

**Diplomarbeit**

**Therapie der koronaren Herzkrankheit**

eingereicht von

**Ostoja Topic**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. i. R. Mag. Pharm. Dr. Phil. Eckhard Beubler**

und

**Ao.Univ.-Prof. Dr.Phil. Dr.h.c. Irmgard Lippe**

Graz, 25.10.2019

## Eidesstattliche Erklärung

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, am 25.10.2019

Ostoja Topic eh

## **DANKSAGUNG**

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinen Eltern sowie bei meinem Bruder Milan bedanken, die mich während meines Studiums begleitet und unterstützt haben.

Weiters möchte ich mich bei meiner Freundin Darija, allen meinen Familienmitgliedern und Freunden bedanken, ohne ihre Unterstützung wäre ein Abschluss dieses Studiums für mich nicht möglich gewesen.

Mein Dank geht auch an den Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler, der es mir ermöglicht hat diese Diplomarbeit zu verfassen und meine Fragen immer sehr schnell beantwortet hat.

## ZUSAMMENFASSUNG

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine Literaturrecherche, die sich in erster Linie mit verschiedenen therapeutischen Ansätzen bei koronarer Herzerkrankung befasst.

Die bei der Therapie dieser Krankheit gebräuchlichen Arzneimittel werden in dieser Arbeit gründlich erörtert. Dies gilt insbesondere für Nitrate, Betablocker und Kalziumkanalblocker, die in der Therapie der KHK unerlässlich sind, aber auch für Medikamente wie Thrombozytenaggregationshemmer und Statine, die eine wichtige Rolle bei ihrer Vorbeugung spielen. Für jede Arzneimittelgruppe sind ihre Indikationen, Wirkungsmechanismen, Nebenwirkungen, Dosierungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen angegeben.

Zusätzlich zur medikamentösen Therapie werden invasive Eingriffe wie die perkutane transluminale Angioplastie, die Stentimplantation und die chirurgische Revaskularisation kurz diskutiert.

Mit Hilfe von klinischen Studien und verschiedenen Büchern der Pharmakologie, Inneren Medizin und Pathophysiologie werden aber auch die Epidemiologie, die Risikofaktoren für die KHK, der Entwicklungsmechanismus der Krankheit und ihr klinisches Bild kurz verdeutlicht. Das häufigste Symptom dieser Krankheit, Brustschmerzen, wird gemeinsam mit möglichen Folgen beschrieben.

Da diese Krankheit weltweit die häufigste Todesursache und eine große Belastung für die Gesundheitssysteme darstellt, ist es sehr wichtig, einerseits verschiedene Präventionsprogramme zu entwickeln, um relativ gut erforschte Risikofaktoren zu beeinflussen, und andererseits einen Überblick über neue Therapiemöglichkeiten zu schaffen, um diese mit bereits bestehenden Therapien zu vergleichen.

## **ABSTRACT**

This diploma thesis is a literature review that deals primarily with various therapeutic approaches to coronary heart disease.

The medicines commonly used in the therapy of this disease are discussed thoroughly. This applies not only for nitrates, beta-blockers and calcium channel blockers, which are irreplaceable in the therapy of coronary heart disease, but also for drugs such as platelet aggregation inhibitors and statins, which play an important role in its prevention. Each group of drugs has its indications, mechanisms of action, side effects, dosages, interactions and contraindications.

In addition to drug therapy, invasive procedures such as percutaneous transluminal angioplasty, stent placement and surgical revascularization are briefly discussed here.

This thesis also aims to clarify the epidemiology, risk factors, clinical presentation and pathophysiology of coronary heart disease using various resources, including clinical studies, pharmacology, internal medicine and pathophysiology textbooks. Partially it focuses on chest pain, as the most common symptom of this disease, as well as the possible consequences of ischaemic heart disease.

Coronary heart disease represents the leading cause of death and a burden on healthcare systems worldwide. Alongside the development of new therapeutic options and improvements of the existing therapies, it is of paramount importance to develop a variety of prevention programmes to influence the risk factors of the disease.

## **GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN**

AP	Angina pectoris
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
CABG	Coronary artery bypass graft (koronararterielle Bypass-Operation)
CD4+	Cluster of differentiation 4
COX-1	Cyclooxygenase-1
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
CYP2D6	Cytochrome P450 2D6
CYP2C19	Cytochrome P450 2C19
DAPT	Dual Antiplatelet Therapy (Duale Antiplättchentherapie)
d.h.	das heißt
EKG	Elektrokardiogramm
HDL	High-density lipoprotein
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
hs-CRP	hochsensitives C-reaktives Protein
IHK	Ischämische Herzkrankheit
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
ISDN	Isosorbiddinitrat
ISMN	Isosorbidmononitrat
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-density Lipoprotein
mg	Miligramm
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Non-ST-elevation-myocardial infarction (Nicht-ST-Hebungsinfarkt)
PAA	Partiell agonistische Aktivität
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1
PDE-5	Phosphodiesterase-5

PETN	Pentaerythryltetranitrat
PCI	Percutaneous coronary intervention (Perkutane Koronarintervention)
PTCA	Percutaneous transluminal coronary angioplasty (Perkutane transluminale Coronarangioplastie)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
STEMI	ST-elevation myocardial infarction (ST-Hebungsinfarkt)
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNF-Alpha	Tumornekrosefaktor-Alpha
z.B.	zum Beispiel

## **ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abbildung 1: Strukturformel von Glyceroltrinitrat (23).....	21
Abbildung 2: Strukturformel von Molsidomin (24).....	27
Abbildung 3: Strukturformel von Propranolol (25).....	31
Abbildung 4: Strukturformel von Metoprolol (26).....	32
Abbildung 5: Strukturformel von Carvedilol (27).....	32
Abbildung 6: Strukturformel von Nifedipin (28).....	36
Abbildung 7: Strukturformel von Verapamil (29).....	36
Abbildung 8: Strukturformel von Diltiazem (30).....	37
Abbildung 9: Strukturformel von Ivabradin (31).....	41
Abbildung 10: Strukturformel von Ranolazin (32).....	43
Abbildung 11: Strukturformel von Lovastatin (33).....	46
Abbildung 12: Strukturformel von Atorvastatin (34).....	47
Abbildung 13: Strukturformel von Simvastatin (35).....	47
Abbildung 14: Strukturformel von Rosuvastatin (36).....	48
Abbildung 15: Strukturformel von Acetylsalicylsäure (37).....	51
Abbildung 16: Strukturformel von Clopidogrel (38).....	54

## **TABELLENVERZEICHNIS**

Tabelle 1: Schweregrade der Koronarstenosen (22).....	15
Tabelle 2: CCS-Klassifikation der Angina pectoris (Canadian Cardiovascular Society) (6).....	16

# INHALTSVERZEICHNIS

Eidesstattliche Erklärung .....	i
DANKSAGUNG .....	ii
ZUSAMMENFASSUNG .....	iii
ABSTRACT .....	iv
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN .....	v
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	vii
INHALTSVERZEICHNIS .....	viii
1 Einleitung .....	1
2 Epidemiologie.....	2
3 Risikofaktoren .....	3
3.1 Alter, Geschlecht und Familienanamnese.....	3
3.2 Dyslipidämie.....	4
3.3 Hypertonie.....	6
3.4 Zigarettenrauchen .....	7
3.5 Diabetes mellitus.....	7
3.6 Adipositas und Bewegungsmangel .....	8
3.7 Atherogene Diät .....	8
3.8 Nicht-traditionelle Risikofaktoren.....	9
3.8.1 Serummarker für Entzündungen und Thrombose.....	9
3.8.2 Troponin I .....	10
3.8.3 Homocystein.....	10
3.8.4 Adipokine.....	11
3.8.5 Infektionen .....	11
3.8.6 Luftverschmutzung .....	12
3.8.7 Verkalkung der Herzkranzgefäße .....	12
4 Pathophysiologie.....	13
4.1 Endotheliale Dysfunktion.....	13
4.2 Eindringen von Leukozyten, „Fatty-Streak“-Läsionen.....	13
4.3 Arteriosklerotische Plaques.....	13
4.4 Plaqueinstabilität und Plaqueruptur.....	14
5 Klinik.....	15
5.1 Asymptomatische KHK.....	15
5.2 Symptomatische KHK .....	16

5.2.1	Stabile Angina pectoris .....	17
5.2.2	Akutes Koronarsyndrom .....	17
6	Therapie .....	21
6.1	Medikamentöse Therapie .....	21
6.1.1	Nitrate .....	21
6.1.2	Molsidomin .....	27
6.1.3	$\beta$ -Blocker .....	30
6.1.4	Kalziumkanalblocker .....	36
6.1.5	ACE-Hemmer .....	40
6.1.6	Ivabradin .....	41
6.1.7	Ranolazin .....	43
6.1.8	Statine .....	46
6.1.9	Acetylsalicylsäure .....	51
6.1.10	Clopidogrel .....	54
6.1.11	Weitere Thrombozytenaggregationshemmer .....	56
6.2	Perkutane koronare Intervention .....	57
6.2.1	Indikationen .....	58
6.2.2	Wirksamkeit .....	58
6.2.3	Komplikationen .....	58
6.3	Aortokoronare Bypassoperation .....	61
6.3.1	Indikationen .....	61
6.3.2	Komplikationen .....	61
6.3.3	Kontraindikationen .....	61
7	Literaturverzeichnis .....	62

## 1 Einleitung

Koronare Herzkrankheit, Myokardischämie und Myokardinfarkt bilden einen ununterbrochenen Zusammenhang, der die Pumpleistung des Herzens beeinträchtigt, indem dem Herzmuskel Sauerstoff und Nährstoffe aus dem Blut entzogen werden. Die frühesten Läsionen dieses Kontinuums sind jene der koronaren Herzkrankheit, die die Koronararterien verschließt [1] [2].

Die mit Abstand häufigste Ursache für eine Obstruktion der Herzkranzgefäße ist die Atherosklerose. Eine koronare Herzkrankheit kann die myokardiale Blutversorgung so weit verringern, bis ein Mangel den myokardialen Stoffwechsel ausreichend beeinträchtigt, um eine Ischämie zu verursachen. Unter Ischämie versteht man einen Zustand, bei dem den Zellen vorübergehend die Blutversorgung entzogen wird. Sie bleiben am Leben, können aber nicht normal funktionieren. Eine anhaltende Ischämie oder ein vollständiger Verschluss einer Koronararterie verursacht ein akutes Koronarsyndrom. Eine irreversible Myokardschädigung ist häufig ein tödliches Ereignis und wird auch als Herzinfarkt bezeichnet [1].

Genetische Faktoren, eine fett- und energiereiche Ernährung, Rauchen und ein sesshafter Lebensstil sind mit der Entwicklung einer ischämischen Herzerkrankung verbunden. Die Inzidenz von Adipositas, Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes mellitus nimmt zu und sie sind starke Risikofaktoren für ischämische Herzkrankheit.

Diese Tendenzen treten im allgemeinen Kontext des Bevölkerungswachstums und infolge des Anstiegs des Durchschnittsalters der Weltbevölkerung auf.

Die alterskorrigierten Sterblichkeitsraten für die koronare Herzkrankheit sind in den Vereinigten Staaten in den letzten vier Jahrzehnten um zwei Drittel gesunken. Dies spiegelt die Identifizierung und Reduzierung von Risikofaktoren sowie verbesserte Behandlungsmöglichkeiten für koronare Herzerkrankungen, Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz wider.

Dennoch bleiben Herz-Kreislauf-Erkrankungen die häufigsten Todesursachen, verantwortlich für 35% aller Todesfälle, fast 1 Million Todesfälle jedes Jahr [1][2].

## 2 Epidemiologie

Die koronare Herzkrankheit ist eine der bedeutendsten Volkskrankheiten, da sie mehr Todesfälle, Arbeitsunfähigkeit und höhere wirtschaftliche Kosten als jede andere Krankheit in den Industrieländern hervorruft. Männer erkranken zweimal häufiger an KHK als Frauen. Mit steigendem Alter nimmt auch die Neuerkrankungsrate zu. In den Vereinigten Staaten ist ischämische Herzkrankheit die häufigste, schwerwiegende, chronische und lebensbedrohliche Erkrankung, an der 13 Millionen leiden, darunter 7 Millionen an einem Myokardinfarkt [2] [3] [4].

Nach Schätzungen der AHA leiden ungefähr 7% der Bevölkerung über 20 Jahre an einer koronaren Herzkrankheit. Dies führt zu ungefähr 610000 neuen und 325000 wiederkehrenden Herzinfarkten pro Jahr, die 1 von 6 Todesfällen verursachen. Mehr als die Hälfte der myokardialen Todesfälle ereignen sich, bevor die betroffene Person das Krankenhaus erreicht. Bei älteren Menschen (über 75 Jahre) ist die Mortalität im Vergleich zu jüngeren Patienten etwa viermal höher. Jedes Jahr werden ungefähr 1,1 Millionen Patienten mit instabiler Angina pectoris und NSTEMI in den Krankenhäusern in den Vereinigten Staaten aufgenommen, im Vergleich zu 300.000 Patienten mit akutem STEMI. Frauen machen mehr als ein Drittel der Patienten mit instabiler Angina pectoris und NSTEMI, aber weniger als ein Viertel der Patienten mit STEMI aus [1] [2].

In Deutschland sind ca. 20 % aller Todesfälle auf eine KHK zurückzuführen [3]. Laut Berichten der Diagnosen- und Leistungsdokumentation der österreichischen Krankenanstalten (DLD) sowie der österreichischen Todesursachenstatistik (TUS) haben 2011 in Österreich ca. 17000 Patienten an einer Angina Pectoris gelitten und 20000 Menschen hatten einen Herzinfarkt. Insgesamt wurde zwischen 2007 und 2011 ein Rückgang neuer Fälle von Angina pectoris beobachtet [5].

Mit den heute verfügbaren Behandlungsoptionen hat eine Person mit stabiler chronischer KHK eine 5-Jahres-Sterblichkeitsrate von etwa 8 %. Menschen aus einfachen sozioökonomischen Verhältnissen erleiden häufiger einen Herzinfarkt und Herztod [2] [3] [4].

### **3 Risikofaktoren**

Die Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit sind die gleichen wie für die Atherosklerose und können einerseits in Hauptrisikofaktoren und nichttraditionelle und andererseits in modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren unterteilt werden. Hauptrisikofaktoren, die man nicht ändern kann, umfassen fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht oder Frauen nach den Wechseljahren und eine auffällige Familienanamnese.

Das Altern und die Menopause sind mit einer erhöhten Exposition gegenüber Risikofaktoren und einer schlechten Heilung des Endothels verbunden. Genetische Prädisposition und gemeinsame Umwelteinflüsse können zu koronarer Herzerkrankung beitragen. Sogar viele Genpolymorphismen wurden mit dieser Krankheit und ihren Risikofaktoren in Verbindung gebracht. Die Blutgruppe wurde auch mit dem kardiovaskulären Risiko in Verbindung gebracht, wobei die Blutgruppe 0 mit dem niedrigsten Risiko und die Blutgruppe AB mit dem höchsten Risiko verbunden war.

Zu den modifizierbaren Hauptrisikofaktoren zählen Dyslipidämie, Bluthochdruck, Zigarettenrauchen, Diabetes und Insulinresistenz, Fettleibigkeit, Bewegungsmangel und atherogene Ernährung. Erhalten Menschen eine angemessene vorbeugende Behandlung, kann eine Änderung dieser Faktoren das Risiko für diese Krankheit erheblich verringern. Von großer Bedeutung ist die Feststellung, dass die Exposition gegenüber Luftverschmutzung durch Feinstaub mit einem Anstieg des Herzinfarkttrisikos verbunden ist und die Luftverschmutzung das immer schlimmer werdende globale Problem darstellt [1].

#### **3.1 Alter, Geschlecht und Familienanamnese**

Bei Männern steigt das Risiko für die koronare Herzkrankheit bereits nach dem 45. Lebensjahr und bei Frauen nach dem 55. Lebensjahr. Männer, deren Familienmitglieder 1. Grades vor dem Alter von 55 Lebensjahren bzw. Frauen, deren Familienmitglieder 1. Grades vor dem Alter von 65 Lebensjahren an einer koronaren Herzerkrankung oder einem Myokardinfarkt gelitten haben, haben ebenfalls ein stark gesteigertes Risiko für diese Erkrankung [6].

Beobachtungsstudien über Jahrzehnte haben gezeigt, dass Männer im Vergleich zu Frauen vor der Menopause ein übermäßiges Koronarrisiko haben. Nach den Wechseljahren steigt jedoch das Koronarrisiko bei Frauen. Obwohl in den Beobachtungs- und experimentellen Studien postuliert wurde, dass die Östrogentherapie das Koronarrisiko reduziert, konnte man keinen Nutzen von Östrogen mit oder ohne Gestagen in randomisierten klinischen Studien nachweisen. Entzündungen, Fettleibigkeit, Typ-2-Diabetes mellitus und metabolisches Syndrom scheinen eine wichtigere Rolle bei der Entwicklung der koronaren Arteriosklerose bei Frauen als bei Männern zu spielen. Koronare Herzkrankheit ist häufiger assoziiert mit Funktionsstörungen der koronaren Mikrozirkulation bei Frauen als bei Männern. Das Belastungs-EKG weist eine geringere Genauigkeit in der Diagnostik von epikardialen Obstruktionen bei Frauen als bei Männern auf [2].

### **3.2 Dyslipidämie**

Dyslipidämie bezieht sich auf abnormale Konzentrationen von Serumlipoproteinen. Diese Anomalien sind das Ergebnis einer Kombination von genetischen und diätetischen Faktoren. Primäre oder familiäre Dyslipoproteinämien entstehen infolge von genetischen Defekten, die zu Störungen der Enzyme im Fettstoffwechsel und zu abnormalen zellulären Lipidrezeptoren führen. Zu den sekundären Ursachen der Dyslipidämie zählen verschiedene häufige systemische Erkrankungen wie Diabetes, Schilddrüsenunterfunktion, Pankreatitis sowie die Einnahme bestimmter Medikamente wie bestimmter Diuretika, Betablocker, Glucocorticoide und Interferone. Eine LDL-Cholesterin-Serumkonzentration über 160mg/dL gilt als zu hoch und ist ein starker Indikator für das Koronarrisiko. LDL ist für die Abgabe des Cholesterins an das Gewebe verantwortlich. LDL-Serumspiegel werden normalerweise durch Leberrezeptoren kontrolliert, die LDL binden und die Lebersynthese dieses Lipoproteins begrenzen. Eine hohe Zufuhr von Cholesterin und Fetten über die Nahrung, oft in Kombination mit einer genetischen Veranlagung zu Ansammlungen von LDL im Serum, wie einer Funktionsstörung des hepatischen LDL-Rezeptors, führt zu hohen LDL-Spiegeln in der Blutbahn [1] [6].

LDL-Oxidation, Migration in die Gefäßwand und Phagozytose durch Makrophagen sind Schlüsselschritte in der Pathogenese der Atherosklerose. LDL spielt auch eine Rolle bei Endothelverletzungen, Entzündungen und Immunantworten, die als wichtig für die Atherogenese identifiziert wurden. Die Messung von LDL-Subfraktionen ermöglicht eine bessere Vorhersage des Koronarrisikos. Messungen von LDL-C ermöglichen den Nachweis von kleinen, dichten LDL-Partikeln, die sehr atherogen sind und Apolipoprotein-B, einem Strukturprotein, das sowohl in LDL als auch in VLDL enthalten ist. Sein Spiegel ist ein sehr starker Prädiktor für zukünftige Koronarereignisse.

HDL-Cholesterinwerte unter 40mg/dL bei Männern und unter 50mg/dL bei Frauen gelten als zu niedrig und sind auch ein starker Indikator für das KHK-Risiko. HDL ist für den reversen Cholesterintransport verantwortlich, der überschüssiges Cholesterin aus dem Gewebe in die Leber zurückführt, wo es sich an Leberrezeptoren (einschließlich des LDL-Rezeptors) bindet und als Galle verarbeitet und ausgeschieden oder in cholesterinhaltige Steroide umgewandelt wird. Jüngste Erkenntnisse zeigen, dass HDL über mehrere Wege überschüssiges Cholesterin aus der Arterienwand entfernen kann. HDL ist auch an der Endothelreparatur beteiligt und verringert die Thrombosis. Trotz der Fülle von Hinweisen, dass HDL eine wichtige Rolle bei der Vorbeugung von atherosklerotischen Herzkrankheiten spielt, haben zahlreiche Studien ergeben, dass eine Erhöhung des HDL-Spiegels insgesamt nicht ausreicht, um Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorzubeugen. Eine Studie an Patienten mit einem seltenen genetischen Merkmal, das den HDL-Spiegel dramatisch erhöht, zeigte kein verringertes kardiovaskuläres Risiko in dieser Population [1] [6].

Darüber hinaus sind Niacin und Fibrate Arzneimittel, die eine geringfügige Erhöhung des HDL verursachen können, jedoch nicht mit einer Verbesserung des kardiovaskulären Risikos bei Menschen ohne diagnostizierte Koronarerkrankung korrelieren. Heutzutage werden Bewegung, Gewichtsverlust und Fischölkonsum empfohlen, um den HDL-Spiegel zu erhöhen. Andere Lipoproteine, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden sind, umfassen erhöhtes VLDL im Serum (Triglyceride) und erhöhtes Lipoprotein (a) [1].

Triglyceride sind mit einem erhöhten Risiko für Erkrankungen der Herzkranzgefäße assoziiert, insbesondere in Kombination mit anderen Risikofaktoren wie Diabetes. Aus diesem Grund wird die Messung von nicht-HDL Cholesterin häufig verwendet, um das kardiovaskuläre Risiko zu bestimmen und nicht nur die HDL- oder LDL-Werte allein. Lipoprotein (a) ist ein genetisch festgelegter molekularer Komplex zwischen LDL und einem Serumglykoprotein namens Apoprotein. Es ist auch ein wichtiger Risikofaktor für koronare Arteriosklerose, insbesondere bei Frauen [1].

Soziale und individuelle Veränderungen, die mit der Urbanisierung einhergehen, spielen eindeutig eine Rolle, weil Plasma-Cholesterinspiegel tendenziell höher unter Stadtbewohnern als unter Landbewohnern sind. Diese Verschiebung ist weitgehend getrieben durch einen stärkeren Konsum von Nahrungsfetten, die hauptsächlich aus Tierprodukten kommen, verarbeiteten Pflanzenölen und verringerte körperliche Aktivität. In den Industriestaaten sinkt der durchschnittliche Cholesterinspiegel in der Bevölkerung, während in den Entwicklungsländern große Unterschiede zu beobachten sind [2].

### **3.3 Hypertonie**

Bei Blutdruckwerten über 140/90mmHg liegt eine Hypertonie vor. Bluthochdruck ist verantwortlich für ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Er trägt zur Endothelschädigung bei, einem wichtigen Schritt in der Atherogenese und verursacht eine Myokardhypertrophie, die den Bedarf des Myokards für den Koronarfluss erhöht. Die bei Bluthochdruck häufig vorkommende Überaktivität von Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und sympathischem Nervensystem trägt ebenfalls zur Entstehung einer Erkrankung der Herzkranzgefäße bei. Medikamente, die die Wirkungen von Sympathikus und RAAS zur Behandlung von Bluthochdruck blockieren, haben viele positive Wirkungen auf das Gefäßsystem. Weltweit sind ca. 49% der Fälle der koronaren Herzkrankheit auf suboptimale systolische Blutdruckwerte (> 115 mmHg) zurückzuführen, die vermutlich mehr als 7 Millionen Todesfälle jährlich ausmachen [1] [6].

### **3.4 Zigarettenrauchen**

Sowohl aktives als auch passives Rauchen erhöhen das Risiko für Erkrankungen der Herzkranzgefäße. Der Mechanismus, durch den das Rauchen die Arteriosklerose erhöht, ist ungewiss. Nikotin stimuliert die Freisetzung von Katecholaminen, was die Herzfrequenz erhöht und eine periphere Gefäßverengung verursacht. Infolgedessen steigt der Blutdruck ebenso wie die Herzbelastung und der Sauerstoffbedarf. Das Rauchen von Zigaretten ist mit einer Zunahme des LDL und einer Abnahme des HDL verbunden und trägt zur Gefäßinflammation und Thrombose bei. Das Risiko steigt mit starkem Rauchen und sinkt, wenn das Rauchen aufhört [1].

Eine Studie, die in BMJ publiziert wurde, bestätigte Beweise aus früheren Studien dahingehend, dass Rauchen ein starker unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse ist, der die kardiovaskuläre Mortalität um mehr als fünf Jahre erhöht und zeigt, dass die Raucherentwöhnung auch bei Menschen über 60 Jahren bei der Verringerung des übermäßigen Risikos immer noch von Vorteil ist [7].

### **3.5 Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus und Insulinresistenz sind äußerst wichtige Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung. Schon ein HbA1c  $\geq 6,5\%$  kann als kardiovaskulärer Risikofaktor für vorzeitige Arteriosklerose berücksichtigt werden. Insulinresistenz, Hyperinsulinismus und Hyperglykämie haben mehrere Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System. Diese Effekte können endotheliale Schäden, eine Verdickung der Gefäßwand, eine erhöhte Entzündung und Leukozytenadhäsion, eine erhöhte Thrombose, eine Glykierung von Gefäßproteinen und eine verringerte Produktion von endothelialen Vasodilatoren wie Stickstoffmonoxid umfassen. Diabetes ist auch mit Dyslipidämie aufgrund der daraus resultierenden Veränderung der Leberlipoproteinsynthese verbunden und erhöht die Triglyceride. Ein aggressiver Umgang mit diesem Risikofaktor kann das KHK-Risiko bei Patienten mit Diabetes erheblich verbessern [1] [6].

### **3.6 Adipositas und Bewegungsmangel**

Patienten mit einem BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> sind übergewichtig, während Patienten mit einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> als adipös gelten [2].

Schätzungen zufolge sind in den Vereinigten Staaten fast zwei Drittel der erwachsenen Bevölkerung übergewichtig oder fettleibig, was zu einem deutlich erhöhten Risiko für koronare Herzkrankheit führt. Im selben Land leiden 47 Millionen Einwohner an einer Kombination aus Fettleibigkeit, Dyslipidämie und Bluthochdruck, die als metabolisches Syndrom bezeichnet wird und mit einem noch höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden ist. Fettleibigkeit wird durch Genetik, Ernährung und unzureichende körperliche Betätigung verursacht. Abdominelle Adipositas ist am stärksten mit einem erhöhten Risiko für koronare Herzerkrankungen verbunden und steht im Zusammenhang mit Insulinresistenz, vermindertem HDL, erhöhtem Blutdruck und Entzündungen.

Bei einem Taillenumfang von über 94cm bei Männern und über 80cm bei Frauen steigt das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Fettleibigkeit ist auch mit Veränderungen der Adipokine verbunden, die das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen. Bewegungsmangel erhöht nicht nur das Risiko von Fettleibigkeit, sondern wirkt sich auch unabhängig auf die Erhöhung des kardiovaskulären Risikos aus. Körperliche Aktivität und Gewichtsverlust reduzieren die Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit erheblich. Es gibt Hinweise darauf, dass bariatrische Eingriffe wie der Magenbypass die Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Bluthochdruck, Dyslipidämie und Diabetes nachhaltig verbessern können [1] [6].

### **3.7 Atherogene Diät**

Die Gesamtkalorienaufnahme pro Kopf steigt mit der Entwicklung der Länder. In Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen ist ein Schlüsselement der Ernährungsumstellung ein Anstieg der Zufuhr von gesättigten tierischen Fetten, die trans-Fettsäuren enthalten, zusammen mit einer Abnahme der Aufnahme von pflanzlichen Lebensmitteln und einer Zunahme von einfachen Kohlenhydraten. Positive Auswirkungen auf die Atherosklerose hat die mediterrane Diät. Die Aufnahme von Fettkalorien scheint in den Industrieländern zu sinken [2] [6].

## **3.8 Nicht-traditionelle Risikofaktoren**

Nicht-traditionelle oder neuartige Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit umfassen erhöhte Serummarker für Entzündung und Thrombose, Troponin I, Hyperhomocysteinämie, Adipokine, Infektion, Luftverschmutzung und Koronararterienverkalkung und Karotiswanddicke. Das Ausmaß des Risikos, das diese relativ neu identifizierten Faktoren mit sich bringen, wird noch untersucht, obwohl die überwiegenden Datenmengen darauf hindeuten, dass die traditionellen Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen weiterhin prädiktiver sind und weiterhin im Mittelpunkt der Bemühungen zur Reduzierung der Risikofaktoren stehen sollten [1].

### **3.8.1 Serummarker für Entzündungen und Thrombose**

Von den zahlreichen Entzündungsmarkern, die mit einem erhöhten KHK-Risiko in Verbindung gebracht wurden wie hs-CRP, Fibrinogen, Protein C, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor, wurde der Zusammenhang zwischen den CRP-Serumspiegeln und KHK eingehend untersucht. Hochsensitives CRP ist ein Akutphasenprotein, das hauptsächlich in der Leber synthetisiert wird und ist ein indirektes Maß für eine mit atherosklerotischen Plaques verbundene Entzündung. Erhöhte Spiegel an hs-CRP sind mit zahlreichen anderen Risikofaktoren für KHK verbunden, einschließlich Rauchen, Fettleibigkeit und Diabetes. Es wurde festgestellt, dass dies ein unabhängiger Risikofaktor für Koronarerkrankungen ist. Die CRP-Werte steigen mit dem Body-Mass-Index oder viszeralem Fettdepot, während der Gewichtsverlust die CRP-Werte reduziert.

Als unspezifischer Serummarker für Entzündungen wird jedoch weiterhin über seinen Nutzen beim Screening für Herz-Kreislauf-Erkrankungen diskutiert.

Eine kürzlich durchgeführte Studie hat gezeigt, dass die Hs-CRP-Spiegel verwendet werden können, um Personen besser in kardiovaskuläre Risikokategorien einzuteilen, die bei der Entscheidungsfindung über pharmakologische Interventionen für Personen mit anderen Risikofaktoren für Koronarerkrankungen hilfreich sind. Andere mit KHK assoziierte Entzündungsmarker sind die Blutsenkungsgeschwindigkeit, die von Willebrand-Faktor-Konzentration, Harnsäure, IL-6, IL-8, TNF-Alpha und Fibrinogen [1] [2].

Die Stabilität eines arteriellen Thrombus hängt vom Gleichgewicht zwischen fibrinolytischen Faktoren wie Plasmin und Inhibitoren der Fibrinolyse wie Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 ab. Menschen mit Diabetes mellitus oder dem metabolischen Syndrom haben erhöhte PAI-1-Spiegel im Plasma und dies trägt wahrscheinlich zum erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse bei [2].

### **3.8.2 Troponin I**

Es handelt sich um ein Serumprotein, dessen Messung als sensitiver und spezifischer diagnostischer Test zur Identifizierung von Myokardverletzungen bei akuten Koronarsyndromen verwendet wird. Hochempfindliche Untersuchungen von Troponin I werden bei Personen ohne KHK-Vorgeschichte verwendet, um das Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse, die Mortalität und die Herzinsuffizienz abzuschätzen [1].

### **3.8.3 Homocystein**

Eine Hyperhomocysteinämie tritt aufgrund eines genetischen Mangels an dem Enzym auf, das Homocystein abbaut oder aufgrund eines Nährstoffmangels an Folsäure, Cobalamin (Vitamin B12) oder Pyridoxin (Vitamin B6). Obwohl Hyperhomocysteinämie nicht als Hauptrisikofaktor für KHK identifiziert wurde, ist es mit einer erhöhten LDL-Oxidation, verringerten endogenen Vasodilatoren, einer erhöhten Proliferation der glatten Muskulatur und einer erhöhten Tendenz zur Thrombose verbunden. Ein erhöhter Homocysteinspiegel kann mit anderen Risikofaktoren wie Dyslipidämie und Bluthochdruck in bestimmten Populationen interagieren und das Koronarrisiko weiter erhöhen. Eine routinemäßige Messung von Homocystein im Serum wird derzeit nicht empfohlen und die Vorbeugung und Behandlung konzentrieren sich auf die Erhöhung der Aufnahme von Folsäure und B-Vitaminen über die Nahrung [1].

### **3.8.4 Adipokine**

Adipokine sind eine Gruppe von Hormonen, die aus Fettzellen freigesetzt werden. Zwei der am häufigsten untersuchten Adipokine sind Adiponectin und Leptin. Leptin ist hauptsächlich an Fettleibigkeit, Bluthochdruck und Diabetes beteiligt, wird jedoch auch als Faktor für Autoimmunreaktionen untersucht, die Blutgefäße betreffen. Eine Verringerung des Adiponektins bei adipösen Personen wurde mit einem signifikanten Anstieg des kardiovaskulären Risikos in Verbindung gebracht. Zu seinen antiatherogenen Wirkungen gehören eine entzündungshemmende, insulinsensibilisierende Verstärkung der Bildung von NO, eine Abschwächung der Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies in Endothelzellen und eine verringerte Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen. Ein neuerdings beschriebenes Adipokin ist Resistin, das mit Entzündungen, endothelialen Dysfunktionen, Thrombosen und Funktionsstörungen der glatten Muskelzellen in Verbindung gebracht wurde. Neue Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Adipokinveränderungen in perivaskulären Fettzellen eine wichtige Rolle bei Stoffwechsel- und Gefäßstörungen spielen können. Gewichtsverlust und Bewegung verbessern die Adipokinwerte und stehen im Zusammenhang mit einem verbesserten kardiovaskulären Risiko [1].

### **3.8.5 Infektionen**

Infektionen mit verschiedenen Mikroorganismen, einschließlich Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori und Cytomegalievirus, wurden mit einem erhöhten Risiko für KHK in Verbindung gebracht, obwohl Ursache und Wirkung nicht nachgewiesen wurden. Parodontitis wurde auch mit einem erhöhten Risiko für KHK in Verbindung gebracht. Epidemiologische Studien haben eine moderate, aber signifikante Assoziation zwischen chronischer parodontaler Entzündung und Atherogenese gezeigt, obwohl eine kausale Rolle unbewiesen bleibt [2] [8].

Eine Hypothese lautet, dass eine systemische Infektion zu einer erhöhten Entzündung der Gefäße führt und daher zu Gefäßerkrankungen beiträgt.

Leider hat der Einsatz von Antibiotika zur Vorbeugung und Behandlung von KHK nicht zu durchweg positiven Ergebnissen geführt [1].

Patienten mit HIV-Infektion haben höhere Triglyceridwerte, niedrigere HDL-Spiegel und eine höhere Prävalenz des Rauchens als Kohorten von Personen ohne HIV-Infektion [1].

Da die Rate an Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, niedriger ist als bei Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben, wurde ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der HIV-Replikation und dem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen festgestellt. In einer Studie wurde eine CD4+ T-Zellzahl von  $<500/\mu\text{l}$  als ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen identifiziert. Während die genaue Pathogenese dieses Zusammenhanges unklar bleibt, dürfte es sich um die Immunaktivierung und erhöhte Neigung zur Blutgerinnung als Folge der HIV-Replikation handeln [1].

### **3.8.6 Luftverschmutzung**

Die Exposition gegenüber Luftverschmutzung, insbesondere die Exposition gegenüber Fahrbahnen, korreliert stark mit dem Koronarrisiko. Es wird postuliert, dass Toxine in der Verschmutzung zur Aktivierung von Makrophagen, Oxidation von LDL, Thrombose und Entzündung von Gefäßwänden beitragen [1].

### **3.8.7 Verkalkung der Herzkranzgefäße**

Das mit Veränderungen der Gefäßwände verbundene Koronarrisiko kann mit verschiedenen Arten von bildgebenden Methoden beurteilt werden. Computertomographie zur Beurteilung der Verkalkung der Koronararterien und Ultraschall zur Diagnostik der Carotis-Intima-Media-Dicke sind zwei wichtige bildgebende Verfahren, die häufig zur Bestimmung des Risikos für koronare Herzerkrankungen eingesetzt werden [1].

## **4 Pathophysiologie**

### **4.1 Endotheliale Dysfunktion**

Cholesterin und gesättigte Fettsäuren sind für die Auslösung der Atherogenese von besonderer Bedeutung. Es konnte in Tierversuchen gezeigt werden, dass sich Lipoproteine nach einer fettreichen Ernährung relativ schnell an der Gefäßwand festsetzen. Dies führt zu oxidativen Veränderungen der Lipoproteine und einer lokalen Entzündungsreaktion. Insgesamt verursachen Cholesterin und andere Risikofaktoren eine Dysfunktion des Endothels [4].

### **4.2 Eindringen von Leukozyten, „Fatty-Streak“-Läsionen**

Die Intaktheit des Endothels geht verloren und die Leukozyten können an der Gefäßwand anhaften. Das frühe Stadium der Atherogenese ist auch an dem anschließenden Eindringen von Leukozyten in die Gefäßwand erkennbar. Darauf folgt die Phagozytose von Lipiden durch Monozyten, die sich dann in Schaumzellen oder Makrophagen umwandeln. Dies führt zur Entwicklung von „Fatty-Streak“-Läsionen. Danach kommt es zur Sekretion von entzündungsfördernden Botenstoffen, die sowohl die Makrophagen als auch die T-Zellen anziehen und das Eindringen von glatten Gefäßmuskelzellen induzieren [4].

### **4.3 Arteriosklerotische Plaques**

Außerdem werden Radikale freigesetzt und eingedrungene Zellen gehen zugrunde, wodurch sich dieser Prozess fortsetzt und zur Bildung von arteriosklerotischen Plaques führt. Die Plaquebildung wird ferner durch ein Ungleichgewicht der extrazellulären Matrix, die Bildung von neuen Gefäßen im Plaquebereich und die Plaquerkalkung beeinflusst. Im Anfangsstadium der Atherosklerose sind keine klinischen Anzeichen zu beobachten. In späteren Stadien liegt eine eingeschränkte Versorgung des Herzmuskels mit Sauerstoff vor, was zu einer Ischämie des Herzmuskels führen kann. Myokardischämie kann bei Patienten mit Diabetes oder im höheren Lebensalter ohne Symptome auftreten [4].

#### **4.4 Plaqueinstabilität und Plaqueruptur**

Eine oberflächliche Erosion des Endothels oder eine Plaqueruptur führen normalerweise zur Bildung eines Thrombus, der zu einer instabilen Angina pectoris oder einem relativ schwer abbaubaren Thrombus führt, der einen akuten Herzinfarkt verursacht. Die Ruptur der fibrösen Hülle ermöglicht den Kontakt zwischen den Gerinnungsfaktoren im Blut und hoch thrombogener Gewebefaktoren. Falls der entstehende Thrombus keinen Gefäßverschluss verursacht, ist es durchaus möglich, dass sich die Plaquespaltung symptomlos oder nur mit episodischen ischämischen Symptomen manifestiert. Okklusive Thromben verursachen oft einen akuten Myokardinfarkt, insbesondere bei Fehlen eines gut entwickelten Kollateralkreislaufs, der das betroffene Gebiet mit Blut versorgt. Wiederkehrende Episoden von Plaquerupturen und Heilung stellen wahrscheinlich einen Mechanismus des Übergangs von fatty-streak-Läsionen zu einer komplexeren fibrösen Läsion dar. An Stellen mit Plaque-Ruptur herrschen Makrophagen und T-Lymphozyten vor und es sind relativ wenige glatte Muskelzellen enthalten. Die Zellen, die sich an Stellen mit Plaqueruptur konzentrieren, weisen Anzeichen der entzündlichen Aktivierung auf. Darüber hinaus weisen Patienten mit aktiver Atherosklerose und akutem Koronarsyndrom Anzeichen einer disseminierten Entzündung auf. Entzündungsmediatoren regulieren Prozesse, die die Integrität der Hülle bestimmen und damit ihre Bruchneigung. Plaques mit einer dichten extrazellulären Matrix und einer relativ dicken Hülle ohne Lipidkerne, die reich an Gewebefaktoren sind, scheinen im Allgemeinen reißfest zu sein und verursachen wahrscheinlich keine Thrombosen [2].

Grad	Reduktion des Koronardurchmessers (%)	Charakteristika
I	25-49	Keine signifikante Stenose
II	50-74	Signifikante Stenose: regionale Perfusionsstörungen in Abhängigkeit von Kollateralgefäßen
III	75-99	Kritische Stenose: Erschöpfung der Koronarreserve
IV	100	Totalverschluss

**Tabelle 1: Schweregrade der Koronarstenosen (22)**

## **5 Klinik**

### **5.1 Asymptomatische KHK**

Bei Patienten mit asymptomatischer ischämischer Herzkrankheit tritt eine sogenannte stumme Ischämie auf [6].

Obwohl die Prävalenz sinkt, zeigen durchgeführte Studien nach dem Tod von militärischen Opfern und Unfallopfern in westlichen Ländern, dass die koronare Arteriosklerose bereits vor dem 20. Lebensjahr auftreten kann und sie ist sogar vorhanden bei Erwachsenen, die während des Lebens asymptomatisch waren. Mit Hilfe von Belastungstests kann bei asymptomatischen Personen eine stumme Myokardischämie entdeckt werden, d. h. belastungsinduzierte EKG-Veränderungen, die von einer Angina pectoris nicht begleitet sind. Solche Personen können auch in Koronarangiographiestudien Koronararterienplaques und zuvor nicht erkannte Obstruktionen aufweisen. Die Obduktionen von Patienten mit solchen Obstruktionen ohne klinische Manifestationen einer Myokardischämie zeigen oft makroskopische Narben infolge von Myokardinfarkt in Gebieten, die von erkrankten Koronararterien versorgt wurden, mit oder ohne Kollateralkreislauf.

Den Populationsstudien zufolge werden weniger als 25% der Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt überleben, nicht medizinisch betreut, und diese Patienten haben dieselbe negative Prognose wie diejenigen, die sich mit dem klassischen Krankheitsbild eines akuten Herzinfarktes vorstellen.

Plötzlicher Tod kann auch eine häufige Folge von IHK darstellen. Patienten mit ischämischer Herzkrankheit können sich auch mit einer Herzvergrößerung und einer Herzinsuffizienz infolge einer ischämischen Schädigung des linksventrikulären Myokards vorstellen, die keine Symptome vor der Entwicklung des Herzversagens verursacht hat. Dieser Zustand wird als ischämische Kardiomyopathie bezeichnet [2].

## 5.2 Symptomatische KHK

Im Gegensatz zur asymptomatischen Phase der ischämischen Herzkrankheit ist die symptomatische Phase gekennzeichnet durch Brustbeschwerden, die meistens auf körperliche Aktivität oder Emotionen zurückzuführen sind. In der symptomatischen Phase kann der Patient einen stabilen oder progressiven Verlauf zeigen, zum asymptomatischen Stadium zurückkehren oder plötzlich sterben.

Patienten mit symptomatischer ischämischer Herzerkrankung können in 2 große Gruppen eingeteilt werden:

- 1) Patienten mit KHK, die sich meistens mit stabiler Angina pectoris präsentieren
- 2) Patienten mit akuten Koronarsyndromen [2] [6].

Klasse	Klinische Symptomatik
I	Angina pectoris nur bei schwerer körperlicher Anstrengung, keine AP bei normaler körperlicher Belastung
II	Geringe Einschränkung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
III	Erhebliche Einschränkung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
IV	Angina pectoris bei sehr geringer körperlicher Anstrengung oder in Ruhe

**Tabelle 2: CCS-Klassifikation der Angina pectoris (Canadian Cardiovascular Society) (6)**

### **5.2.1 Stabile Angina pectoris**

Falls die Beschwerden nach dem Ende der körperlichen Aktivität oder der emotionalen Belastung nachlassen, handelt es sich um die sog. stabile Angina pectoris. Sie ist auf eine vorübergehende myokardiale Ischämie zurückzuführen.

Männer machen etwa 70% aller Patienten mit Angina pectoris und einen noch größeren Anteil der unter Fünfzigjährigen aus. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass sich Angina pectoris bei Frauen häufig atypisch manifestiert.

Ein typischer Patient mit Angina pectoris ist ein Mann über 50 Jahre oder eine Frau über 60 Jahre, die von Episoden der Brustbeschwerden klagt, die in der Regel als Schwere, Druck oder Klemmgefühl beschrieben werden. Wenn der Patient aufgefordert wird, die Empfindung zu lokalisieren, legt er oder sie normalerweise eine Hand auf das Brustbein und ballt sie manchmal zur Faust, um auf eine drückende Beschwerde hinzuweisen, die als Levine Zeichen bezeichnet wird.

Dieses Engegefühl in der Brust hält normalerweise 2 bis 5 Minuten an und kann in die Schultergegend und in beide Arme ausstrahlen, insbesondere in die Ulnarflächen des Unterarms und der Hand. Es kann auch in den Interskapularbereich, in den Hals, den Kiefer, die Zähne und das Epigastrium ausstrahlen. Angina pectoris ist selten unter dem Nabel oder über dem Unterkiefer lokalisiert [2] [6] [9] [10].

### **5.2.2 Akutes Koronarsyndrom**

Zum akuten Koronarsyndrom gehören akuter Myokardinfarkt mit ST-Hebung im Elektrokardiogramm und akute Koronarsyndrome ohne ST-Hebung.

Letztere umfassen Patienten mit NSTEMI, die laut Definition Anzeichen einer Nekrose des Myokardgewebes aufweisen und solche mit instabiler Angina pectoris, bei denen keine Nekrose der Myozyten nachgewiesen werden kann [2].

#### **5.2.2.1 Instabile Angina pectoris**

Jeder erste Angina-pectoris-Anfall gilt als primär instabile Angina pectoris, wobei sich sekundär instabile Angina pectoris durch eine steigende Anzahl von Anfällen, verstärkte Intensität der Symptome und eine Verkürzung der anfallsfreien Zeitspanne bei vorbestehender stabiler Angina pectoris manifestiert.

So kann es an einem Tag während körperlicher Aktivität zu Angina-pectoris-Anfällen kommen, am nächsten Tag können sie bereits in Ruhe entstehen [6] [11].

### **5.2.2.2 Sonderformen der Angina pectoris**

Bei einer Prinzmetal-Angina werden starke ischämische Schmerzen beobachtet, die normalerweise in Ruhe auftreten und in Verbindung mit einer vorübergehenden ST-Hebung stehen. Die Untersuchung des Herzens ist in der Regel ohne Ischämie unauffällig. Patienten mit Prinzmetal-Angina sind in der Regel jünger und haben weniger Risikofaktoren für Herzerkrankungen als Patienten mit instabiler Angina pectoris oder NSTEMI, mit Ausnahme von Rauchern. Bei längeren Anfällen können niedrige Troponinerhöhungen auftreten. Unter „Angina nocturna“ versteht man eine in der Nachtruhe auftretende Angina pectoris oder Atemnot. Dies ist auf eine episodisch auftretende Tachykardie, eine verminderte Sauerstoffzufuhr aufgrund einer Änderung des Atemmusters im Schlaf oder eine Erhöhung des intrathorakalen Blutvolumens zurückzuführen. Letzteres bewirkt eine Vergrößerung des Herzens, der Wandspannung und des myokardialen Sauerstoffbedarfs, was zu einer Ischämie und einem vorübergehenden Versagen der linken Herzkammer führen kann [2] [6].

### **5.2.2.3 NSTEMI**

NSTEMI wird am häufigsten durch ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffversorgung und Sauerstoffbedarf verursacht, das aus einem teilweise okklusiven Thrombus auf einer zerstörten atherothrombotischen Plaque oder auf einem erodierten Endothel der Koronararterie entsteht.

Die Diagnose von NSTEMI beruht weitgehend auf dem klinischen Erscheinungsbild. Typischerweise ist das Beklemmungsgefühl heftig und weist mindestens eines von drei Merkmalen auf:

- (1) es tritt in Ruhe oder bei minimaler Anstrengung auf und hält > 10 Minuten an,
- (2) es hat vor Kurzem begonnen (d. h. innerhalb der letzten 2 Wochen) und/oder
- (3) es erscheint mit einem Crescendo-Muster (d. h. deutlich schwerer, länger oder häufiger als in früheren Episoden).

Die Diagnose von NSTEMI wird bestätigt, wenn ein Patient mit diesen klinischen Merkmalen Anzeichen einer Myokardnekrose entwickelt, z.B. abnormal erhöhte Spiegel von Troponin T und I. Die Beschwerden in der Brust sind typischerweise in der Substernalregion oder manchmal im Epigastrium lokalisiert und strahlen in den linken Arm, in die linke Schulter und/oder in den Hals aus. Symptome wie Luftnot, epigastrische Beschwerden, Übelkeit oder Schwäche können manchmal anstelle von Brustschmerzen auftreten und scheinen häufiger bei Frauen, älteren Menschen und Patienten mit Diabetes mellitus vorzukommen.

Die körperliche Untersuchung ist ähnlich wie bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und kann unauffällig sein. Falls ein großes Myokardgebiet von Ischämie betroffen ist oder ein großes NSTEMI vorliegt, können klinische Zeichen wie Schwitzen, blasse, kühle Haut, Sinustachykardie, ein dritter und/oder vierter Herzton und manchmal Hypotonie auftreten [2].

#### **5.2.2.4 STEMI**

STEMI tritt normalerweise auf, wenn der Blutfluss einer von Atherosklerose betroffenen Koronararterie nach einem thrombotischen Verschluss abrupt abnimmt. In bis zu 50% der Fälle scheint ein auslösender Faktor vor dem ST-Hebungsinfarkt vorhanden zu sein, z.B. starke körperliche Aktivität, emotionaler Stress, ein chirurgischer Eingriff oder eine Krankheit. Obwohl STEMI zu jeder Tages- und Nachtzeit beginnen kann, wurden zirkadiane Schwankungen mit häufig auftretenden Anfällen innerhalb weniger Stunden nach dem Aufwachen am Morgen beobachtet. Schmerzen sind die häufigsten Beschwerden bei Patienten mit STEMI. Sie sind ähnlich im Charakter den Beschwerden der Angina Pectoris, treten jedoch häufig in Ruhe auf, halten länger und sind in der Regel heftiger.

Üblicherweise betreffen sie den zentralen Teil der Brust und/oder das Epigastrium und strahlen gelegentlich in die Arme aus. Seltener strahlen sie in den Bauch, Rücken, Unterkiefer und Nacken aus. Die häufige Lokalisation der Schmerzen unter dem Xiphoid und Epigastrium und die Verleugnung des Patienten, möglicherweise einen Herzinfarkt zu erleiden, sind verantwortlich für einen häufig falschen Eindruck von Verdauungsstörungen. Als Begleitsymptome werden oft Schwäche, Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen und Angstzustände gesehen.

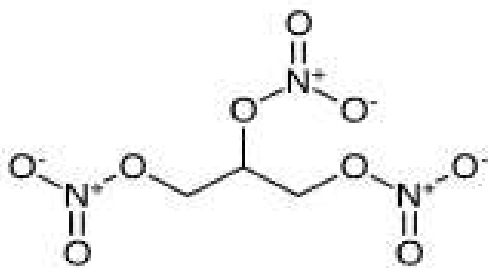
Die Schmerzen können in Ruhe beginnen, aber wenn sie während der Belastung anfangen, klingen sie im Gegensatz zu Angina pectoris nicht mit der Einstellung der Tätigkeit ab. Der Anteil schmerzloser ST-Hebungsinfarkte ist bei Patienten mit Diabetes mellitus höher und steigt mit dem Alter an. Bei älteren Menschen kann sich STEMI als plötzlich einsetzende Atemnot präsentieren, die sich zu einem Lungenödem entwickeln kann. Andere seltenere Manifestationen mit oder ohne Schmerzen sind plötzliche Bewusstlosigkeit, Verwirrheitszustände, das Auftreten einer Arrhythmie, Anzeichen einer peripheren Embolie oder lediglich ein unerklärlicher Abfall des arteriellen Drucks [2].

## 6 Therapie

### 6.1 Medikamentöse Therapie

#### 6.1.1 Nitrate

Organische Nitrate sind eine wertvolle Wirkstoffklasse in der Therapie und Prophylaxe von Angina pectoris. Unter Nitraten werden in der medizinischen Sprache Ester der Salpetersäure verstanden, die eine antianginöse Wirkung haben. In der Pharmakodynamik zeigen alle Nitrate gleiche Eigenschaften, während in ihrer Pharmakokinetik beträchtliche Unterschiede bestehen [2] [11].



Nitroglycerin

Abbildung 1: Strukturformel von Glyceroltrinitrat (23)

##### 6.1.1.1 Wirkmechanismus

Sie gehören zu Prodrugs und die Wirkung von Nitraten wie Glyceroltrinitrat oder Isosorbiddinitrat beruht auf der Freisetzung von Stickstoffmonoxid im Körper. Stickstoffmonoxid wirkt dann über die Stimulierung der zytosolischen Guanylatcyclase und dadurch entsteht aus Guanosintriphosphat zyklisches Guanosinmonophosphat (zyklisches GMP). Diese neu gebildete Substanz senkt die Kalzium-Konzentration in den Zellen. Dies führt zu einer Reduktion des Gefäßtonus und die Gefäße erweitern sich [11] [12].

### **6.1.1.2 Wirkungen**

Zu ihren Hauptmechanismen gehört die systemische Dilatation im Bereich der venösen Gefäße bei gleichzeitiger Verringerung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens und Drucks, wodurch die Spannung der Myokardwand und der Sauerstoffbedarf verringert werden. Es kommt zur Erweiterung der epikardialen Herzkranzgefäße und zu einer erhöhten Durchblutung der Kollateralgefäße. Wenn die Herzarbeit sinkt, fällt auch der Sauerstoffbedarf ab und durch Vasodilatation steht eine erhöhte Sauerstoffmenge zur Verfügung [2] [12].

### **6.1.1.3 Kinetik**

Bei oraler Verabreichung ist die Resorption aller Nitrate gut, bei Glyceroltrinitrat und Isosorbiddinitrat auch nach sublingualer Anwendung. Aus diesem Grund wird Glyceroltrinitrat am häufigsten sublingual in Form von Tabletten von 0,4 oder 0,6 mg verabreicht. Nach der Konjugation werden inaktive Metaboliten gebildet, von denen die meisten über die Nieren ausgeschieden werden [2] [11].

### **6.1.1.4 Dosierung**

Glyceroltrinitrat ist in einer Einzeldosis von 0,2 bis 2,4mg und Pentaerythrylittetranitrat in einer Einzeldosis von 50 bis 80mg verfügbar. Isosorbidmononitrat und Isosorbiddinitrat sind in Dosen zwischen 20 und 60mg erhältlich. Manchmal kann es zu einem Effektverlust von Nitraten kommen, der auch als Nitrattoleranz bezeichnet wird. Wie schnell sich eine Nitrattoleranz entwickeln kann, hängt von der Therapiedauer und von der Dosierung ab. In den meisten Fällen entsteht eine Nitrattoleranz nach 24 Stunden, dabei ist eine beträchtliche Abnahme des Nitrategieffektes zu sehen.

Der Entstehungsmechanismus der Nitrattoleranz ist nicht ganz klar. Es wurde lange Zeit vermutet, dass die Ursache der Nitrattoleranz an den SH-Gruppen liegt. Bei Langzeittherapie entsteht ein Mangel an SH-Gruppen und daher können Nitrate nicht mehr biotransformiert werden. In weiterer Folge kann kein Stickstoffmonoxid gebildet werden, es entsteht eine Nitrattoleranz. Diese Hypothese gilt heute als nachrangig. Heute wird die Hypothese bevorzugt, dass die Verabreichung von Nitraten zur verstärkten Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies führt [11].

Unter deren Einfluss wird Stickstoffmonoxid in Peroxynitrat umgewandelt und die Guanylylcyclase kann nicht in ausreichendem Maß aktiviert werden. Da Stickstoffmonoxid eine Erweiterung der Gefäße verursacht, geht man auch von vermehrter Bildung von Angiotensin II aus, was eine vermehrte Freisetzung von Endothelin aus dem Endothel zur Folge hat. Falls diese Hypothese zutrifft, könnten ACE-Hemmer, Antioxidanzien wie Vitamin C oder Endothelinantagonisten zur Verhinderung der Nitrattoleranz eingesetzt werden. Zusätzlich dürfte sich eine Nitrattoleranz auch dadurch entwickeln, indem man die Aldehyd-Dehydrogenase blockiert und dann die Bioaktivierung von Nitraten nicht zustande kommen kann. Es gibt mehrere Möglichkeiten die Nitrattoleranz zu vermeiden, aber in keinem Fall kann die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies verhindert werden. Bei der sog. „exzentrischen Gabe“ werden langwirksame Nitrate zwei Mal täglich in Intervallen von 6 bis 8 Stunden verabreicht. Da nachts zahlreiche Angina pectoris-Anfälle beobachtet werden konnten, kann während dieses Zeitraums gegebenenfalls ein anderer NO-Spender wie Molsidomin verwendet werden [11] [12].

#### **6.1.1.5 Applikationsformen, Wirkungseintritt und -dauer**

Glyceroltrinitrat war fälschlicherweise in der Vergangenheit unter dem Namen „Nitroglycerin“ bekannt. Die Umwandlung dieses Wirkstoffs findet in der Leber, in den Erythrozyten und im Endothel statt, wo Glyceroldinitrat, -mononitrat und Glycerol entstehen. Nicht retardiertes Glyceroltrinitrat ist in Form von Sublingualsprays oder Kapseln erhältlich, die im Mund zerbissen werden und sehr rasch über die Schleimhaut des Mund- und Nasenrachenraums resorbiert werden. Dabei kann ein Wirkungseintritt binnen weniger Sekunden bis Minuten beobachtet werden. Es macht wenig Sinn, Glyceroltrinitrat als Retardpräparat peroral in der Angina-pectoris-Prophylaxe zu verabreichen, da der First-Pass-Effekt relativ hoch ist. Im Gegensatz dazu kann Glyceroltrinitrat perkutan als Pflaster in der Prophylaxe von Angina-Pectoris-Anfällen mit nächtlichen Pausen verwendet werden. Infolge relativ schneller Toleranzentwicklung erwies sich aber auch diese Therapieform als suboptimal. Nach sublingualer Verabreichung liegt die Bioverfügbarkeit bei 40% und nach perkutaner Gabe bei 70% [11] [12].

Die Therapie mit Isosorbiddinitrat kann peroral erfolgen und dieses Medikament findet seine Anwendung in der Prophylaxe von Angina-Pectoris-Anfällen, da es relativ lange wirkt. Man kann es aber auch bei einem akuten Anfall verabreichen. Seine Biotransformation erfolgt zu einem großen Teil bereits bei der ersten Leberpassage, es wird aber zu zwei Mononitraten umgewandelt, Isosorbid-2- und Isosorbid-5-mononitrat. Beide Substanzen weisen eine gewisse Aktivität auf und wirken relativ lange, bei Isosorbid-5-mononitrat beträgt die Plasmahalbwertszeit ungefähr 4 Stunden. ISDN wird meistens in seiner retardierten Form verordnet [11] [12].

Wie bereits oben erwähnt, wirkt Isosorbidmononitrat relativ lang und weist eine hohe Bioverfügbarkeit auf. Es ist gering lipidlöslich und seine Wirkung kann daher nur verzögert eintreten. Aus diesem Grund kann ISMN nur als Langzeitnitrat und nicht in der Therapie von akuten Anfällen eingesetzt werden.

Pentaerythrityltetranitrat wird überwiegend im Verdauungstrakt mit Hilfe unspezifischer Esterasen zu Trinitrat transformiert. Diese Substanz wird zuerst resorbiert und danach erfolgt ihre Metabolisierung zu zwei weiteren Substanzen, Pentaerythrityldi- und Pentaerythritylmononitrat. Die Plasmahalbwertszeit von Pentaerythrityldinitrat beträgt 4 Stunden, die von Pentaerythritylmononitrat 10 Stunden. Anschließend wird eine Glucuronidierung dieser beiden Metaboliten beobachtet, die den enterohepatischen Kreislauf durchlaufen [11].

#### **6.1.1.6 Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen nach der Verabreichung von Nitraten lassen sich am besten durch ihre vasodilatatorische Wirkung erklären. In erster Linie in der Anfangsphase der Behandlung kann die Nitratgabe häufig zu Kopfschmerzen („Nitratkopfschmerz“), Schwindel, Übelkeit, Schwäche und Flushing führen. Nach Verabreichung höherer Nitratdosen kann es zu schwerer Hypotonie und reflektorischer Tachykardie kommen. Ferner ist eine Schädigung des Endothels durch reaktive Sauerstoffspezies beschrieben [3] [11] [12].

Bei PETN sind sowohl die Nitrattoleranz als auch die Endothelschäden deutlich geringer als bei anderen Nitraten. Es wird angenommen, dass dieses Phänomen durch die antioxidative Wirkung von PETN zustandekommt, indem es die Hämoxygenase induziert und vermehrte Expression von Ferritin verursacht. Bei PETN findet auch im Vergleich zu Glyceroltrinitrat keine Inaktivierung der mitochondrialen Aldehyd-Dehydrogenase statt. Der Nitratkopfschmerz tritt ebenfalls seltener nach der Einnahme von PETN auf [11].

#### **6.1.1.7 Kombinationsmöglichkeiten**

Eine Kombination von Nitraten mit  $\beta$ -Blockern oder mit Kalziumantagonisten ist möglich, in manchen Fällen ist sogar eine Kombination aller drei Wirkstoffe erforderlich. Ferner können Nitrate gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure eingenommen werden. ASS selbst reduziert das Risiko eines Herzinfarktes bei stabiler Angina pectoris [12].

#### **6.1.1.8 Interaktionen**

Eine Kombination mit anderen vasodilatatorischen bzw. blutdrucksenkenden Wirkstoffen kann zu einer erheblichen Senkung des Blutdrucks führen. Das trifft in erster Linie für ACE-Hemmer,  $\beta$ -Blocker, Kalziumantagonisten, Diuretika, trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika und auch für Alkohol zu. Gleichzeitige Gabe von Nitraten mit PDE-5-Inhibitoren wie Sildenafil erfordert besondere Vorsicht. Gerade in dieser Situation tritt eine extrem starke Erweiterung der Gefäße und infolgedessen eine stark ausgeprägte Hypotonie auf. Nach intravenöser Verabreichung von Glyceroltrinitrat wird die Wirksamkeit von Heparin herabgesetzt [11] [12].

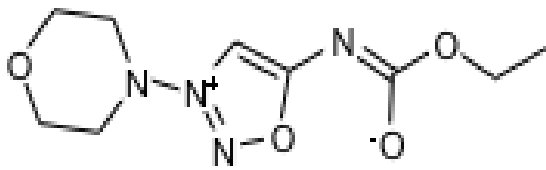
#### **6.1.1.9 Kontraindikationen**

Bei akutem Kreislaufversagen, kardiogenem Schock, systolischem Blutdruck unter 90mmHg, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, rechtsventrikulärem Myokardinfarkt und einer Behandlung mit Hemmstoffen der Phosphodiesterase wie Sildenafil ist die Gabe von Nitraten kontraindiziert.

In der Gravidität ist die Gabe von Nitraten möglich. Falls eine sehr wichtige Indikation besteht, dürfen sie auch in der Stillzeit verschrieben werden [3] [11] [12].

Nitrate können bei erhöhtem Augeninnendruck sicher angewendet werden, sie sind jedoch bei erhöhtem Hirndruck kontraindiziert. In seltenen Fällen haben sich transdermale Nitroglycerinpflaster entzündet, wenn bei Patienten mit Kammerflimmern ein externer Elektroschock durch einen Defibrillator auf der Brust ausgelöst wurde. Solche Pflaster sollten vor der Verwendung externer Defibrillatoren entfernt werden, um oberflächliche Verbrennungen zu vermeiden [13].

## 6.1.2 Molsidomin



Molsidomin

Abbildung 2: Strukturformel von Molsidomin (24)

Molsidomin ist ein Derivat von Sydnonimin und muss zuerst in eine aktive Substanz umgewandelt werden. Mit Hilfe von Enzymen wird ein Ethoxycarbonylrest abgespalten und dadurch entsteht 3-Morpholino-Sydnonimin (SIN-1). Im nächsten Schritt kommt es zur Öffnung des Ringes ohne Beteiligung der Enzyme (SIN-1A). Anschließend werden SIN-1C und Stickstoffmonoxid, der eigentliche Wirkstoff, gebildet [11].

### 6.1.2.1 Wirkmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Molsidomin unterscheidet sich nicht wesentlich von dem von Glyceroltrinitrat. An der Bildung von Stickstoffmonoxid beteiligen sich keine Kofaktoren und keine Enzyme wie Reduktasen. Aus diesem Grund kann keine Toleranzentwicklung beobachtet werden. Darüber hinaus kann Molsidomin stärker als Nitrate die Vorlast herabsetzen. Insgesamt erweitern sich nach der Einnahme von Molsidomin venöse Kapazitätsgefäße und Kollaterallverbindungen, wodurch das Herz besser durchblutet werden kann [11] [12].

### 6.1.2.2 Wirkungen

Molsidomin ist nur zur Vorbeugung von Angina-pectoris-Anfällen und nicht zur Behandlung von akuten Angina-pectoris-Anfällen indiziert, da seine Wirkung erst 20 Minuten nach der Verabreichung eintreten kann [11] [12].

### 6.1.2.3 Kinetik

Man beobachtet eine schnelle und komplette Resorption von Molsidomin nach oraler Einnahme.

Die Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 50% und die Halbwertszeit zwischen 60 und 90 Minuten. Aus Molsidomin entstehende Metaboliten werden über die Nieren eliminiert [11].

#### **6.1.2.4 Dosierungen**

Molsidomin wird als Retardpräparat in einer Dosis von 8mg ein- bis zweimal täglich verschrieben und hat eine deutlich längere Wirkdauer als Glyceroltrinitrat [11] [12].

#### **6.1.2.5 Nebenwirkungen**

Das Nebenwirkungsprofil von Molsidomin ähnelt dem von Nitraten. Dementsprechend können am Anfang der Therapie Kopfschmerzen auftreten. Die Einnahme von Molsidomin kann zu einer Hypotonie mit Vertigo und sehr selten zu einem starken Blutdruckabfall mit Schock und Kreislaufkollaps führen. Selten sind auch Thrombopenie und Übelkeit zu sehen. In höheren Dosierungen von Molsidomin kommt es bei Ratten zu einer erhöhten Anzahl von Nasentumoren. Auch wenn sich diese Resultate nicht auf den Menschen übertragen lassen, verringerte sich die Anzahl der Indikationen für Molsidomin und es findet seine Anwendung nur noch bei älteren Patienten und bei Unverträglichkeit oder unzureichender Wirksamkeit aller anderen Wirkstoffe. Molsidomin wurde auch relativ oft abends während der Nitrattherapie gegeben, um die Nitrattoleranz zu verhindern. Man geht heutzutage davon aus, dass so vermehrt reaktive Sauerstoffspezies gebildet werden, daher wird immer weniger dazu geraten [11] [14].

#### **6.1.2.6 Interaktionen**

Bei gleichzeitiger Therapie mit Antihypertensiva ist Vorsicht geboten. Die Zufuhr von Alkohol kann den durch Molsidomin verursachten niedrigen Blutdruck weiter senken. Bei gleichzeitiger Gabe von Molsidomin und Mutterkornalkaloiden ist auch eine unerwünschte Interaktion möglich [14].

### **6.1.2.7 Kontraindikationen**

Bei vorbestehender Überempfindlichkeit gegen das Medikament, akutem Kreislaufversagen oder systolischem Blutdruck unter 100mmHg darf Molsidomin nicht eingenommen werden.

Eine Kombination von Molsidomin mit Phosphodiesterase-5-Hemmern wie Sildenafil oder löslichen Guanylatcyclase-Stimulatoren wie Riociguat ist streng kontraindiziert. In diesen Fällen besteht die Gefahr eines extremen Blutdruckabfalls. Auch während der Schwangerschaft und Stillzeit wird die Einnahme von Molsidomin nicht empfohlen [14].

### 6.1.3 $\beta$ -Blocker

$\beta$ -Blocker sind zur Vorbeugung von Angina-pectoris-Anfällen indiziert. Sie besetzen  $\beta$ -Rezeptoren, wodurch die Rezeptorbelegung durch Katecholamine und andere  $\beta$ -kompetitive Agonisten verringert wird. Außerdem setzen sie die Herzfrequenz und relativ schwach die Kontraktionskraft des Herzens herab, was insgesamt zur Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfs führt. Diese Effekte von Beta-Blockern kommen insbesondere bei körperlicher Aktivität und emotionalem Stress zustande. Andererseits steigen anfangs der enddiastolische Druck und das Volumen an und dementsprechend auch der Koronarwiderstand. Bei einigen Patienten kann eine latente Herzinsuffizienz zum ersten Mal nach der Verabreichung von  $\beta$ -Blockern zum Vorschein kommen. Liegt eine vasospastische Angina pectoris vor, sollten Betablocker lediglich in Kombination mit gefäßerweiternden Wirkstoffen wie Nitraten und Calciumantagonisten verschrieben werden.

Beta-Blocker eignen sich auch zur Sekundärprophylaxe des Myokardinfarktes, da sie in etlichen Studien ihren kardioprotektiven Effekt gezeigt haben. Aus diesem Grund sollten sie vornehmlich bei Personen mit koronarer Herzkrankheit eingesetzt werden, die schon einen Herzinfarkt hatten oder an Bluthochdruck leiden.

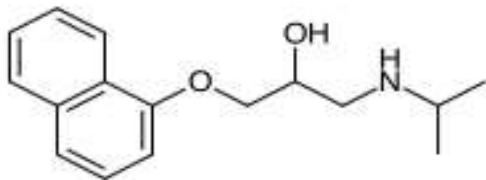
Beta-Blocker reduzieren die Reninsekretion und infolgedessen wird weniger Angiotensin II gebildet. Anschließend werden präsynaptische Rezeptoren gehemmt und die Ausschüttung von Noradrenalin reduziert. Die Effektivität der Beta-Blocker sinkt mit steigendem Lebensalter [11] [12] [13].

#### 6.1.3.1 Wirkmechanismus

Die Wirkung von Betablockern beruht auf einer kompetitiven Blockade von  $\beta$ -Adrenorezeptoren. Einerseits hemmen sie  $\beta$ 1-Rezeptoren und unterdrücken dadurch den positiv inotropen und chronotropen Effekt der Katecholamine am Herzen. Andererseits blockieren sie  $\beta$ 2-Rezeptoren an der glatten Muskulatur und bewirken eine Steigerung des peripheren Widerstands. In den meisten Fällen zielt man auf eine Hemmung der  $\beta$ 1-Rezeptoren ab [11] [12].

Jeder  $\beta$ -Blocker weist eine der 4 Wirkungen auf. Man unterscheidet  $\beta$ -Blocker mit oder ohne  $\beta_1$ -Selektivität, partielle agonistische Aktivität, unspezifische Membranwirkung und zusätzliche gefäßerweiternde Wirkung [11] [12].

### Nichtselektive $\beta$ -Adrenorezeptor-Antagonisten



Propranolol

Abbildung 3: Strukturformel von Propranolol (25)

Der wichtigste Wirkstoff in dieser Gruppe ist Propranolol. In der Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurde Propranolol in erster Linie durch  $\beta_1$ -selektive Adrenorezeptor-Antagonisten abgelöst. Seine Anwendung findet dieses Präparat weiterhin in der Prophylaxe von Migräneattacken sowie bei der Behandlung von Angststörungen. Ferner ist Propranolol bei essentiellen Tremor und Hyperthyreose indiziert, wo es seine Wirkung über  $\beta_2$ -Rezeptoren entfaltet.

Nichtselektive Beta-Blocker umfassen auch Metipranolol und Timolol, die sich für die Behandlung von Augenkrankheiten eignen sowie Sotalol, das in der Therapie von Arrhythmien eingesetzt werden kann.

### $\beta$ -Adrenorezeptor-Antagonisten mit partiell agonistischer Aktivität

Diese Medikamente wirken teilweise als Agonisten, teilweise als Antagonisten, wobei ihre antagonistische Wirkung überwiegt. Zu den Beta-Blockern mit partiell agonistischer Aktivität zählen Acebutolol, Carteolol und Oxprenolol. Der Einsatz von  $\beta$ -Blockern mit partiell agonistischer Aktivität hat sich bei den meisten Indikationen als schlecht erwiesen. Reine Beta-Blocker sind in den Studien den Beta-Blockern mit PAA überlegen [11].

## Selektive $\beta_1$ -Adrenorezeptor-Antagonisten

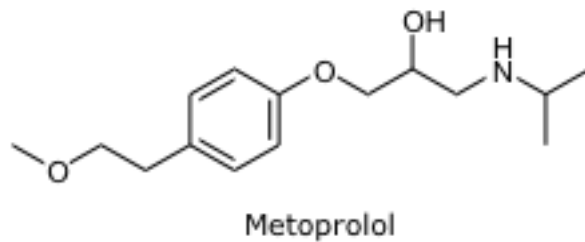


Abbildung 4: Strukturformel von Metoprolol (26)

Eine Reihe von Beta-Blockern wie Acebutolol, Atenolol, Betaxolol, Esmolol, Metoprolol, Bisoprolol und Talinolol neigt dazu, eher an  $\beta_1$ - als an  $\beta_2$ -Rezeptoren zu binden. Ähnlich wie bei den Alpha1-Blockern verschwindet diese Selektivität bei höheren Dosen von Beta-Blockern. Sie kann aber sehr häufig nützlich sein. Das Herz verfügt über eine außerordentlich hohe Anzahl von  $\beta_1$ -Rezeptoren, sie sind aber auch in anderen Körperorganen zu finden. Über eine selektive Blockade von  $\beta_1$ -Rezeptoren greift man weniger in den Metabolismus von Kohlenhydraten ein als bei nichtselektiver Hemmung von Beta-Rezeptoren.

Deshalb sollten  $\beta_1$ -selektive Adrenorezeptorantagonisten bei Menschen mit pathologischer Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus gegenüber nichtselektiven Betablockern bevorzugt werden. Im Gegensatz zu nichtselektiven Beta-Blockern, die durch  $\beta_2$ -Sympathomimetika ausgelöste Hemmung der Wehentätigkeit verhindern, haben  $\beta_1$ -Blocker keinen Einfluss darauf. Lediglich obstruktive Lungenkrankheiten werden von  $\beta_1$ -Adrenorezeptor-Antagonisten beeinflusst [11].

## $\beta$ -Adrenorezeptor-Antagonisten mit vasodilatierender Komponente

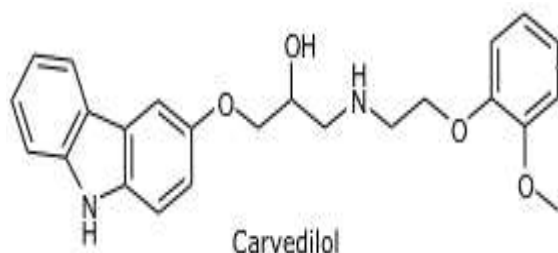


Abbildung 5: Strukturformel von Carvedilol (27)

Wirkstoffe wie Carvedilol, Celiprolol und Nebivolol wirken gefäßerweiternd [11].

Bei Carvedilol kommt dieser Effekt durch eine Blockade von Alpha-1-Adrenorezeptoren zustande, während sich bei Celiprolol eine partiell agonistische Wirkung an  $\beta$ 2-Rezeptoren abspielt. Mit Hilfe von Nebivolol wird Stickstoffmonoxid freigesetzt und führt zur Gefäßerweiterung.

### **6.1.3.2 Rebound-Phänomen**

Je länger Beta-Blocker verabreicht werden, desto größer ist die Dichte der  $\beta$ -Rezeptoren in der Herzgegend und desto stärker erfolgt die Ausschüttung von Noradrenalin. Werden Beta-Blocker abrupt abgesetzt, kann es zu einem Rebound-Phänomen mit einer Erhöhung des Blutdruckes, potentiellen Angina-pectoris-Anfällen oder sogar zu einem Myokardinfarkt kommen. Daher muss die Dosis von Beta-Blockern beim Absetzen stufenweise reduziert werden [11].

### **6.1.3.3 Pharmakokinetik**

Die meisten Arzneimittel dieser Klasse werden nach oraler Verabreichung gut resorbiert. Die höchsten Konzentrationen treten 1-3 Stunden nach der Einnahme auf. Propranolol und Metoprolol sind in Form von Depotpräparaten erhältlich.

Propranolol unterliegt einem starken First-Pass-Effekt, seine Bioverfügbarkeit ist relativ gering. Der Wirkstoffanteil, der den systemischen Kreislauf erreicht, nimmt mit steigender Dosis zu, was darauf hindeutet, dass die Mechanismen der hepatischen Metabolisierung gesättigt werden können. Eine wichtige Folge der geringen Bioverfügbarkeit von Propranolol ist, dass die orale Verabreichung des Arzneimittels zu viel niedrigeren Wirkstoffkonzentrationen als intravenöse Injektionen führt.

Da der First-Pass-Effekt von Person zu Person unterschiedlich ist, besteht eine große individuelle Variabilität der Plasmakonzentrationen, die nach oraler Verabreichung von Propranolol erreicht werden können. Aus dem gleichen Grund ist die Bioverfügbarkeit in unterschiedlichem Maße begrenzt für die meisten  $\beta$ -Antagonisten mit Ausnahme von Betaxolol, Penbutolol, Pindolol und Sotalol.

Die  $\beta$ -Antagonisten werden schnell verteilt und weisen große Verteilungsvolumina auf. Propranolol und Penbutolol sind ziemlich lipophil und können relativ leicht die Blut-Hirn-Schranke durchdringen. Die meisten  $\beta$ -Blocker haben Halbwertszeiten zwischen 3 und 10 Stunden.

Eine Ausnahme ist Esmolol, das schnell hydrolysiert wird und eine Halbwertszeit von ungefähr 10 Minuten aufweist. Propranolol und Metoprolol werden erheblich in der Leber metabolisiert, wobei eine relativ geringe Menge an Ausgangssubstanz im Urin erscheint.

Der CYP2D6-Genotyp spielt eine entscheidende Rolle bei interindividuellen Unterschieden in der Plasma-Clearance von Metoprolol. Schlechte Metabolisierer zeigen dreifach bis zehnfach höhere Plasmakonzentrationen nach Gabe von Metoprolol als starke Metabolisierer. Atenolol, Celiprolol und Pindolol werden unvollständig metabolisiert. Nadolol wird unverändert im Urin ausgeschieden und hat die längste Halbwertszeit von allen  $\beta$ -Antagonisten (bis zu 24 Stunden). Das Vorliegen einer Lebererkrankung, verminderter hepatischer Blutfluss oder eine Leberenzymhemmung können die Ausscheidung von Medikamenten wie Propranolol verlangsamen [2].

#### **6.1.3.4 Kombinationsmöglichkeiten**

Beta-Blocker werden häufig in Kombination mit ACE-Hemmern, Diuretika oder Kalziumantagonisten eingesetzt [12].

#### **6.1.3.5 Nebenwirkungen**

$\beta$ -Blocker zählen zu Medikamenten, die relativ gut vertragen werden. Man muss bei ihnen zwischen unspezifischen und spezifischen Nebenwirkungen unterscheiden. Zu unspezifischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen gehören Nausea, Emesis, Diarrhö, Oberbauchbeschwerden, dann ZNS-Nebenwirkungen wie Cephalaea, Müdigkeit und Erschöpfung. Relativ selten werden Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Juckreiz beobachtet.

Spezifische Nebenwirkungen, die durch die Hemmung von  $\beta$ -Rezeptoren entstehen, sind erniedrigte Herzfrequenz, erhöhter Atemwegswiderstand, schwere Hypotonie, periphere Durchblutungsstörungen und reduzierte Kontraktilität, die ein behutsames Aufdosieren erfordert. Bereits bestehendes Phäochromozytom kann zu Blutdruckkrisen führen, die die Gabe von Alphablockern erforderlich machen.

Bei Patienten mit Herzschrittmachern kann die Stimulationsschwelle durch die Einnahme von Beta-Blockern gesteigert werden und bei jüngeren Diabetespatienten können verstärkte Hypoglykämien verursacht werden [11].

Besonders nach der Verabreichung von nichtselektiven Betablockern ohne partiell agonistische Aktivität ist ein Anstieg von VLDL und ein Abfall von HDL zu beobachten. Diese Störungen scheinen aber eine geringe klinische Relevanz zu haben.

### **Vergiftungen**

Tritt eine Intoxikation mit Betablockern ein, kann man die Kontraktionskraft des Herzens durch Verabreichung von Beta-Rezeptor-Agonisten oder durch intravenöse Injektion von Glucagon therapieren [11].

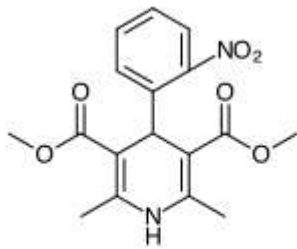
### **6.1.3.6 Interaktionen**

Eine vorbestehende Therapie mit  $\beta$ -Adrenorezeptoren-Antagonisten kann den Blutzuckeranstieg nach Verabreichung von Insulin oder oralen Antidiabetika verzögern. Daher würde in dieser Situation eine hypoglykämische Reaktion länger dauern. Insbesondere nach Gabe von nichtselektiven Beta-Blockern können keine Warnsignale auftreten, da der Sympathikus aufgrund einer Blockade von Beta-Rezeptoren nicht stimuliert werden kann. In Kombination mit Antiarrhythmika führen Beta-Blocker zur Verstärkung von deren Wirkung. Cimetidin wirkt enzymhemmend und kann dadurch in Kombination mit Propranolol seine Plasmakonzentration um 50% erhöhen. Wenn Beta-Blocker zur gleichen Zeit mit anderen vasodilatatorischen Medikamenten eingenommen werden, können sie eine Verstärkung des Blutdruckabfalls auslösen. Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten wie Salmeterol können die Wirkung von Beta-Blockern aufheben [11] [12].

### **6.1.3.7 Kontraindikationen**

Die Gabe von Beta-Blockern ist bei obstruktiven Lungenerkrankungen, bradykarden Herzrhythmusstörungen, atrioventrikulärer Blockierung II. oder III. Grades, kardiogenem Schock, schweren peripheren Durchblutungsstörungen, sehr niedrigem Blutdruck und sehr niedrigem Puls kontraindiziert. Falls die Verabreichung von Beta-Blockern zu schwerer Bradykardie führt, kann dies durch intravenöse Injektion von Anticholinergika wie Atropin oder  $\beta$ 1-Rezeptoragonisten wie Orciprenalin aufgehoben werden. Bei Schwangeren mit Bluthochdruck sollte Metoprolol als Therapie der ersten Wahl angewendet werden, Atenolol sollte vermieden werden. Während der Stillzeit dürfen Beta-Blocker problemlos eingenommen werden [11] [12].

## 6.1.4 Kalziumkanalblocker

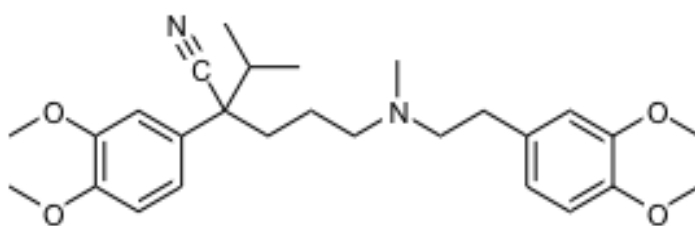


Nifedipin

Abbildung 6: Strukturformel von Nifedipin (28)

### 6.1.4.1 Wirkmechanismus

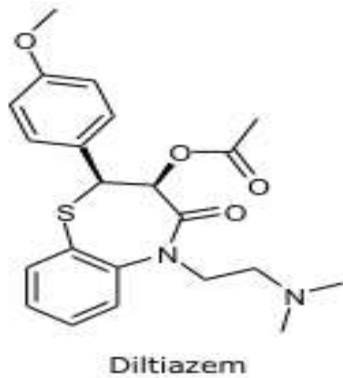
Kalziumkanalblocker reduzieren den Influx von Kalziumionen in die Zellen der Gefäßmuskulatur und entfalten dadurch ihre Wirkung. Da die Kontraktionskraft der glatten Gefäßmuskulatur vom intrazellulären Kalziumspiegel abhängig ist, führt eine Senkung desselben zu einer Erweiterung der Gefäße. Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ wirken vorwiegend antiarrhythmisch, wohingegen Kalziumkanalblocker vom Nifedipin-Typ in erster Linie Widerstandsgefäße erweitern. Wirkstoffe vom Verapamil-Typ reduzieren die Herzfrequenz und dadurch den myokardialen Sauerstoffbedarf. Außerdem reduzieren sie den Koronarwiderstand und fördern so die Versorgung des Herzens mit Sauerstoff [11] [12].



Verapamil

Abbildung 7: Strukturformel von Verapamil (29)

Dihydropyridine scheinen Kalziumkanäle der glatten Muskulatur in Konzentrationen unterhalb jener für signifikante kardiale Effekte zu blockieren. Daher wirken sie weniger kardiodepressiv als Substanzen vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ [13].



**Abbildung 8: Strukturformel von Diltiazem (30)**

#### **6.1.4.2 Wirkstoffe**

Reine Kalziumkanalblocker sind Wirkstoffe, die in ihrer Standarddosierung nicht an andere Stellen binden. Sie können in drei Gruppen eingeteilt werden. Man unterscheidet zwischen Kalziumkanalblockern vom Nifedipin-, Verapamil- und Diltiazem-Typ. Es können alle Substanzen vom Nifedipin-Typ in der Behandlung von Hochdruckpatienten verwendet werden. Nisoldipin und Amlodipin sind übrigens auch zur Therapie der koronaren Herzkrankheit angezeigt.

Verapamil kann bei Bluthochdruck, koronarer Herzkrankheit und supraventrikulären Tachykardien eingesetzt werden [11].

#### **6.1.4.3 Pharmakokinetik**

Obwohl sich die chemischen Strukturen von Kalziumkanal-Antagonisten deutlich voneinander unterscheiden, ist ihre Pharmakokinetik relativ ähnlich. Die Metabolisierung aller Kalziumkanalblocker wird mit Hilfe von CYP3A4 durchgeführt. Verapamil wird auch durch CYP1A2 verstoffwechselt und über die Nieren ausgeschieden [11].

#### **6.1.4.4 Dosierung**

Sowohl in der Hochdrucktherapie als auch in der Prophylaxe von Angina-pectoris-Anfällen wird eine Anfangsdosierung von Amlodipin 5mg einmal täglich empfohlen. Bei Bedarf kann die Dosis auf 10mg einmal pro Tag gesteigert werden [15].

Bei Verapamil empfiehlt sich in der Therapie von Bluthochdruck eine mittlere Tagesdosis von 120 bis 240mg. Die durchschnittliche Tagesdosierung von Diltiazem liegt bei 180mg [11].

#### **6.1.4.5 Nebenwirkungen**

Kalziumkanalantagonisten vom Nifedipin-Typ, deren Wirkung kurz dauert und schnell eintreten kann, verursachen häufig eine schwere Hypotonie, reflektorischen Anstieg der Herzfrequenz, Cephalaea, Nausea, Flushing, geschwollene Unterschenkel und gastrointestinale Beschwerden. Diese unerwünschten Wirkungen lassen sich in erster Linie auf eine schnelle und starke Erweiterung der Gefäße zurückführen. Tachykardie, die als Folge der Therapie mit schnell wirkendem Nifedipin entsteht, ist sogar mit einer erhöhten Anzahl von neu aufgetretenen Myokardinfarkten assoziiert. Amlodipin und Nifedipin können auch eine paradoxe Angina pectoris auslösen.

Nach der Verabreichung der Wirkstoffe vom Verapamil- und Diltiazem-Typ können Erregungsleitungsstörungen, Hypotonie, niedrige Herzfrequenz, Gesichtsrötung, Verstopfung und Hautveränderungen auftreten. Es kann auch zu einer Verschlechterung der Herzschwäche kommen [3] [11] [12].

#### **6.1.4.6 Interaktionen**

Wenn Kalziumkanalblocker zusammen mit Medikamenten eingenommen werden, die auch mit CYP3A4 interagieren, kann es zu Wechselwirkungen kommen.

Rifampicin induziert das Enzym CYP3A4 und kann so die Konzentration von Kalziumkanalblockern im Blut senken, sodass diese den therapeutischen Bereich unterschreitet. Carbamazepin und Phenytoin wirken ebenfalls enzyminduzierend und beschleunigen den Abbau von Kalziumkanalblockern. Erythromycin und Itraconazol hemmen die Wirkung von CYP3A4 und steigern dadurch den Effekt von Kalziumkanalblockern. Die simultane Verabreichung von Grapefruitsaft und Kalziumkanalantagonisten vom Dihydropyridin-Typ bewirkt einen Anstieg der Bioverfügbarkeit der letzteren. Parallele Verabreichung von anderen CYP3A4-Substraten wie Antimykotika, Antihistaminika, Immunsuppressiva oder Protease-Inhibitoren mit Kalziumkanalblockern kann den Spiegel dieser Substanzen steigern.

Besitzt einer dieser Wirkstoffe eine höhere Tendenz als Kalziumkanalblocker zur Interaktion mit CYP3A4, dann nimmt die Konzentration von Kalziumkanalblockern zu. Wenn Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ zusammen mit anderen Antihypertensiva angewendet werden, kann der Blutdruck weiter reduziert werden. Verapamil kann bei gleichzeitiger Verabreichung mit Digoxin seinen Plasmaspiegel erheblich steigern [3] [11] [12].

#### **6.1.4.7 Kontraindikationen**

Bei akutem Koronarsyndrom, Herzinsuffizienz, schwerem Blutdruckabfall oder bestehender Überempfindlichkeit gegenüber Kalziumkanalblockern ist deren Anwendung kontraindiziert.

Verapamil darf bei vorbestehenden Erregungsleitungsstörungen und Sick-Sinus-Syndrom nicht eingesetzt werden. Weitere Kontraindikationen sind dekompensierte Herzinsuffizienz, kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt und niedriger Blutdruck.

Da bei Ratten und Mäusen peroral verabreichte Dihydropyridine und Diltiazem teratogen waren, sind sie auch in der Schwangerschaft kontraindiziert [3] [11] [15].

### 6.1.5 ACE-Hemmer

Patienten mit gesteigertem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse profitieren erheblich von einer Behandlung mit ACE-Hemmern. Sie sind weit verbreitet in der Behandlung von Patienten mit einem überstandenen Myokardinfarkt, Patienten mit Bluthochdruck oder chronischer ischämischer Herzerkrankung einschließlich Angina Pectoris und bei Diabetespatienten, die ein sehr hohes Risiko für Gefäßerkrankungen haben. Die Vorteile von ACE-Hemmern sind offensichtlich bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung und erhöhtem Risiko, insbesondere wenn ein Diabetes mellitus oder eine Dysfunktion des linken Ventrikels vorliegt und bei Patienten, die eine nicht ausreichende Kontrolle über Blutdruck und LDL-Cholesterin mithilfe von Betablockern und Statinen erreichen. Bei Patienten mit einem großen Infarkt oder einer systolischen ventrikulären Dysfunktion sollten ACE-Hemmer langfristig eingenommen werden. Ihr Wirkungsmechanismus beruht auf einer Verringerung von ventrikulärem Remodelling nach Infarkt mit einer anschließenden Reduktion des Risikos für eine Herzinsuffizienz. Die Rate wiederkehrender Infarkte kann bei Patienten, die nach einem Infarkt chronisch mit ACE-Hemmern behandelt werden, niedriger sein. Dennoch ist die routinemäßige Verabreichung von ACE-Hemmern bei KHK-Patienten, die eine normale linksventrikuläre Funktion haben und deren Blutdruck- und LDL-Werte mithilfe von anderen Therapiemöglichkeiten im Normbereich sind, nicht sinnvoll, weil sie die Häufigkeit von Ereignissen nicht reduziert [2] [16].

Als Nebenwirkungen können schwere Hypotonie, Durchfall, Dysgeusie und Reizhusten auftreten [17].

## 6.1.6 Ivabradin

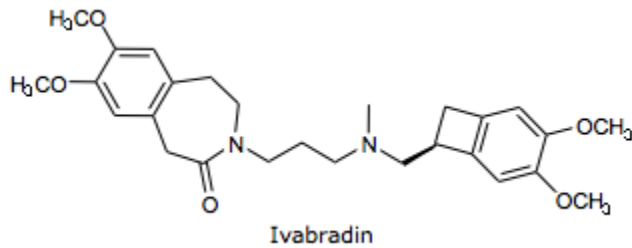


Abbildung 9: Strukturformel von Ivabradin (31)

### 6.1.6.1 Wirkmechanismus

Ivabradin blockiert den If-Kanal im Sinusknoten und senkt dadurch die Herzfrequenz. Dabei bleibt das adrenerge System unbeeinträchtigt, d.h. die Kontraktionskraft des Herzens ändert sich nicht [3] [11].

Ivabradin beeinflusst in keinerlei Hinsicht die Erregungsübertragung im Vorhof, im Ventrikel oder zwischen Vorhof und Ventrikel [6].

### 6.1.6.2 Wirkungen

Ivabradin kann in der Therapie der chronischen stabilen Angina pectoris eingesetzt werden. Dieses Präparat wird jedoch nur bei Menschen mit unauffälligem Sinusrhythmus, bei bestehenden Kontraindikationen gegen Beta-Blocker, bei Überempfindlichkeit gegenüber Beta-Blocker oder bei unzureichendem Ansprechen auf Beta-Blocker angewendet [11].

### 6.1.6.3 Dosierung

Ivabradin sollte zweimal pro Tag in einer Dosis von 5 mg verabreicht werden. Kontrolliert man die Herzfrequenz regelmäßig, dann darf die Maximaldosis von zweimal 7,5mg nach 21 Tagen erreicht werden [6] [11].

#### **6.1.6.4 Pharmakokinetik**

Obwohl Ivabradin gut resorbiert wird, liegt seine Bioverfügbarkeit aufgrund des starken First-Pass-Effekts bei etwa 40%. Mit Hilfe von CYP3A4 entsteht aus Ivabradin eine aktive Substanz. Die Halbwertszeit von Ivabradin beträgt ca. 11 Stunden.

#### **6.1.6.5 Nebenwirkungen**

Eine häufige Nebenwirkung nach der Einnahme von Ivabradin ist eine erniedrigte Herzfrequenz. Typische Nebenwirkungen von Ivabradin sind lichtbedingte visuelle Störungen, sog. Phosphene. Sie entwickeln sich in den ersten 60 Tagen nach Therapiebeginn und betreffen ca. 15% der Menschen, denen Ivabradin verschrieben wurde. Eine Erklärung dafür ist die Blockade des entsprechenden If-Kanals in der Retina [11].

Nach der Einnahme von Ivabradin besteht auch die Gefahr der Entwicklung von Vorhofflimmern [6].

#### **6.1.6.6 Interaktionen**

Da die Metabolisierung von Ivabradin über CYP3A4 durchgeführt wird, darf es nicht zur gleichen Zeit mit Medikamenten verabreicht werden, die die Wirkung dieses Enzyms hemmen. Andererseits können enzyminduzierende Medikamente seinen Abbau beschleunigen und die Wirksamkeit verringern [11].

#### **6.1.6.7 Kontraindikationen**

Bei einer zuvor bekannten Unverträglichkeit gegenüber Ivabradin oder einem der Bestandteile und bei einer Herzschlagfrequenz unter 60 Schlägen pro Minute im Ruhezustand ist die Verabreichung von Ivabradin kontraindiziert. Weitere Kontraindikationen sind akuter Herzinfarkt, kardiogener Schock, schwerer Blutdruckabfall, Syndrom des kranken Sinusknotens, starke Einschränkung der Leberfunktion, instabile Angina pectoris, akute oder instabile Herzinsuffizienz und AV-Blockierung 3. Grades. Ivabradin darf nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit angewendet werden. Es darf auch nicht mit Verapamil oder Diltiazem kombiniert werden [11] [18]

## 6.1.7 Ranolazin

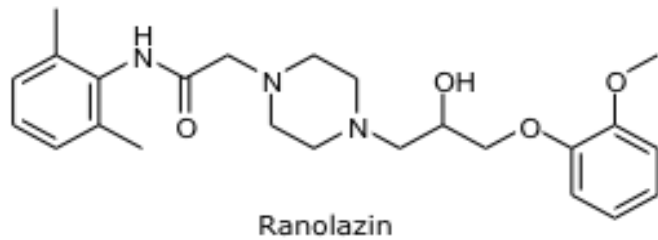


Abbildung 10: Strukturformel von Ranolazin (32)

### 6.1.7.1 Wirkmechanismus

Bei Ischämie in der Herzgegend steigt der Natriumspiegel in den Zellen und dann auch der Kalziumspiegel, da Kalziumkanäle in Abhängigkeit von der Natriumkonzentration aktiv sind. Der Anstieg der Natriumkonzentration wird durch eine Verlängerung des Natriumioneneinstroms bewirkt. Ranolazin wirkt selektiv, lässt die Natriumionen nicht in die Zellen einströmen, was zu einer verminderten Aktivität der Kalziumkanäle im Herzmuskelgewebe führt. Infolgedessen sinkt die Kontraktilität und die Blutversorgung des Herzens nimmt zu. Ranolazin greift auch in den zellulären Metabolismus ein und sorgt dafür, dass Myokardzellen eine Unterversorgung mit Sauerstoff besser überstehen [11] [12].

### 6.1.7.2 Wirkungen

Ranolazin ist als Zusatztherapie bei stabiler Angina pectoris zugelassen, wenn andere Arzneimittel nicht ausreichend wirken oder schlecht verträglich sind.

Ranolazin zeigt besonders gute Wirkung bei Patienten mit Diabetes mellitus mit überdurchschnittlich hohen HbA1c-Werten [6] [11] [12].

### 6.1.7.3 Dosierung

Die Therapie mit Ranolazin erfolgt in einer Initialdosierung von zweimal 375mg pro Tag. Nach 2 Wochen kann die Dosis auf zweimal 500mg erhöht werden. Die maximale Dosis von Ranolazin beträgt zweimal täglich 750mg [6] [11] [19].

#### **6.1.7.4 Pharmakokinetik**

Ranolazin wird unterschiedlich stark resorbiert. Seine Bioverfügbarkeit beträgt im Durchschnitt 55% und seine Halbwertszeit ca. 90 Minuten. Seine Metabolisierung wird über das CYP3A4 und CYP2D6 durchgeführt, Ranolazin kann die Wirkung von CYP3A4 und P-Glykoprotein hemmen. Dieses Medikament wird zu einem Viertel über den Darm und zu drei Viertel über die Nieren ausgeschieden [11].

#### **6.1.7.5 Nebenwirkungen**

Als Nebenwirkungen wurden Cephalaea, Nausea, Vertigo und Schwäche beschrieben [11].

#### **6.1.7.6 Interaktionen**

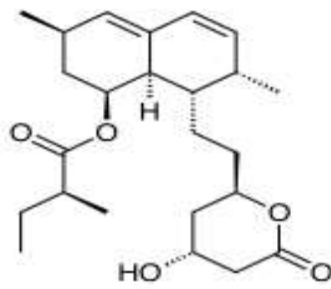
Da Ranolazin zu einer Verlängerung der QT-Zeit führt, sollte es nicht gemeinsam mit anderen Arzneimitteln wie Amitryptilin eingesetzt werden, die ebenfalls die QT-Zeit prolongieren. Medikamente wie Diltiazem, die eine mittelmäßige Hemmung von CYP3A4 bewirken, können den Plasmaspiegel von Ranolazin steigern. Auch der Einsatz von Substanzen wie Ciclosporin oder Verapamil, die eine hemmende Wirkung auf P-gp haben, kann zu einer Erhöhung der Konzentration von Ranolazin im Blut führen. Durch die Kombination mit Arzneimitteln wie Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin oder Johanniskraut, die CYP3A4 induzieren, kann der Plasmaspiegel von Ranolazin signifikant reduziert werden. Aus diesem Grund werden diese Kombinationen nicht empfohlen. Ranolazin wird zum Teil über CYP2D6 verstoffwechselt, daher kann die Blockade dieses Enzyms durch Paroxetin einen Anstieg seines Plasmaspiegels bewirken. Da Ranolazin selbst eine geringe Hemmung von CYP3A4 auslöst, kann es in Kombination mit Simvastatin zu einer Rhabdomyolyse führen. Deshalb wird in diesen Fällen eine Maximaldosis von Simvastatin von 20mg einmal pro Tag empfohlen. Ranolazin hat auch eine signifikante P-gp-inhibitorische Aktivität und kann daher die Plasmakonzentration von Digoxin steigern [11] [12] [19].

#### **6.1.7.7 Kontraindikationen**

Die Gabe von Ranolazin ist bei schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz kontraindiziert [11].

Ranolazin darf nicht zusammen mit starken Hemmern von CYP3A4 wie Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Inhibitoren, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon oder Grapefruitsaft angewendet werden. Bei niedrigem Gewicht ( $\leq 60$  kg), höherem Lebensalter, mittelschwerer bis schwerer Herzinsuffizienz, gleichzeitiger Einnahme von CYP3A4- oder P-gp-Hemmern und leicht eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist Vorsicht geboten [19].

## 6.1.8 Statine



Lovastatin

Abbildung 11: Strukturformel von Lovastatin (33)

Statine werden auch Inhibitoren der Cholesterinsynthese genannt. Eine Reduktion des Cholesterinspiegels im Blut mit Hilfe von Statinen und einer gesunden Ernährung kann zu einem Rückgang der Rate wiederkehrender Herzinfarkte und zu einer Verlängerung der Lebensdauer führen. Vermutlich spielen diese therapeutischen Maßnahmen nicht nur in der Sekundärprävention, sondern auch in der Primärprävention eine große Rolle [17].

### 6.1.8.1 Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Statinen beruht auf einer kompetitiven Blockade der Hydroxymethylglutaryl-CoA-Reduktase. Dieses Enzym spielt eine entscheidende Rolle in der Synthese von Cholesterin. Anschließend sinkt der intrazelluläre Cholesterinspiegel und LDL-Rezeptoren werden hauptsächlich an den Leberzellen in größerem Maße exprimiert. Infolgedessen findet eine erhöhte Aufnahme von LDL-Cholesterin aus dem Blut statt und es kommt zu einer Abnahme seines Spiegels. Darüber hinaus sinkt die Triglyceridkonzentration im Blut und die HDL-Cholesterinkonzentration steigt leicht an [6] [12] [17].

### 6.1.8.2 Vertreter



Abbildung 12: Strukturformel von Atorvastatin (34)

Der erste Wirkstoff in dieser Gruppe war Lovastatin. Alle weiteren Arzneimittel ähneln dem Lovastatin in Bezug auf Haupt- und Nebenwirkungen. In Abhängigkeit von der Dosis können Statine den LDL-Cholesterinspiegel im Blut um 20% bis 50% reduzieren. Es konnte in klinischen Studien nachgewiesen werden, dass eine erhebliche Reduktion des LDL-Cholesterins die Sterblichkeitsrate senkt. [17].

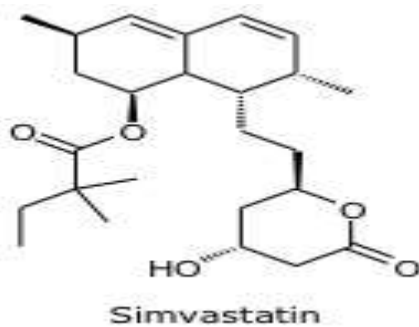


Abbildung 13: Strukturformel von Simvastatin (35)

### 6.1.8.3 Wirkungen

Bei der Vorbeugung von koronarer Herzkrankheit und Reinfarkten sind Statine die Therapie der ersten Wahl. Zusätzlich üben Statine einen vorteilhaften Effekt auf das Endothel aus, verhindern die Thrombozytenaggregation und erhöhen die Durchblutung im ischämischen Gewebe.

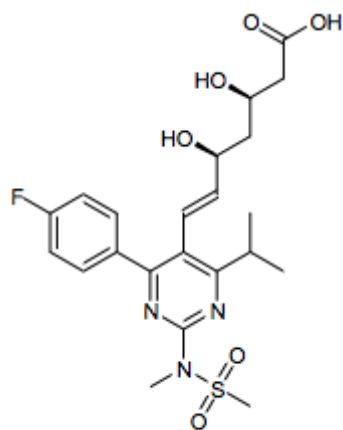
Statine tragen auch zur Stabilisierung der Plaques an den Wänden der Blutgefäße bei, reduzieren den Blutdruck und können Gene für entzündungshemmende Substanzen wie Zytokine regulieren. Ferner beeinflussen sie auch die Exprimierung eines Gens, das an der Regulation der Produktion von Stickstoffmonoxid beteiligt ist. Insgesamt wird eine Reihe von positiven Effekten beobachtet, die nicht direkt mit der Verminderung des Cholesterins zusammenhängt. Die Gruppe dieser Effekte nennt man pleiotrope Wirkungen [12] [17].

#### 6.1.8.4 Wirkungseintritt und -dauer

Die Einleitung von Statinen sollte mindestens 3 Monate nach Beginn einer fettsenkenden Diät erfolgen. Änderungen der Dosis sollten in großen Abständen vorgenommen werden, dabei soll die fettsenkende Diät nicht unterbrochen werden [12].

Da die Cholesterinsynthese in der Nacht ihren Höhepunkt erreicht, sollten Statine abends verabreicht werden [17].

Von den Statinen, die relativ lange wirken, zeigen Atorvastatin und Rosuvastatin die stärkste Wirksamkeit [6].



Rosuvastatin

Abbildung 14: Strukturformel von Rosuvastatin (36)

#### **6.1.8.5 Pharmakokinetik**

In Bezug auf die Pharmakodynamik sind alle Statine gleich, aber in Bezug auf die Pharmakokinetik sind signifikante Unterschiede erkennbar. Die orale Bioverfügbarkeit von Statinen hängt in hohem Maße vom First-Pass-Effekt ab. Die Wirksamkeit von Statinen beruht daher nicht auf ihrer Konzentration im Blut, da sie bereits in der Leber ihre Wirkung entfalten. Mit Ausnahme von wasserlöslichem Pravastatin erfolgt die Metabolisierung aller klinisch relevanten Statine mit Hilfe von CYP-450-abhängigen Enzymen [17].

Der größte Teil der aufgenommenen Dosis wird über die Galle und 5–20% werden mit dem Harn ausgeschieden. Die Halbwertszeiten dieser Medikamente liegen zwischen 1 und 3 Stunden mit Ausnahme von Atorvastatin (14 Stunden), Pitavastatin (12 Stunden) und Rosuvastatin (19 Stunden) [13].

#### **6.1.8.6 Nebenwirkungen**

Statine werden meistens sehr gut vertragen. In 20-30% der Fälle berichtet man von reversiblen Erhöhungen der Kreatinkinase, Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase im Serum. In den meisten Fällen sind diese Nebenwirkungen in den ersten Tagen nach Anfang der Therapie zu sehen und führen nicht zum Absetzen des Arzneimittels. Schwerwiegende Myopathien sind nach der Einführung von Statinen eine Rarität. Es kann selten auch zu einer Rhabdomyolyse und einer massiven Schädigung der Leber kommen. Aus diesen Gründen sind Kontrollen der Transaminasen und der Kreatinkinase erforderlich, vornehmlich in den ersten Monaten nach Therapiebeginn und bei Anpassungen der Dosis. Da Medikamente, die eine Blockade des CYP-Enzyms verursachen, einen Anstieg der Serumkonzentration von Statinen bewirken, sind diese Nebenwirkungen vor allem bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP-Hemmstoffen zu sehen. Gleiches gilt für Fibrate, die die Biotransformation von Statinen verhindern [17].

Weitere Nebenwirkungen sind Cephalaea, Schlafstörungen, Pruritus, Xerostomie und Magen-Darm-Beschwerden [12].

#### **6.1.8.7 Kombinationsmöglichkeiten**

Zeigen Statine keine ausreichende Wirkung, dürfen sie mit Ezetimib oder Anionenaustauschern kombiniert werden. Aufgrund des Risikos einer Rhabdomyolyse dürfen Statine nur dann zusammen mit Fibraten verabreicht werden, wenn dies genau angegeben ist [6] [12].

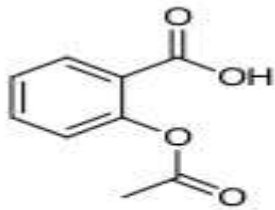
#### **6.1.8.8 Interaktionen**

CYP-450-Inhibitoren wie Azol-Antimykotika, Makrolid-Antibiotika, Fibrate, Grapefruitsaft oder Ciclosporin können die Biotransformation von Statinen verringern und ihren Plasmaspiegel steigern. Infolgedessen können zahlreiche Nebenwirkungen auftreten. Solche Wechselwirkungen sind vor allem bei Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin zu erwarten, da sie zum größten Teil durch CYP3A4 verstoffwechselt werden. Im Gegensatz zu ihnen sieht man beim Fluvastatin Interaktionen mit ganz anderen Wirkstoffen [12] [17].

#### **6.1.8.9 Kontraindikationen**

Bei gravierenden metabolischen Störungen, Leber- oder Muskelkrankheiten dürfen Statine nicht eingesetzt werden. Darüber hinaus sind sie während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Bei Schilddrüsenunterfunktion, Niereninsuffizienz, Sarkopenie oder Alkoholmissbrauch ist Vorsicht geboten [6] [12].

## 6.1.9 Acetylsalicylsäure



Acetylsalicylsäure

Abbildung 15: Strukturformel von Acetylsalicylsäure (37)

Acetylsalicylsäure ist der Hauptvertreter der Gruppe von Hemmstoffen der Blutplättchenaggregation [12].

### 6.1.9.1 Wirkungsmechanismus

Die Wirkung von Acetylsalicylsäure kommt durch eine irreversible Hemmung der Cyclooxygenase-1 in den Thrombozyten zustande. Infolgedessen geht die Produktion von COX-1 in den Thrombozyten verloren und daher kann lebenslang keine Koagulation über Thromboxan A<sub>2</sub> stattfinden. Acetylsalicylsäure inhibiert auch die Cyclooxygenase-2 in den Endothelzellen der Blutgefäße und führt zu einer vorübergehenden Einstellung der Produktion von Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>), das als Antagonist von Thromboxan A<sub>2</sub> wirkt. Da eine erneute Bildung von Cyclooxygenasen im Endothel der Blutgefäße möglich ist, ergibt sich insgesamt eine gerinnungshemmene Wirkung von ASS [12].

### 6.1.9.2 Wirkungen

Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung wie 30-100 mg täglich kann in der Sekundärprävention von Myokardinfarkt oder Schlaganfall verwendet werden.

Weitere Indikationen für die Anwendung von ASS sind perkutane Koronarinterventionen wie PTCA und Stentimplantation. Da bei Gesunden die Nebenwirkungen die Vorteile übersteigen, sollte auf die Therapie mit Acetylsalicylsäure verzichtet werden. In etwa 20% der Fälle tritt die sogenannte "Resistenz gegenüber Aspirin" auf. Dabei wird mit ASS keine vollständige gerinnungshemmende Wirkung erzielt.

Heutzutage werden in diesen Fällen Gerinnungstests nur bei Patienten empfohlen, die gar nicht auf die Therapie ansprechen. Bei Bedarf darf ASS gemeinsam mit Clopidogrel eingesetzt werden [6] [12] [17].

### **6.1.9.3 Dosierung**

Zur Hemmung der Thrombozytenaggregation wird Acetylsalicylsäure in einer Dosis zwischen 30 und 100mg täglich verschrieben [12].

Bei Patienten mit NSTEMI sollte dieses Medikament intravenös und so schnell wie möglich in einer Dosierung zwischen 250 und 500mg verabreicht und danach lebenslang in einer Dosis von 100 mg pro Tag eingenommen werden. Bei STEMI kann ASS als Ergänzungstherapie ebenfalls in einer Dosis von 250 bis 500mg intravenös eingeleitet werden [11].

### **6.1.9.4 Pharmakokinetik**

Die orale Bioverfügbarkeit von Acetylsalicylsäure liegt bei ungefähr 50% und die Eliminationshalbwertszeit bei 20 Minuten. Obwohl Acetylsalicylsäure relativ schnell verstoffwechselt wird, kommt es nicht zu einer Reduktion ihrer Wirkung, da die Hemmung von COX-1 in Blutplättchen bereits in der Vena portae hepatis zustandekommt [17].

### **6.1.9.5 Wirkungseintritt und Wirkungsdauer**

Die Acetylierung von Thrombozyten wird nach oraler Verabreichung von Acetylsalicylsäure zum größten Teil bereits in der Portalvene durchgeführt.

Dadurch bleibt nur ein geringer Anteil der Acetylsalicylsäure für die Wirkung in den peripheren Gefäßen übrig und das Prostacyclin kann ungestört gebildet werden.

Nach dem Absetzen wirkt die Acetylsalicylsäure noch 8 bis 10 Tage.

Dies muss bei chirurgischen Eingriffen mit hoher Blutungsgefahr wie in der Augenheilkunde und Neurochirurgie in Betracht gezogen werden [12] [17].

#### **6.1.9.6 Nebenwirkungen**

Bei Einnahme von Acetylsalicylsäure wird die Aggregation von Blutplättchen blockiert und in geringerem Maß werden Prostaglandine produziert, die für den Schutz der Magenschleimhaut verantwortlich sind.

Infolgedessen können Entzündungen der Magenschleimhaut, Geschwüre und Blutungen im Gastrointestinaltrakt auftreten. Erwachsene Patienten mit Asthma bronchiale können aufgrund der erhöhten Produktion von Leukotrienen eine Verengung der Bronchien entwickeln, sog. Analgetikaasthma. Bei niedrigen Dosierungen werden meistens keine weiteren unerwünschten Wirkungen beobachtet [6] [12] [17].

#### **6.1.9.7 Interaktionen**

Bei simultaner Anwendung mit Metamizol oder anderen COX-Hemmstoffen wie Ibuprofen kann die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung der Acetylsalicylsäure vermindert sein. Die gleichzeitige Gabe von ASS mit nicht-steroidalen Antirheumatika kann auch eine zunehmende Anzahl von Nebenwirkungen im Verdauungstrakt auslösen. In Kombination mit Gerinnungshemmern steigt das Blutungsrisiko an. Ferner kann ASS den blutdrucksenkenden Effekt der ACE-Hemmer abschwächen. Die Anwendung von ASS mit selektiven COX-2 Hemmern führt dazu, dass sie ihre Selektivität verlieren [6] [12] [17].

#### **6.1.9.8 Kontraindikationen**

Bei bekannter Unverträglichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure oder anderen Salicylaten, bei Bronchospasmen, Nesselsucht oder allergieähnlichen Zeichen in der Vorgeschichte nach der Anwendung von ASS oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika, aber auch bei stark eingeschränkter Funktion der Leber, der Niere oder des Herzens ist die Gabe von Acetylsalicylsäure kontraindiziert. Weitere Kontraindikationen sind aktive Magen- und/oder Duodenalgeschwüre, Blutungen im Verdauungstrakt, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und pathologisch gesteigerte Blutungsneigung. Es wird auch davon abgeraten, Acetylsalicylsäure im letzten Trimenon der Schwangerschaft zu verwenden. Im ersten und zweiten Trimenon und während der Stillzeit darf ASS nur bei strenger Indikation verordnet werden [12] [20].

## 6.1.10 Clopidogrel

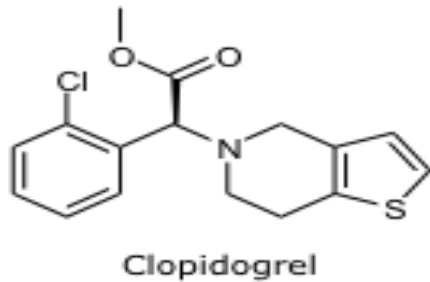


Abbildung 16: Strukturformel von Clopidogrel (38)

### 6.1.10.1 Wirkmechanismus

Clopidogrel ist eigentlich eine Vorstufe eines Wirkstoffs und muss zuerst über CYP2C19 in eine aktive Form überführt werden. Im Gegensatz zu Aspirin hat Clopidogrel keinen Einfluss auf den Stoffwechsel von Prostaglandinen. Seine Wirkung beruht auf einer irreversiblen Blockade von ADP-Rezeptoren vom Subtyp P2Y<sub>12</sub> an den Blutplättchen. Folglich kann ADP seinen gerinnungsfördernden Effekt nicht ausüben und die Thrombozyten können sich nicht über das Glykoprotein IIb/IIIa vernetzen [6] [12] [13] [17].

### 6.1.10.2 Wirkungen

Clopidogrel wird zur Prävention von akutem Koronarsyndrom, ischämischem Schlaganfall, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und nach Stentimplantationen in die Herzkranzgefäße bei bestehender Intoleranz gegenüber Acetylsalicylsäure angewendet. In gravierenden Fällen kann Clopidogrel sogar mit Acetylsalicylsäure kombiniert werden [6] [12] [17].

### 6.1.10.3 Wirkungseintritt und Wirkungsdauer

Da Clopidogrel die ADP-Rezeptoren irreversibel hemmt, wirkt es nach Beendigung der Therapie noch etwa 5 bis 10 Tage [12].

### 6.1.10.4 Dosierung

Die antithrombotische Wirkung von Clopidogrel ist dosisabhängig, innerhalb von 5 Stunden nach einer oralen Aufsättigungsdosis von 300mg wird 80% der Thrombozytenaktivität gehemmt.

Die Erhaltungsdosis von Clopidogrel beträgt 75 mg täglich, wodurch eine maximale Thrombozytenhemmung erreicht wird. Bei NSTEMI sollte die allererste Dosis von Clopidogrel 300mg betragen, damit es schnell wirkt. Danach sollte Clopidogrel einmal täglich in einer Dosis von 75 mg verschrieben werden, gefolgt von einer Aspirindosis von 75 bis 325 mg pro Tag. Bei Patienten mit STEMI beträgt die tägliche Dosis von Clopidogrel 75 mg in Kombination mit Aspirin wie oben und bei frischen Herzinfarkten, Schlaganfällen oder peripheren Gefäßerkrankungen beträgt die Tagesdosierung 75 mg pro Tag [6] [13] [17].

#### **6.1.10.5 Pharmakokinetik**

Clopidogrel wird im Körper über einen von zwei Hauptmechanismen metabolisiert. Etwa 85% der verabreichten Dosis werden durch Esterasen in der Leber zu einem inaktiven Derivat der Carbonsäure hydrolysiert, während die restlichen ~ 15% über zwei CYP-vermittelte Oxidationsreaktionen (vorwiegend CYP2C19) zu einem aktiven Thiolmetaboliten umgewandelt werden, der für die Hemmung der Thrombozytenaggregation verantwortlich ist. Genetische Polymorphismen im CYP2C19-Gen, die aktiv die Bildung von Metaboliten vermindern und folglich die gerinnungshemmende Aktivität des Arzneimittels herabsetzen, sind mit einer Variabilität in Reaktion auf Clopidogrel verbunden. Träger der CYP2C19 \* 2-Allele mit reduzierter Funktion, die Clopidogrel einnehmen, haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, insbesondere beim akuten Koronarsyndrom, das mit perkutaner Koronarintervention behandelt wird [13].

#### **6.1.10.6 Nebenwirkungen**

Als Nebenwirkungen fallen Magen-Darm-Beschwerden, Cephalaea, Vertigo und Blutungen auf. Insgesamt sind Magen-Darm-Beschwerden nicht so häufig wie bei der Therapie mit ASS. Extrem selten kann sich auch eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura entwickeln [6] [12].

#### **6.1.10.7 Interaktionen**

Wird Clopidogrel gleichzeitig mit anderen gerinnungshemmenden Arzneimitteln oder Ibuprofen eingesetzt, steigt das Blutungsrisiko an. Clopidogrel sollte nicht mit Repaglinid aufgrund von erhöhtem Risiko für Unterzuckerung kombiniert werden.

Eine Reihe von Substanzen wie Nifedipin, Amlodipin, Nitrendipin, Omeprazol kann die Wirksamkeit von Clopidogrel reduzieren [6] [12] [17].

#### **6.1.10.8 Kontraindikationen**

Bei vorbestehender Überempfindlichkeit gegenüber Clopidogrel oder einem der enthaltenen Bestandteile, stark eingeschränkter Leberfunktion, pathologisch gesteigerter Blutungsneigung und aktiven Magen- oder Duodenalgeschwüren ist die Anwendung von Clopidogrel kontraindiziert. Clopidogrel darf auch nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit verwendet werden [12] [21].

#### **6.1.11 Weitere Thrombozytenaggregationshemmer**

Prasugrel ist ähnlich wie Clopidogrel bei akutem Koronarsyndrom zugelassen.

Bei Patienten mit TIA oder Schlaganfall in der Anamnese ist dieses Arzneimittel wegen erhöhtem Blutungsrisiko kontraindiziert.

Ticagrelor ist ein neuer ADP-Inhibitor, der auch zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms indiziert ist, vor allem bei Unverträglichkeit gegenüber oder in Kombination mit Acetylsalicylsäure.

Die GP IIb/IIIa-Antagonisten werden auch bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom angewendet. Diese Wirkstoffgruppe umfasst Abciximab, Tirofiban und Eptifibatid [11] [13].

## 6.2 Perkutane koronare Intervention

Die perkutane Koronarintervention ist das häufigste Revaskularisationsverfahren in den Vereinigten Staaten von Amerika, mit fast 600.000 Patienten pro Jahr wird sie mehr als doppelt so häufig durchgeführt als die Bypass-Operation an den Koronararterien. Bei der Angioplastie wird die Arterie mit einem Ballonkatheter aufgedehnt und die Plaque vom Lumen weggedrückt, wodurch das gesamte Gefäß vergrößert wird.

Angioplastie führt selten zu einer Embolisation von atherosklerotischem Material. Aufgrund von nicht elastischen Plaquebestandteilen kann die Dehnung des Gefäßes durch den Ballon zu kleinen Dissektionen führen, die in das Lumen hineinragen und die Bildung eines akuten Thrombus verursachen können.

Falls die Dissektionen schwerwiegend sind, können sie das Lumen verschließen oder einen akuten thrombotischen Verschluss der Arterie induzieren. Mit Hilfe von Stents wird diese Komplikation verhindert, indem die Dissektion gegen die Gefäßwand gedrückt wird.

Stents werden derzeit bei mehr als 90% der Koronarangioplastieverfahren eingesetzt. Das sind Drahtgeflechte, die meistens aus Edelstahl bestehen und über einen deflatierten Angioplastieballon komprimiert werden. Wenn der Ballon aufgeblasen wird, vergrößert sich der Stent und erreicht den Durchmesser des Gefäßlumens. Ein antiproliferativer Wirkstoff ist an einem Metallstent unter Verwendung einer dünnen Polymerbeschichtung befestigt. Diese Stents konnten das Auftreten einer klinischen Restenose um 50% reduzieren, so dass bei unkomplizierten Läsionen eine symptomatische Restenose bei 5 –10% der Patienten aufgetreten ist.

Stents der ersten Generation wurden entweder mit Sirolimus oder Paclitaxel beschichtet, während medikamentenfreisetzende Stents der zweiten Generation neuere Wirkstoffe wie Everolimus, Biolimus und Zotarolimus beinhalten.

Diese Stents der zweiten Generation scheinen wirksamer als jene der ersten Generation zu sein mit weniger Komplikationen wie frühe oder späte Stentthrombose und haben daher die Stents der ersten Generation ersetzt [2].

### **6.2.1 Indikationen**

Bei Patienten mit chronisch stabiler Angina pectoris unterscheidet man 2 wichtige Indikationen für die koronare Revaskularisation. Erstens dient sie der Verbesserung der Symptome der Angina pectoris bei Patienten, die trotz einer adäquaten medizinischen Therapie symptomatisch bleiben und zweitens wird dieses Verfahren bei Patienten mit schwerer Koronarerkrankung eingesetzt, um die Sterblichkeitsrate zu senken. Perkutane koronare Intervention wird häufig bei Patienten mit Symptomen und Anzeichen einer Ischämie aufgrund von Stenosen von einem oder zwei Gefäßen und bei ausgewählten Patienten mit koronarer Dreifäßerkrankung eingesetzt. Sie kann viele Vorteile gegenüber der Operation bieten.

Die häufigste klinische Indikation für die PCI ist eine Angina pectoris, die trotz medikamentöser Therapie das alltägliche Leben limitiert, begleitet von Anzeichen einer Ischämie während eines Belastungstests. PCI verbessert die Ergebnisse bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder bei Anwendung im frühen Verlauf des Myokardinfarktes mit oder ohne kardiogenem Schock. Bei Patienten mit stabiler Belastungsangina haben jedoch klinische Studien bestätigt, dass PCI die Häufigkeit von Todesfällen oder Herzinfarkten im Vergleich zu einer optimalen medikamentösen Therapie nicht reduziert.

### **6.2.2 Wirksamkeit**

Erfolgreiche Interventionen, definiert als Reduktion der Verengung der Stenose auf weniger als 20% des Durchmessers, treten bei 95–99% der Patienten ein.

Niedrigere Erfolgsraten sind bei Patienten mit gewundenen, kleinen oder verkalkten Gefäßen oder chronischen Totalverschlüssen zu sehen. Chronische Totalverschlüsse weisen die niedrigsten Erfolgsraten (60–70%) auf und ihre Rekanalisation wird normalerweise nicht angestrebt, es sei denn, die Okklusion ist neu (innerhalb der letzten 3 Monate) oder es liegen günstige anatomische Verhältnisse vor.

### **6.2.3 Komplikationen**

Schwerwiegende Komplikationen sind selten, umfassen jedoch eine Sterblichkeitsrate von 0,1–0,3% für elektive Fälle, einen großen Myokardinfarkt in weniger als 3% und einen Schlaganfall in weniger als 0,1% der Fälle [2].

Ältere Patienten (über 65 Jahre), die sich einem Notfall oder einem dringenden Eingriff unterziehen, an einer chronischen Nierenerkrankung leiden, mit einem ST-Strecken-Hebungsinfarkt vorstellig sind oder unter Schock stehen, haben ein deutlich höheres Risiko.

Herzinfarkte während einer perkutanen Koronarintervention können aus mehreren Gründen auftreten, einschließlich eines akut okkludierenden Thrombus, schwerer Koronardissektion, Embolisation von Thrombus oder atherosklerotischem Material oder Verschluss eines Gefäßseitenastes an der Stelle der Angioplastie. Die meisten Herzinfarkte sind klein und können nur durch einen Anstieg der Kreatinphosphokinase oder Troponinspiegel nach dem Eingriff erkannt werden.

Bei einem drei- bis fünffachen Anstieg der Werte über der Norm spricht man von Myokardinfarkten mit signifikanten Enzymerhöhungen. Diese sind längerfristig mit einem weniger günstigen Ergebnis verbunden.

Koronarstents können, aufgrund ihres Gerüsteffekts, die Koronardissektionen weitgehend verhindern. Metallstents neigen auch zu Stentthrombosen, die entweder akut (<24 h), oder subakut (1–30 Tage) auftreten können. Diese Komplikationen können durch vollständige Erstentfaltung des Stents und die Verwendung von dualer Antiplättchentherapie (Aspirin plus ein P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor-Blocker wie Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor) verbessert werden. Späte (30 Tage – 1 Jahr) und sehr späte Stentthrombosen (> 1 Jahr) treten insgesamt sehr selten auf, aber etwas häufiger bei den Stents der ersten Generation, bei denen eine DAPT bis zu einem Jahr oder länger erforderlich ist.

Die Verwendung von Stents der zweiten Generation steht in Assoziation mit niedrigeren Raten von späten und sehr späten Stentthrombosen und eine verkürzte Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung ist möglich.

Ein vorzeitiges Absetzen der dualen Anti-Plättchen-Therapie, insbesondere im ersten Monat nach der Implantation, ist mit einem drei- bis neunfach erhöhtem Risiko für Stentthrombose verbunden. Eine Stentthrombose führt bei 10 – 20% der Patienten zum Tod und bei 30 – 70% der Patienten zu einem Myokardinfarkt.

Elektive Eingriffe, bei denen die Thrombozytenaggregationshemmung nach der Implantation von medikamentenbeschichteten Stents abgesetzt werden muss, sollten mindestens um 6 Monate und, falls möglich, um 12 Monate verschoben werden [2].

Die Restenose, also eine erneute Verengung der erweiterten Koronararterie, ist die häufigste Komplikation nach einer Angioplastie und tritt bei 20–50% der Patienten mit Ballonangioplastie, bei 10–30% der Patienten mit Metallstents und 5–15% der Patienten mit medikamentenfreisetzenden Stents innerhalb von einem Jahr nach dem Eingriff auf. Arzneimittelfreisetzende Stents vermindern weiter die Wahrscheinlichkeit einer Restenose durch eine Verringerung des übermäßigen neointimalen Wachstums über dem Stent. Wenn keine Restenose auftritt, ist das langfristige Ergebnis ausgezeichnet.

Die klinische Restenose ist durch ein Wiederauftreten von Angina pectoris oder von Symptomen innerhalb von 9 Monaten nach dem Eingriff gekennzeichnet.

Seltener tritt bei diesen Patienten ein Nicht-ST-Hebungsinfarkt (10%) oder ein ST-Hebungsinfarkt auf (2%).

Die Therapie der klinischen Restenosen besteht normalerweise darin, die PCI mit Ballondilatation zu wiederholen und einen medikamentenfreisetzenden Stent zu platzieren. Sobald ein Patient eine Restenose hatte, ist das Risiko einer zweiten Restenose weiter erhöht. Die Risikofaktoren für Restenosen sind Diabetes, Herzinfarkt, lange Läsionen, kleiner Durchmesser der Gefäße und suboptimales Ergebnis nach der ersten perkutanen koronaren Intervention [2].

## **6.3 Aortokoronare Bypassoperation**

Das bevorzugte Verfahren beinhaltet die Anastomosierung einer oder beider Brustarterien oder einer Radialarterie zur Koronararterie distal der obstruktiven Läsion. Für zusätzliche Obstruktionen, die man nicht mithilfe einer Arterie umgehen kann, wird ein Abschnitt einer Vene (in der Regel der Vena saphena magna) verwendet, um eine Verbindung zwischen der Aorta und der Koronararterie distal zur obstruktiven Läsion zu bilden.

### **6.3.1 Indikationen**

Die Indikationen für eine CABG richten sich in der Regel nach dem Schweregrad der Symptome, der Koronaranatomie und der ventrikulären Funktion. CABG eignet sich am besten bei Patienten mit einer Stenose des Hauptstammes der linken Koronararterie und bei Patienten mit koronarer Dreifäßerkrankung (insbesondere mit Diabetes und/oder eingeschränkter LV-Funktion), die eine Revaskularisation benötigen. Der ideale Patient für eine CABG ist männlich, jünger als 80 Jahre, hat keine anderen schwerwiegenden Erkrankungen und leidet unter Angina pectoris, die nicht ausreichend durch medikamentöse Therapie kontrolliert werden kann, oder verträgt keine medikamentöse Therapie.

### **6.3.2 Komplikationen**

Eine kongestive Herzinsuffizienz und/oder linksventrikuläre Dysfunktion, fortgeschrittenes Alter (> 80 Jahre), Reoperation, dringende Notwendigkeit für eine Operation und das Vorhandensein von Diabetes mellitus sind mit einer höheren perioperativen Sterblichkeitsrate assoziiert [2].

### **6.3.3 Kontraindikationen**

Zu relativen Kontraindikationen zählen eine generalisierte Koronarsklerose, stark reduzierte Ejektionsfraktion des linken Ventrikels (unter 20-30%) und das Vorhandensein von anderen Komorbiditäten, die das OP-Risiko deutlich erhöhen [6].

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] K. L. McCance und S. E. Huether, Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children, St. Louis: Elsevier Mosby, 2014.
- [2] D. Kasper, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo und J. Jameson, Harrison's Principles of Internal Medicine, New York: McGraw-Hill Education, 2015.
- [3] K.-H. Graefe, W. Lutz, H. Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2016.
- [4] H. E. Blum, D. Müller-Wieland, Klinische Pathophysiologie 10.Auflage, Thieme, 2018.
- [5] R. Griebler, J. Anzenberger und A. Eisenmann, „Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich: Angina Pectoris, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit. Epidemiologie und Prävention.“ Bundesministerium für Gesundheit, Wien, 2014.
- [6] G. Herold, „Innere Medizin,“ Gerd Herold, Köln, 2017.
- [7] U. Mons et al., „Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium.“ *BMJ*, 2015.
- [8] JH Southerland et al., „Periodontitis and diabetes associations with measures of atherosclerosis and CHD,“ *Atherosclerosis*, pp. 196-201, 2012.
- [9] C. Prinz, Basiswissen Innere Medizin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2012.
- [10] S. Silbernagl, F. Lang, Taschenatlas der Pathophysiologie, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005.
- [11] E. Mutschler, G. Geisslinger, H.–K. Kroemer, S. Menzel, P. Ruth, Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie 10. Auflage, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2013.
- [12] E. Beubler, Kompendium der Pharmakologie, 4. Auflage, Springer Verlag, 2011.
- [13] B. G. Katzung, A. J. Trevor, Basic and clinical pharmacology 13. Auflage, McGraw-Hill Education, 2015.

- [14] Fachinformation Corvaton® 2mg Tabletten. Stand: Mai 2016. sanofi-aventis (schweiz) ag, Vernier/GE. Zulassungsnummer: 41958, 48105 (Swissmedic).
- [15] Fachinformation Norvasc ® 5mg Tabletten. Stand: Oktober 2017. Pfizer PFE Switzerland GmbH, Zürich. Zulassungsnummer: 50044 (Swissmedic).
- [16] Dilal-Handan et al., Goodman & Gilman's Manual of pharmacology and therapeutics. 2014 New York: McGraw-Hill.
- [17] Lemmer et al., Pharmakotherapie Klinische Pharmakologie. 2010 Springer Verlag
- [18] Fachinformation Procoralan® 5mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2018. Servier (Suisse) S.A., Satigny GE. Zulassungsnummer: 57371 (Swissmedic).
- [19] Fachinformation Ranexa® 500 mg Ret Tabletten. Stand: Januar 2016. A. Menarini AG, Zürich. Zulassungsnummer: 60533 (Swissmedic).
- [20] Fachinformation Aspirin® 500mg Kautabletten. Stand: Dezember 2015. Bayer (Schweiz) AG, Zürich. Zulassungsnummer: 49526, 57673 (Swissmedic).
- [21] Fachinformation Plavix® 75mg Filmtabletten. Stand: September 2018. sanofi-aventis (schweiz) ag, Vernier/GE. Zulassungsnummer: 54509 (Swissmedic).
- [22] W. Karges, S. A. Dahouk, Innere Medizin in 5 Tagen. 2009 Springer-Verlag Berlin Heidelberg
- [23] Glyceroltrinitrat: [https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Nitroglycerin\\_1.png](https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Nitroglycerin_1.png)  
[Zugriff am 19.10.2019].
- [24] Molsidomin: [https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Molsidomin\\_1.png](https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Molsidomin_1.png)  
[Zugriff am 19.10.2019].
- [25] Propranolol: [https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Propranolol\\_1.png](https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Propranolol_1.png)  
[Zugriff am 18.10.2019].
- [26] Metoprolol: [https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Metoprolol\\_1.png](https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Metoprolol_1.png)  
[Zugriff am 18.10.2019].
- [27] Carvedilol: [https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Carvedilol\\_1.png](https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Carvedilol_1.png)  
[Zugriff am 19.10.2019].
- [28] Nifedipin: [https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Nifedipin\\_1.png](https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Nifedipin_1.png)  
[Zugriff am 19.10.2019].
- [29] Verapamil: [https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Verapamil\\_1.png](https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Verapamil_1.png)  
[Zugriff am 19.10.2019].

- [30] Diltiazem: [https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Diltiazem\\_1.png](https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Diltiazem_1.png)  
[Zugriff am 18.10.2019].
- [31] Ivabradin: [https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Ivabradin\\_1.png](https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Ivabradin_1.png)  
[Zugriff am 18.10.2019].
- [32] Ranolazin: [https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Ranolazin\\_1.png](https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Ranolazin_1.png)  
[Zugriff am 18.10.2019].
- [33] Lovastatin: [https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Lovastatin\\_1.png](https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Lovastatin_1.png)  
[Zugriff am 18.10.2019].
- [34] Atorvastatin: [https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Atorvastatin\\_1.png](https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Atorvastatin_1.png)  
[Zugriff am 18.10.2019].
- [35] Simvastatin: [https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Simvastatin\\_1.png](https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Simvastatin_1.png)  
[Zugriff am 18.10.2019].
- [36] Rosuvastatin: [https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Rosuvastatin\\_1.png](https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Rosuvastatin_1.png)  
[Zugriff am 20.10.2019].
- [37] Acetylsalicylsäure:  
[https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Acetylsalicylsaeure\\_1.png](https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Acetylsalicylsaeure_1.png)  
[Zugriff am 18.10.2019].
- [38] Clopidogrel: [https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Clopidogrel\\_1.png](https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Clopidogrel_1.png)  
[Zugriff am 18.10.2019].

