. Digitalis wirkt beim Herzgesunden

konstriktorisch auf Venen und Arterien (\Rightarrow TPR \uparrow , HF \downarrow , HZV \leftrightarrow). Digitalis führt bei Herzinsuffizienten zu einer ausgeprägten Hemmung des Sympathikotonus mit einer Reduktion der Noradrenalin-, Renin- und Aldosteronspiegel, so daß eine Vasodilatation mit Nachlastsenkung resultiert. Dieser Effekt geht der positiv inotropen Wirkung voraus. Resultat: HZV, SV, Ejektionsfraktion \uparrow , HF TPR, Füllungsdrücke des Herzens \downarrow . Die sehr geringe therapeutische Breite ist zu beachten. Indikationen in der Intensivmedizin: Tachykardes Vorhofflimmern oder -flattern, paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien. Digitaliswirkung und Nebenwirkung wird verstärkt durch eine Hypokaliämie, eine Hypomagnesiämie und eine Hyperkalzämie. Vor Kardioversionen soll Digitalis abgesetzt werden, da nach Kardioversion unter Digitalis AV-Blöcke und ventrikuläre Arrhythmien beschrieben sind. Nahezu alle Herzrhythmusstörungen können als Ursache einer Digitalisintoxikation haben. Behandlung von digitalisbedingten tachykarden Herzrhythmusstörungen mit Phenytoin.

Kalziumsalze

Eine Substitution von Kalzium kann notwendig werden, wenn der ionisierte Anteil vermindert ist, da nur dann Kalzium positiv inotrop wirkt. Bei Kalziumgabe unter normalen Spiegeln resultiert eine Blutdrucksteigerung über eine Gefäßkonstriktion. Durch Bluttransfusionen kann das ionisierte Kalzium vermindert werden (Bindung durch Citrat v.a. bei schneller Transfusion oder Leberschäden). Kalzium schwächt die β -adrenerge Wirkung von Adrenalin ab.

Phosphodiesterasehemmer

Zu den Phosphodiesterasehemmern zählen Amrinon, Milrinon und Enoximon. Ihre Wirkung ist weder glykosidisch noch sympathomimetisch, also nicht hemmbar durch β -Rezeptoren-Blocker. Unter der Phosphodiesterasehemmer-Therapie kommt es über die Hemmung des cAMP-Abbaus nicht nur zu einer positiv inotropen Wirkung, sondern es resultiert auch eine verbesserte Relaxation des Ventrikels (positiv lusitrope Wirkung). Diese bessere Relaxation zeigt sich auch an den Widerstandsgefäßen in Sinne einer Abnahme des peripheren Widerstandes. Insgesamt ergibt sich ein Anstieg des HZV, die Füllungsdrücke und der Widerstand nehmen ab, der myokardiale O_2 -Verbrauch sinkt. MAP und HF bleiben unverändert. Da das chronisch insuffiziente Herz bereits cAMP-verarmt ist, wirken die Phosphodiesterasehemmer bei akuter Herzinsuffizienz besser. Dosierung von Amrinon und Enoximon initial 0,5-1,0 mg/kg KG dann 3-10 μ g/kg KG/min. Amrinon ist ca. 15-fach stärker wirksam, kann also geringer dosiert werden. Nach Amrinon und Milrinon muß mit Thrombopenien gerechnet werden.

Vasodilatoren und Antihypertensiva

Vasodilatoren

In der Anästhesie und Intensivmedizin werden v.a. gut steuerbare und intravenös applizierbare Vasodilatoren eingesetzt. Einsatzgebiete sind die **kontrollierte Hypotension**, Therapie akuter **Hypertension**, akuter **Myokardischämien** und **Herzinsuffizienz** sowie die Prophylaxe und Therapie **vasospastischer Zustände**.

Nitroprussidnatrium

wirkt über die Freisetzung von NO, welches in der Gefäßmuskelzelle über die Aktivierung der Guanylatzyklase zu einem cGMP-Anstieg führt und den Gefäßtonus senkt. Außerdem hemmt es die endotheliale Produktion des vasokonstriktorisch wirkenden Endothelin I. Arteriolen und Venolen werden nahezu gleich dilatiert. Es resultiert eine Senkung von Vor- und Nachlast. Reflektorisch kann es zu einer Tachykardie kommen, die mit β -Blockern behandelt werden kann. Beginn mit 1 μ g/kg KG/min Dosissteigerung bis zum gewünschten Effekt (0,5-7 μ g/kg KG/min). In niedriger Dosierung (0,5-1,5 mg/kg KG/min) als Adjuvans in der Therapie der Herzinsuffizienz. Bei längerer Anwendung ist mit einer Tachyphylaxie zu rechnen. Nach Absetzen kann es zu einer Reboundtachykardie und Hypertonie kommen, die durch eine vermehrte Sekretion von Renin und Katecholaminen während der Nitroprussid-Anwendung bedingt ist. Dieser kann mit β -Blockern vorgebeugt werden.

Außer den durch die Hypotension bedingten Risiken ist mit weiteren Nebenwirkungen zu rechnen. So wird ein Coronary-Steal diskutiert. Es kommt zu einer Beeinträchtigung der Mikrozirkulation mit Abnahme des lokalen PaO_2 in Leber und Skelettmuskulatur, eine Aufhebung der pulmonal-hypoxischen Vasokonstriktion mit Shunt-Zunahme und PaO_2 -Abfall. Typisch ist die Bildung von Cyanid, das jedoch über körpereigene Schwefeldonatoren (Thiosulfat) mit Hilfe des Enzyms Rhodanase entgiftet wird. Sind diese erschöpft kann es zu einer Cyanidintoxikation kommen. Besonders gefährdet sind hypotherme Pat. wegen einer verminderten Rhodanaseaktivität. Normotherme Pat. vertragen eine Gesamtdosis bis 1 mg/kg KG in 3h. Bei höheren Dosierungen sollte eine Mischlösung mit Natriumthiosulfat verabreicht werden.

Nitroglycerin und andere Nitropräparate

sind ebenfalls exogene NO-Donatoren und hemmen die Endothelin-Produktion. Zudem wird ein inhibitorischer Effekt bei der Biokonversion zu NO auf die Interaktion von Blutplättchen und Granulozyten mit der verletzten

Gefäßwand beschrieben. Die Vasodilatation betrifft v.a. die venösen Kapazitätsgefäße, während die Arteriolen weniger auf die Vasodilatation reagieren. Durch die Vorlastsenkung kommt v.a. unter pathophysiologischen Bedingungen zur Senkung von Wandspannung, Füllungsdrücken, Ventrikelfüllung und somit zur Senkung des O_2 -Verbrauchs. Nitroglycerin wirkt vasodilatierend auf Koronararterien, auch auf solche mit Stenosen, sofern diese nicht zirkulär sind, und hat eine dilatierende Wirkung auf Kollateralgefäße. In niedriger bis mittlerer Dosierung 0,25-1,5 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$ KG sinkt der periphere Widerstand und somit der MAP leicht, der pulmonale Gefäßwiderstand nimmt ab, Herzfrequenz und HZV werden kaum beeinflusst. Bei Herzinsuffizienten kann das HZV zunehmen, solange der PCWP > 10 mmHg bleibt. Innerhalb von 24 h ist mit einer Toleranzentwicklung zu rechnen

Phentolamin

blockiert α_1 - und α_2 -Rezeptoren, besitzt aber auch direkt gefässerweiternde Wirkungen überwiegend im arteriellen Gefäßsystem. Da es v.a. die Nachlast senkt, werden die Füllungsdrücke weniger stark gesenkt wie unter Nitropruss. HZV und HF steigen, da die fehlende Hemmung der Noradrenalin-Ausschüttung über α_2 -Rezeptoren zu einer vermehrten Noradrenalin-Konzentration führt.

Urapidil

blockiert periphere α_1 -Rezeptoren und wirkt auf zentrale α_2 -Rezeptoren und Serotonin-Rezeptoren (5-HT_{1A}) agonistisch. Es folgt eine zentrale Sympathikushemmung, die eine Reflextachykardie und eine Reboundhypertonie verhindert. Die Nachlast sinkt.

Kalziumantagonisten

wirken selektiv inhibitorisch auf den transmembranösen Ca^{2+} -Einstrom und relaxieren fast ausschließlich die glatte Muskulatur der arteriellen Gefäße. Während Nifedipin keine neg. inotrope oder antiarrhythmische Wirkung hat, ist dies bei Verapamil und Diltiazem zu beobachten. Nifedipin senkt die Nachlast ohne Veränderung der Vorlast, so daß HZV und SV steigen. Bei Pat. mit KHK zeigt sich nach Nifedipingabe eine verbesserte poststenotische Koronarperfusion.

Nimodipin ist ein auf zerebrale Gefäße prädielktiv wirkender Kalziumantagonist, der zur Therapie und Prophylaxe von zerebralen Gefäßspasmen eingesetzt wird. Die kardiozirkulatorischen Effekte sind denen unter Nifedipin vergleichbar.

Labetalol

ist ein β - und α_1 -Rezeptoren-Blocker. Das Verhältnis α zu β -Rezeptoren-Blockade ist 1:7, wobei die β -blockierende Wirkung ein Drittel der von Propranolol beträgt. Es nehmen HZV, HF und periphere Widerstand ab.

ACE-Hemmer

werden als Antihypertensiva oder zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz eingesetzt. Enalapril (Xanef) ist i.v. applizierbar (0,625-1,25 mg/kg KG über 5 min als KI) und wirkt 6 h. Cave Hyperkaliämie.

NO

Inhalativ angewendet führt es zu einer selektiven Vasodilatation in der Lunge und Abnahme des pulmonalarteriellen Widerstandes, da das NO bei Übertritt in die Blutbahn von Hämoglobin inaktiviert wird. Indikationen sind pulmonale Hypertension v.a. in Kombination mit Rechtsherzversagen. Es verbessert sich das Ventilation-Perfusionsverhältnis, so daß ein Anstieg des PaO_2 resultiert. Bei Rechtsherzinsuffizienz steigt das HZV und die gemischtvenöse Sättigung. Ein bronchodilatatorischer Effekt ist beschrieben. Gefahr der Met-Hämoglobin-Bildung.

Prostacyclin

ist ein natürliches, von Endothelzellen produziertes vasodilatatorisches Prostaglandin (PGI_2), das zudem die Thrombozytenaggregation und Granulozytenadhäsion hemmt. HWZ 2-3 min. Es senkt den systemischen und pulmonalarteriellen Druck, das HZV nimmt zu.

Clonidin

stimuliert zentral und peripher α_2 -Rezeptoren. Dadurch kommt es zu einer peripheren Hemmung der Noradrenalin-Freisetzung und zentrale Dämpfung des Sympathikotonus. Initial kann es zu einem Blutdruckanstieg kommen. Wirksamkeit bei Shivering, Entzugssymptomen. Spinal und epidural appliziert verlängert es die Wirkung von Lokalanästhetika und potenziert die Wirkung von Opioiden (auch die

atemdepressive).

Herzrhythmusstörungen und ihre Therapie mit Antiarrhythmika

Intra- und postoperativ, sowie auf Intensivstation sind immer wieder Herzrhythmusstörungen zu beobachten. Zuerst gilt abzuklären, ob diese überhaupt behandlungsbedürftig sind. Wenn ja sollte möglichst eine kausale Therapie angestrebt werden. Allgemeine begleitende Maßnahmen wie Überprüfung der Elektrolyte im Serum, Gabe von Kalium bis zum hochnormalen Bereich, O₂-Gabe bei KHK bedingten Herzrhythmusstörungen sollten selbstverständlich die antiarrhythmische Therapie unterstützen. Wegen der unterschiedlichen Pathogenese und der interindividuellen verschiedenen Wirksamkeit von Antiarrhythmika müssen Herzrhythmusstörungen immer pragmatisch-empirisch therapiert werden. Die Einteilung nach Vaughan-Williams ist dabei wenig hilfreich, zur Gliederung der Antiarrhythmika soll sie dennoch verwendet werden.

Einteilung der Herzrhythmusstörungen

Herzrhythmusstörungen sind nach HF (bradykarde, normofrequente, tachykarde), Ursprungsort (supraventrikuläre, ventrikuläre), Breite des QRS-Komplexes zu unterscheiden. Diese Unterteilung erlaubt den Beginn einer Antiarrhythmika-Therapie, deren Wirksamkeit aber am klinischen Effekt überprüft werden muß.

Klasse I (Ia-Ic)

Ajmalin Ia

Indikationen sind ektope supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien, tachykarde Herzrhythmusstörungen mit breitem QRS-Komplex, Vorhofflimmern, paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien (z.B. WPW-Syndrom). Geringe neg. Inotropie, geringe proarrhythmogene Effekte, kontraindiziert bei AV-Block, gegenüber Lidocain bessere Unterbrechungsrate bei Kammertachykardien (13%-30% vs. 63%) mit signifikant besserem Anstieg des HZV. Dosis max. 50 mg / 70 kg über 3 min. HWZ 30-60 min.

Lidocain Ib

geringe Effekte auf Sinus- und AV-Knoten; ausgeprägte Hemmeffekte auf ventrikuläres Reizleitungssystem v.a. ektope Ursprungs; geringe negative Inotropie in therapeutischer Dosierung; Lidocain wird vorwiegend hepatisch metabolisiert; Indikation v.a. maligne Herzrhythmusstörungen im Rahmen eines Infarktes; Dosierung initial 1-1,5 mg/kg KG dann 10-50 µg/min/kg KG.

Phenytoin Ib

Indikation digitalisbedingte Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie, Tachykardie, AV-Block); Dosis 100-500 mg/70 kg max. 50 mg pro min.

Mexiletin Ib

Indikation wie Lidocain.

Flecainid Ic

ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, Re-entry-Tachykardien bei WPW, antiarrhythmische und antifibrillatorische Effekte bei Myokardinfarkt.

Propafenon

wirkt lidocainartig, β -blockierend und chinidinartig. AV-Überleitung und die ventrikuläre Reizleitung werden gehemmt. Indikationen: supraventrikuläre Extrasystolen und Tachykardien, WPW-Syndrom, Tachyarrhythmien. Dosis 35-70 mg / 70 kg.

Klasse II (β -Rezeptoren-Blocker)

Die Indikation für eine Therapie mit β -Rezeptoren-Blockern ist in der Kardiologie häufig gegeben. Sie wirken nicht nur über die Sympathikolyse, sondern auch über einen membranstabilisierenden (chinidinartigen) Effekt antiarrhythmisch. Indikationen sind tachykarde Herzrhythmusstörungen mit erhöhtem Sympathikotonus, Vorhofflimmern oder -flattern, sowie Extrasystolen. Nachteile sind die bronchokonstriktorische Wirkung, die Beeinflussung des Glukosestoffwechsels und der sympathischen Warnreaktionen bei Hypoglykämie von Diabetikern und die negative Inotropie.

Esmolol

ist ein gut steuerbarer kurz wirksamer β_1 -Rezeptoren-Blocker. HWZ 9 min; Dosierung initial 500-1000 µg/min/kg KG über 2 min, dann 200 µg/min/kg KG. Esmolol scheint gegenüber Verapamil bei Vorhofflimmern bzw. -flattern Vorteile zu bieten, da es häufiger zu Konversionen in den Sinusrhythmus und seltener zu Hypotonien kommt. Die kürzere Wirkdauer ist v.a. bei negative Effekten erfreulich.

Metoprolol

kardioselektiver β -Rezeptoren-Blocker ohne ISA; HWZ 3-4 h; geringe membranstabilisierende Effekte, Dosis 1-5 mg / 70 kg.

Klasse III

Zu den Klasse III-Antiarrhythmika mit verlängerter Aktionspotentialdauer und Refraktärzeit in allen Herzabschnitten und verzögerter Erregungsleitungsgeschwindigkeit zählen Amiodaron und Sotalol.

Amiodaron

besitzt zusätzlich vasodilatierende, α - und β -Rezeptoren blockierende Wirkung bei geringer neg. Inotropie. Indikationen: Vorhofflimmern u. -flattern, SV Tachykardien auch WPW, maligne therapierefraktäre ventrikuläre Rhythmusstörungen. Kontraindikation: AV-Block, Sinusknotensyndrom. Dosis: 350-450 mg / 70 kg. Nebenwirkungen sind Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion, Hornhauttrübung, Lungenfibrose, Photosensibilisierung, deshalb strenge Indikationsstellung.

Sotalol

ein β -Rezeptoren-Blocker mit Klasse III-Wirkung ohne ISA. HWZ 5-12 h. Dosis 1-10 mg.

Klasse IV

sind Kalziumantagonisten wie Verapamil und Diltiazem. Sie wirken v.a. auf Sinus- und AV-Knoten neg. dromotrop. Indikation: SV Tachykardien, Vorhofflimmern u. -flattern. Dosis 5-10 mg Verapamil. Sie wirken neg. inotrop, senken die Nachlas. Die Kombination mit β -Rezeptoren-Blockern kann zu höhergradigen AV-Blockierungen führen.

weitere Antiarrhythmika**Digitalisglykoside**

Über einen parasympathomimetischen und antiadrenerge Effekt wird die Sinusknotenfrequenz gesenkt und die AV-Überleitung verzögert, im Vorhof kann die Refraktärzeit verkürzt oder verlängert werden. Dies ermöglicht einerseits einen Übergang von Vorhofflattern in einen Sinusrhythmus andererseits eine Überführung von Vorhofflattern in Flimmern. Indikationen: Vorhofflimmern,- flattern mit schneller Überleitung und Sinustachykardie bei Herzinsuffizienz.

Adenosin

wirkt neg. dromotrop und neg. chronotrop. Indikation: paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien. Dosis: 50-150 μ g/kg KG; Wirkdauer < 60 sec.

Therapie bradykarder Herzrhythmusstörungen

erfolgt durch Parasympatholytika, β -Sympathomimetika wie Ocriprenalin bzw. durch passagere externe oder interne SM.

Parasympatholytika

steigern die Sinusfrequenz und verbessern die AV-Überleitung. Indikationen: bradykarde Herzrhythmusstörungen AV-Block, SA-Block, Bradyarrhythmie.

Atropin

Dosis 1-3 mg / 70 kg.

Itropiumbromid

wirkt länger und stärker. Dosis: 0,5-1 mg / 70 kg. Es soll die Cilientätigkeit im Bronchialsystem weniger hemmen wie Atropin.

Quellenangabe:

Dr. J. Brecht

<http://home1.t-online.de/home/dr.j.brecht/>