

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

AUER J, EBER B
*Stellenwert der Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ in
der Praxis*

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 1999;
3 (3), 13-20*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

STELLENWERT DER KALZIUMKANALBLOCKER VOM DIHYDROPYRIDIN-TYP IN DER PRAXIS

KALZIUMKANAL-
BLOCKER VOM
DIHYDRO-
PYRIDIN-TYP IN
DER PRAXIS

EINLEITUNG

Kalziumantagonisten werden in *Benzothiazepin*-Derivate mit dem Prototyp Diltiazem, *Phenylalkylamin*-Derivate mit den Hauptvertretern Verapamil und Gallopamil und die *Dihydropyridin*-Derivate mit dem Hauptvertreter Nifedipin eingeteilt. Weitere Vertreter der Dihydropyridin-gruppe (2. Generation) sind Nimodipin, Nicardipin, Isradipin, Felodipin, Amlodipin, Nisoldipin, Nitrendipin, Lacidipin und Lercanidipin. Für die klinische Praxis können Kalziumantagonisten im wesentlichen in zwei Gruppen eingeteilt werden: Einerseits die Dihydropyridine (DHP) und andererseits die Nicht-Dihydropyridine (Non-DHP). Ein wesentlicher Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen besteht in der ausgeprägteren Gefäßselektivität der Dihydropyridinkalziumantagonisten und der größeren myokardialen Selektivität der Non-Dihydropyridine. Zusätzlich ist für die Gruppe der Nicht-Dihydropyridine eine inhibitorische Wirkung auf Sinus- und AV-Knoten im Sinne eines bradikardisierenden Effekts hervorzuheben. Auf Grund dieses Wirkmechanismus ähneln die Nicht-Dihydropyridin-Kalziumantagonisten (Verapamil und Diltiazem) den Betablockern im Hinblick auf ihr therapeutisches Spektrum. In der Behandlung der chronisch stabilen Angina pectoris sind Kalzium-Kanalblocker effektiv in der Verbesserung der Leistungstoleranz und der Reduktion der Frequenz und der Intensität an Angina pectoris-Anfällen, ein Einfluß auf die

Mortalität konnte jedoch im Rahmen prospektiver klinischer Studien genauso wie für andere antianginöse Substanzen (Nitrovasodilantien, Beta-Adrenorezeptorenblocker) nicht erbracht werden. Vor allem in der Behandlung der arteriellen Hypertonie existieren jedoch für Kalzium-Kanalblocker günstige Resultate für eine Morbiditätssenkung, insbesondere für die Reduktion der Rate an zerebralen Insulten.

WIRKMECHANISMEN DER KALZIUMANTAGONISTEN

Auf Grund einer Blockade des Kalziumeinstroms durch *membranständige Kalziumkanäle* sowohl in glatten Muskelzellen als auch am Arbeitsmyokard des Herzens kommt es zu einer Vasodilatation und zu negativ inotropen und im Falle der Nicht-Dihydropyridin-Kalziumantagonisten über Beeinflussung des Reizleitungssystems auch zu bradikardisierenden Effekten [1].

KALZIUMANTAGONISTEN — INDIKATIONEN UND THERAPEUTISCHES SPEKTRUM

Kalziumantagonisten sowohl vom Dihydropyridin-Typ als auch vom Nicht-Dihydropyridin-Typ werden in der Therapie der chronisch stabilen Angina pectoris eingesetzt. Diese Substanzen kommen sowohl als Monotherapie wie auch in der Kombinationstherapie mit anderen antiischämisch wirksamen Substanzen zur An-

wendung. Die Anwendung von Kalziumantagonisten bei der instabilen Angina pectoris wird gegenwärtig kontroversiell diskutiert, der Einsatz bei diesem Patientenkollektiv kann jedoch zum heutigen Zeitpunkt nicht generell empfohlen werden. Kurz wirksame unretardierte Dihydropyridin-Kalziumantagonisten (z. B. unretardiertes Nifedipin) sind bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit in jedem Fall aufgrund der zu erwartenden Reflextachykardie durch Aktivierung des sympathischen Nervensystems als kontraindiziert anzusehen [2].

Bei supraventrikulären Rhythmusstörungen (Vorhofflimmern, paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie, Vorhofflattern) kommen Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ auf Grund ihrer blockierenden Wirkung am AV-Knoten zum Einsatz.

Ein wesentliches Einsatzgebiet der Kalziumantagonisten ist die arterielle Hypertonie. Für alle Vertreter dieser Substanzklasse konnte ein guter Effekt in der Hypertoniebehandlung demonstriert werden. Kalziumantagonisten werden somit von den meisten Hypertonie-Fachgesellschaften, unter anderem auch von der Österreichischen Hochdruckliga, als „first-line“-Therapeutikum für die Hypertoniebehandlung empfohlen.

Beim akuten Myokardinfarkt sind Kalziumkanalblocker, insbesondere kurz wirksames Nifedipin, als kontraindiziert anzusehen. Rezente Studien bei Patienten nach Myokardinfarkten konnten zumindest keine negativen Effekte

unter einer Behandlung mit Diltiazem [3] oder Verapamil nachweisen [4, 5].

In der medikamentösen Therapie der hypertrophen Kardiomyopathie gelten insbesondere bradykardisierend wirksame Kalziumantagonisten (Verapamil und Diltiazem) neben Beta-blockern als Mittel der 1. Wahl in der Pharmakotherapie.

In der Behandlung von Herzinsuffizienz haben Kalziumantagonisten keinen festen Stellenwert, wenngleich für lang wirksame Dihydropyridine (z. B. Amlodipin) zumindest kein ungünstiger Effekt („Prospective randomized Amlodipin survival evaluation – PRAISE-Studie“) nachgewiesen werden konnte. Generell sollten aufgrund der heutigen Datenlage Kalziumantagonisten bei chronischer Herzinsuffizienz im Gefolge einer systolischen linksventrikulären Dysfunktion – wenn überhaupt – nur mit großer Vorsicht und sofern aus anderen Gründen notwendig (z. B. Hypertonie, Tachykardie) eingesetzt werden.

Im Rahmen von Subarachnoidalblutungen ist als Komplikation mit dem Auftreten von arteriellen Vasospasmen zu rechnen. In der Therapie und vor allem Prophylaxe von zerebralen arteriellen Spasmen zeigten sowohl Verapamil als auch Nifedipin, vor allem jedoch Nimodipin und Nicardipin günstige klinische Effekte. Die Lipidlöslichkeit von Nimodipin erlaubt eine Passage der Bluthirnschranke und könnte für die günstigen zerebrovaskulären Effekte verantwortlich sein.

Auch in der Behandlung von Migräne konnte sowohl für Nimodipin als auch für Verapamil und Nifedipin ein guter therapeutischer Effekt in der Anfallsprophylaxe nachgewiesen werden. Weitere Indikationsgebiete für Kalziumantagonisten vor allem vom Dihydropyridin-Typ sind das Höhen-Lungenödem (unretardiertes Nifedipin), die Aorteninsuffizienz, die Prinzmetal-Angina pectoris sowie das Raynaud-Phänomen.

KALZIUMANTAGONISTEN VOM DIHYDROPYRIDIN-TYP: WIRKPRINZIP UND KLINISCHER EINSATZ

Diese Substanzen binden an die Alpha-1-Untereinheit des aktivierten Kalziumkanals. Sie weisen eine stärkere Wirkung auf glatte Muskelzellen als auf myokardiale Zellen auf (Gefäßselektivität). Die therapeutischen Haupteffekte werden durch periphere und koronare Vasodilatation (Blutdrucksenkung und antiischämische Effekte) erklärt. Nifedipin als Prototyp der Dihydropyridine führt auf Grund der vasodilatierenden Eigenschaften zu einer raschen Blutdruck-

senkung und Lösung von koronaren Spasmen. Auf Grund der reflektorischen adrenergen Aktivierung mit Tachykardie und der Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems führen kurz wirksame Dihydropyridine zu klinisch ungünstigen kardiovaskulären Effekten im Sinne einer Steigerung akuter koronarer Ereignisse bei Patienten mit dokumentierter koronarer Herzkrankheit.

Demgegenüber weisen lang wirksame Dihydropyridin-Kalziumantagonisten der neueren Generation und extended-release Formulierungen von Nifedipinen (z. B. GITS) diese ungünstigen kardiovaskulären Nebenwirkungen nicht auf.

Die Dihydropyridin-Kalziumantagonisten der zweiten Generation unterscheiden sich vor allem durch eine längere Halbwertszeit und eine höhere „trough to peak ratio“ (Tab. 1), das heißt eine gleichmäßigere und über den Tagesverlauf konstantere blutdrucksenkende Wirkung, aber auch durch eine größere Gefäßselektivität.

Für eine gleichmäßige blutdrucksenkende Wirkung über den Tagesverlauf ist bei einer „1 x täglich-Dosierung“ eines Anti-

Tabelle 1: Trough to peak-Ratio [6]

Amlodipin	0,63 (0,50-1,00)
Diltiazem	0,51 (0,20-0,80)
Felodipin	0,38 (0,30-0,45)
Isradipin	0,44 (0,10-0,80)
Lacidipin	0,62 (0,40-1,00)
Lercanidipin	0,80 (0,77)
Nifedipin (GITS, gastrointestinal therapeutic system)	0,77 (0,60-0,94)
Nitrendipin	0,47 (0,10-0,80)
Verapamil	0,82 (0,45-1,00)

hypertensivums eine trough to peak-ratio, also ein Verhältnis von maximaler und minimaler blutdrucksenkender Wirkung im Zeitverlauf, von über 0,5 (50 %) zu fordern.

KALZIUM-ANTAGONISTEN — DIE HAUPTVERTRETER

Die Einteilung der Kalzium-antagonisten ist der Tabelle 2 zu entnehmen.

Für **Nifedipin** ist anzumerken, daß diese sehr weit verbreitete Substanz einen potenten arteriellen Vasodilatator darstellt. Bei arterieller Hypertonie und koronarer Herzkrankheit stehen heute Präparationen mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung zur Verfügung. Bei instabiler Angina pectoris ist die Anwendung von kurz wirksamen Nifedipin-Präparaten in der Monotherapie kontraindiziert. Vor allem bei der chronisch obstruktiven Ventilationsstörung oder bei der schweren peripheren arteriellen Verschluss-erkrankung stellt Nifedipin neben Verapamil und Diltiazem Behandlungsalternativen zur Therapie mit Beta-Adreno-rezeptorblockern dar. Kontraindikationen für Nifedipin sind schwere, hämodynamisch wirksame Aortenstenosen, hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie oder eine schwerere Herzinsuffizienz. Zu häufigen Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen und Unterschenkelödeme.

Amlodipin ist charakterisiert durch eine sehr lange Halbwertszeit und ist eine effektive antihypertensive und anti-

anginöse Therapieform [8] mit einmal täglicher Dosierung.

Neben Amlodipin weist **Felodipin** eine sehr hohe Gefäßselektivität (d. h. eine sehr geringe Wirkung auf das Myokard mit nahezu

fehlender negativer Inotropie) auf, so daß diese beiden Substanzen in der Therapie der Herzinsuffizienz gegenwärtig untersucht werden (PRAISE II-Studie, V-Heft-III-Studie) (Tab. 3).

Tabelle 2: Kalziumantagonisten – Einteilung [7]

Benzothiazepin-Derivate	Diltiazem (Dilzem®, Cardiaction®, Corazem®, Dilatame®, Diltiazem „Genericon“®, Diltiazem „Lannacher“®, Gewazem®)
Phenylalkylamin-Derivate	Gallopamil (Gallopamil „Ebewe“®, Procorum®), Verapamil (Isoptin®, Verapabene®, Verapamil „Austropharm“®, Verapamil „Ebewe“®, Verexamil®)
Dihydropyridin-Derivate	
1. Generation	Nifedipin (Adalat®, Adalat 2-Phasen®, Buconif®, Einalat®, Fedip®, Gewadilat®, Majolat®, Nifebene®, Nifecard®, Nifedipin „Aliud“®, Nifedipin „Genericon“®, Nifedipin „Stada“®, Nifehexal®, Ospocard®, Unidipin®)
2. Generation	Amlodipin (Norvasc®), Felodipin (Munobal ret.®, Plendil®), Isradipin (Isradipin „Sanabo“®, Lomir®), Lacidipin (Lacidipin „Bender“®), Lercanidipin (Zanidip®), Nicardipin (Karden®), Nilvadipin (Arcadipin ret.®, Tensan ret.®), Nimodipin (Nimotop®), Nisoldipin (Sycsor®), Nitrendipin (Baypress®)
Weitere Kalziumkanalblocker	Cinnaricin (Stutgeron®, Cinnabene®, Pericephal®), Fendilin (Sensit®), Flunarizin (Amalium®, Sibelium®)
Kombinationspräparate	Atenolol + Nifedipin ret. (Atenolol/Nifedipin „Zeneca“®, Beta-Adalat®, Niften®), Cinnaricin, Etamivan (Cinnarplus®), Felodipin, Metoprolol (Logimax ret.®), Verapamil, Captopril (Captocomp®, Veracapt®), Verapamil, Digoxin (Gradulon®), Verapamil, Triamteren, Hydrochlorothiazid (Confit®)

Tabelle 3: Kalziumantagonisten – Gefäßselektivität (Modifiziert nach [41])

	Gefäßselektivität
Lercanidipin, Nisoldipin	1:1.000
Felodipin, Isradipin, Lacidipin, Nicardipin, Nitrendipin	1:100
Amlodipin, Nifedipin	1:10
Diltiazem	1:7
Verapamil	1

Isradipin weist eine mittellange Halbwertszeit auf und konnte in der MIDAS-Studie zeigen, daß die hypertoniebedingte Dickenzunahme der Gefäßwand an der Arteria carotis geringer ausgeprägt ist als bei Hypertoniebehandlung mit Thiazid-Diuretika, also offenbar einen direkten gefäßprotektiven Effekt unabhängig von der Blutdrucksenkung aufzuweisen scheint.

Nimodipin ist auf Grund seiner Lipophilie und der dadurch möglichen Passage der Blut-Hirnschranke für den therapeutischen Einsatz an der zerebralen Strombahn besonders gut geeignet. Es konnte eine Reduktion der Morbidität und Mortalität unter Therapie mit Nimodipin bei Patienten mit Subarachnoidalblutung durch eine Prävention von arteriellen Vasospasmen gezeigt werden [9].

Nitrendipin ist ein mittellang wirksamer Dihydropyridin-Kalziumantagonist, wobei die Gefäßselektivität mit Felodipin etwa vergleichbar ist. Die Effektivität dieser Substanz in der Therapie der systolischen Hypertonie des älteren Patienten konnte etwa in der „SYST-EUR-Studie“ klar gezeigt werden.

Auf Grund des lipophilen Charakters mancher Kalziumantagonisten – etwa Nimodipin, aber auch **Lercanidipin** – kommt es zu einer verzögerten Freisetzung aus lipidhaltigen Membrandepots und dadurch zu einer verzögert einsetzenden und lang andauernden Wirksamkeit dieser Kalziumantagonisten. Somit ist das Risiko für das Auftreten von neurohumoraler Aktivierung und Reflex-tachykardie bei diesen Substanzen kaum oder nicht zu beobach-

ten. Zusätzlich ist eine einmal tägliche Dosierung für eine effektive Behandlung des Bluthochdruckes ausreichend. Auf Grund der hohen Vasoselektivität von Lercanidipin sind keine relevanten negativ inotropen Effekte im therapeutischen Dosisbereich zu erwarten. Weitere Vertreter der neuen lipophilen Dihydropyridin-Kalziumantagonisten sind Lacidipin, Barnidipin und Manidipin [10]. Es finden sich erste experimentelle Hinweise, daß Lercanidipin auf Grund seiner chemischen Struktur günstige Effekte auf den Metabolismus von membranständigem Cholesterin ausübt und eine gewisse antiatherosklerotische Potenz haben könnte [11, 12].

Bei **Mibefradil** handelt es sich um einen selektiven Blocker der T-Kalzium-Kanäle. Aufgrund einer selektiven Wirkung auf die T-Kanäle führt diese Substanz über Effekte auf das Reizleitungssystem zu bradykardisierenden Effekten. Zusätzlich besteht eine hohe Vasoselektivität, so daß die Substanz sowohl für den Einsatz bei der stabilen Angina pectoris (Koronardilatation) [13] als auch der arteriellen Hypertonie (periphere Vasodilatation) geeignet zu sein scheint [14]. Zusätzlich sind

aufgrund der fast fehlenden Blockade der myokardial lokalisierten L-Kanäle kaum negativ inotrope Effekte zu erwarten (Tab. 4). Außerdem weist Mibefradil zumindest experimentell nachgewiesene, antiproliferative Eigenschaften in glatten Gefäßmuskelzellen [15] auf. Aufgrund eines erheblichen Interaktionspotentials mit anderen, vor allem kardio-vaskulären Pharmaka (MACH-1-Studie; Mortality/Morbidity Assessment in Chronic Heart Failure) dieser Substanz, die einen Abbauweg über das Cytochrom P 450 besitzt, wurde Mibefradil (Amifral®, Posicor®) 1998 weltweit vom Hersteller freiwillig, nach bereits erteilter Zulassung, wieder vom Markt genommen.

KALZIUMANTAGONISTEN – UPDATE UND KLINISCHE STUDIEN DER 90ER JAHRE

Zahlreiche Berichte über ungünstige Effekte von Kalziumantagonisten in der Akuttherapie des Myokardinfarktes und in der Postinfarktbehandlung haben die Substanzgruppe der Kalzium-

Tabelle 4: Eigenschaften der Kalziumkanäle

T-Typ Transitorischer Ionenstrom	L-Typ Längeranhaltender Ionenstrom
niedrige Aktivierungsschwelle	hohes Schwellenpotential
rasche Inaktivierung	langsame Inaktivierung
keine erhöhte Bariumpermeabilität	hohe Bariumpermeabilität
Blockierung durch anorgan. Substanzen	Blockierung durch anorgan. Substanzen
keine organischen Antagonisten bekannt	Blockierung durch organ. Antagonisten
keine organ. Agonisten bekannt	Aktivierung durch organ. Agonisten
Reizleitungssystem des Herzens	Sinusknoten, Arbeitsmyokard
Niere, Nebenniere, Gehirn, Gefäße	Gefäße

antagonisten in Mißkredit gebracht. Bei eingehender und präziser Analyse dieser Daten trafen die Bedenken über Therapiesicherheit von Kalziumantagonisten lediglich rasch wirksames unretardierte Nifedipin (-kapseln). Diese Präparate sind in der antiischämischen Therapie des akuten Koronarsyndroms kontraindiziert. In hohen Dosen über 80 mg von unretardierte Nifedipin pro Tag konnte in Metaanalysen eine Mortalitätserhöhung gezeigt werden [16]. Bei über 70-jährigen Patienten mit einem Ausgangsblutdruck von unter 160/90 mmHg konnte für unretardierte Nifedipin und einer täglichen Dosis über 20 mg ein ungünstiger Effekt hinsichtlich Mortalität nachgewiesen werden [17].

In einer Population von älteren Menschen konnte ein Exzess an gastrointestinalen Blutungen unter einer Therapie mit Verapamil und Diltiazem möglicherweise im Rahmen von Antiplättcheneffekten gezeigt werden [18]. In Folgestudien [19, 20] zeigten sich jedoch diese ungünstigen Effekte von Verapamil und anderen Kalziumantagonisten (außer unretardierte Nifedipin) nicht, so daß letztlich klinische Effekte ähnlich wie für Betablocker in der Therapie der chronisch stabilen Angina pectoris zu erwarten sind. Bei instabiler Angina pectoris konnte für Diltiazem wohl auf Grund der Frequenzreduktion eine vergleichbare Wirksamkeit wie für Beta-Adrenorezeptorenblocker gezeigt werden [21]. In einer Untersuchung ist im Rahmen der Behandlung von Patienten mit instabiler Angina für Diltiazem sogar ein günstigerer

Effekt als für intravenöse Nitrate nachgewiesen worden [22].

In der Akutphase des Myokardinfarkts wird derzeit die Verordnung von Kalziumantagonisten nicht empfohlen. Nach den Therapierichtlinien des American College of Cardiology [23] und der American Heart Association können Diltiazem und Verapamil bei Patienten mit rezent durchgemachtem Myokardinfarkt dann zur Anwendung kommen, wenn Betablocker ineffektiv oder kontraindiziert sind und eine antiischämisch wirksame Substanz oder eine Frequenzregulation etwa bei Vorhofflimmern erforderlich ist. Das Fehlen einer manifesten Herzinsuffizienz oder einer AV-Blockierung ist für den Einsatz dieser Substanzen Voraussetzung. Nifedipin in seiner kurz wirksamen unretardierte Form ist auch beim akuten Myokardinfarkt absolut kontraindiziert.

Im Gegensatz zum durchaus berechtigten negativen Image des kurz wirksamen, unretardierte Nifedipins [24, 25] liegen vor allem für Verapamil (DAVIT II Studie) [4] und für Diltiazem in der Therapie von Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit eindeutige Daten über positive kardiovaskuläre Effekte aus einer Reihe kontrollierter klinischer Studien vor.

Trotz der erwähnten ungünstigen Effekte der Kalziumantagonisten vom Typ der kurz wirksamen Dihydropyridine wird auf Grund der gegenwärtig vorliegenden Datenlage von nationalen und internationalen Gesellschaften (z. B. Joint National Committee (JNC VI) 1997 [26], Österreichi-

sche Hochdruckliga 1998) die Substanzklasse der Kalziumantagonisten (mit Ausnahme des unretardierte Nifedipins) als Medikamente erster Wahl zur Therapie der arteriellen Hypertonie vorgeschlagen. Insbesondere konnten durch eine Reihe kontrollierter Studien (SHEP, STOP-1, MRC-Trial, STONE, Syst-Eur) [27] eindeutig günstige Effekte von Dihydropyridin-Kalziumantagonisten auf kardiovaskuläre Ereignisse mit besonderer Berücksichtigung des Schlaganfalls bei hypertensiven Patienten gezeigt werden.

BEGLEITEFFEKTE EINER THERAPIE MIT KALZIUMANTAGONISTEN

Kalziumantagonisten verhalten sich neutral auf den Lipid-, Glukose- und Purinstoffwechsel und haben günstige Effekte auf die Endothelzellfunktion [28, 29].

Weiters liegen Daten zur Regression von Atherosklerose unter Behandlung mit Kalziumantagonisten vor [30].

Zusätzlich bestehen Hinweise für antithrombotische Effekte, eine Proliferationshemmung der glatten Muskelzellen und eine Regression der linksventrikulären Hypertrophie [31–35].

Auch Mechanismen der myokardialen Kontraktilität, wie Hibernation, Stunning und ischämische Präkonditionierung, können durch Therapie mit Kalziumantagonisten günstig beeinflußt werden [36].

Zusätzlich gibt es Hinweise auf eine verzögerte Notwendigkeit eines Aortenklappenersatzes bei Aortenklappeninsuffizienz [37].

Mögliche Anwendungsgebiete hinsichtlich der antiarrhythmischen Therapie sind für Verapamil auch idiopathische ventrikuläre Tachykardien [38].

Unter Diltiazem kann ähnlich wie bei Betablockern oder unter Verapamil die Barorezeptorsensitivität und die respiratorische Arrhythmie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit erhöht werden [39].

THERAPIE MIT KALZIUMANTAGONISTEN VOM DIHYDROPYRIDINTYP – TIPS FÜR DIE PRAXIS

Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ der neueren Generation mit längerer Halbwertszeit und nahezu vollständig fehlender reflektorischer Aktivierung des Sympathikus und dadurch bedingter fehlender Reflextachykardie können sowohl in der Therapie der arteriellen Hypertonie als auch in der antianginösen Behandlung der chronisch stabilen koronaren Herzkrankheit jeweils als „first-line“-Therapie empfohlen werden. Gleiche Empfehlungen gelten in diesen Indikationen für den Einsatz von Retardpräparaten des Nifedipins.

Eine Kombinationstherapie ist mit allen anderen antihypertensiv wirksamen Substanzen prinzipiell möglich. Gerade in der Indikation der arteriellen Hypertonie liegen

für Dihydropyridine sowohl für die Mono- als auch für die Kombinationstherapie eindeutig günstige Effekte im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse, insbesondere aber für die Reduktion zerebraler Insulte vor. In der antianginösen Behandlung der chronisch stabilen koronaren Herzkrankheit können Kombinationen einerseits mit Nitrovasodilantien, andererseits mit Beta-Rezeptorenblockern oder auch mit beiden erfolgen. Zu betonen ist, daß für keine dieser drei Substanzklassen ein eindeutiger mortalitätsreduzierender Effekt in der Therapie der chronisch stabilen koronaren Herzkrankheit in kontrollierten klinischen Studien bislang demonstriert werden konnte.

Antianginös wirksame Substanzen stellen somit ein symptomatisches Therapieprinzip dar.

Die Verträglichkeit der Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ der neueren Generation ist generell als gut einzustufen, was zweifellos gemeinsam mit einer „1 x täglich“-Dosierung zu einer Erhöhung der Compliance beiträgt. Anzumerken ist, daß gerade die erwähnten neueren Substanzen der Dihydropyridin-Kalziumantagonisten (wie etwa Lercanidipin oder Lacidipin) überwiegend mit der Zielsetzung einer verbesserten Verträglichkeit und somit Therapieadhärenz in der Hypertoniebehandlung entwickelt wurden. In der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz sind Kalziumantagonisten nicht etabliert und sollten bei diesem Patientenkollektiv nur in Ausnahmefällen, etwa bei persistierender Hypertonie trotz hoher ACE-Hemmer-Dosis, zur Anwendung kommen. Ebenso

werden diese Substanzen nicht in der Therapie der akuten Koronarsyndrome und des akuten Myokardinfarktes empfohlen. Nicht retardierte Dihydropyridin-Kalziumantagonisten vom Nifedipin-Typ gelten beim akuten Myokardinfarkt und bei den akuten Koronarsyndromen ohne gleichzeitige Gabe eines Beta-Adrenorezeptoren-Blockers als absolut kontraindiziert.

Unretardiertes Nifedipin sollte auch nicht zur Behandlung der akzentuierten Hypertonie oder der hypertensiven Krise bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit zum Einsatz kommen, wobei hier dem Einsatz von Beta-Rezeptorenblockern oder Alpha-Adrenorezeptorenblockern der Vorzug zu geben ist.

Spezifische Indikationen für Dihydropyridin-Kalziumantagonisten stellen die Subarachnoidalblutung, die Aorteninsuffizienz, die Migräne oder die Prinzmetal-Angina pectoris dar. Bei letzterer kann, unter anderem, unretardiertes Nifedipin zum Einsatz kommen.

Die mögliche klinische Wertigkeit der aus ersten Daten zu vermutenden antiatherosklerotischen Effekte (INTACT-Studie) von Dihydropyridin-Kalziumantagonisten kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht zuverlässig abgeschätzt werden. Ergebnisse weiterer Untersuchungen (ENCORE-Studien) [40] sind hier sicherlich abzuwarten.

Literatur:

1. Remme WJ, Krauss H, van Hougenhuyze DCA, Kroyssen DACN. Hemodynamic tolerability and antiischemic efficacy of high dose intravenous Diltiazem in patients with normal versus impaired ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 701–20.
2. Frishman WH, Sonnenblick EH. Calcium channel blockers. In: Schland RC, Alexander RW (eds). *The Heart Arteries and Venes*. McGraw-Hill, New York 1994; 1291–308.
3. Incomplete infarction trial of European Research collaborators evaluating prognosis post thrombolysis (INTERCEPT). Presented at 71st Scientific Session of the American Heart Association in Dallas, November 1998.
4. DAVIT II Study: Danish study group on Verapamil in myocardial infarction. Effect on Verapamil on mortality and major events after myocardial infarction (The Danish Verapamil infarction Trial II-DAVIT-II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779–85.
5. Yusuf S, Held B, Furberg C. Update on effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in the light of the second Verapamil infarction trial (DAVIT II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1295–7.
6. Zannad F, Matzinger A, Larche J. Trough-peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Am J Hypertension* 1996; 7: 633–43.
7. Opie LH, Bühler FR, Fleckenstein A, Hansson L, Harrison DC, Poole-Wilson PA, Schwartz A, Vanhoutte PM, Braunwald E, Nayler WG. International Society and Federation of Cardiology: Working Group on Classification of Calcium Antagonists for Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol* 1987; 60: 630–2.
8. CAPE-Investigators. Dinfield JE for the CAPE investigators. Amlodipin reduces total ischemic burden in patients with coronary artery disease: Double blind circadian antiischemic programme in Europe (CAPE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 53A.
9. Langley MS, Sorkin EM. Nimodipin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in cerebrovascular disease. *Drugs* 1989; 37: 669–99.
10. Van Swieten PA, Hansson L, Epstein N. Slowing acting calcium antagonists and their merits. *Blood Press* 1997; 6: 78–80.
11. Herbette LG, Ghafiraki G, Tulenko T, Mason RP. Molecular interactions between Lacidipin and biological membrans. *J Hypertens* 1993; 11 (Suppl 1): S13–9.
12. Corsini A, Acomazzo MR. The new calcium-antagonist Lercanidipin and its enantiomeres affects processes of atherogenesis. *Blood Press* 1998; 7 (Suppl. 2):18–22.
13. Küng CF, Tschudi MR, Noll G, Clozel JP, Lüscher TF. Differential effects of the calcium-antagonist mibefradil in epicardial and intramyocardial arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 312–8.
14. Lüscher TF, Clozel JP, Noll G. Pharmacology of the calcium antagonist mibefradil. *J Hypertens* 1997; 15 (Suppl 3): S11–S18.
15. Schmitt R, Clozel JP, Iberg N, Bühler FR. Mibefradil prevents neointima formation after vascular injury in rats. Possible role of the blockade of the T-type voltage-operated calcium channel. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1161–5.
16. Furberg C, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326–31.
17. Pahor M, Guralnik JM, Corti MC, Foley DJ, Carbonin P, Havlik RJ. Longterm survival and use of antihypertensive medications in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 1191–7.
18. Pahor M, Guralnik JM, Furberg CD, Carbonin PU, Havlik RJ. Risk of gastrointestinal hemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old. *Lancet* 1996; 347: 1061–5.
19. Barasch E, Benderly M, Graff E, Behar J, Reicher-Reiss H, Caspi A, Pelled B, Reisen L, Roguin N, Goldbourt U. Plasma fibrinogen levels and their correlates in 6457 coronary heart disease patients. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP)-Study. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 757–65.
20. Fox KM, Mulkaley D, Findlay I. The total ischemic burden European trial (TIBET): Effects of Atenolol, Nifedipin SR, and their combination on the exercise test and the total ischemic burden in 608 patients with stable angina. *Eur Heart J* 1996; 17: 96–103.
21. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters D. A randomised study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 717–22.
22. Göbel EJAM, Hautvast RWM, van Gilst WH, Spanjaard JN, Hillege HL, Dejongste MJL, Molhoek GP, Lie KI. Randomised, double blind trial of intravenous diltiazem versus glyceryl trinitrate for unstable angina pectoris. *Lancet* 1995; 346: 1653–7.
23. ACC/AHA-Guidelines of the early management of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1328–48.
24. Waters D. Proischemic complications of dihydropyridine calcium channel blockers. *Circulation* 1991; 84: 2598–600.
25. Psaty BM, Heckbert SR, Kopsell TD, Siscovitz DS, Lemaitre R, Smith NL, Wahl PW, Wagner EH, Furberg CD. Risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *Circulation* 1995; 91: 925.
26. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413–46.
27. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *J Am Med Assoc* 1991; 265: 3255–64.
28. Auch-Schweik W, Vanhoutte PM. Endothelium derived relaxing factor and calcium antagonists. *Z Kardiol* 1989; 78 (Suppl. 6): 120–3.

Ass. Dr. Johann Auer

Geboren 1966 in Schärding/Inn, Oberösterreich. Medizinstudium an der Universität Wien, Promotion 1991. Von 1991 bis 1994 Turnusausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin am AKH Wels und am Krankenhaus Braunau. Ab 1994 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin am AKH Wels (1994–1996 Nephrologie und Hämatookologie, Vorstand: Prim. Dr. Kramar; ab 1996 Kardiologie, Vorstand: Prof. Dr. O. Pachinger, ab 1997 Prof. Dr. B. Eber).



Während des Studiums wissenschaftliche Mitarbeit am Institut für Medizinische Chemie der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. E. Kaiser), Durchführung von Studien am LDL-Rezeptor. Von 1994 bis 1996 Mitarbeit am Nierentransplantationsprojekt und Erstellung von Richtlinien über Non-Heart-Beating-Donation.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Johann Auer
II. Interne Abteilung mit Kardiologie, AKH Wels
A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42

29. Raymenantse, Yang B, Nicolini F, Berenth P, Lowson D, Mehta JL. Verapamil and Aspirin modulate platelet-mediated vasomotion in arterial segments with intact or disrupted endothelium. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 684–9.
30. Lichtlen PR, Hugenholz PG, Raflenbeul W, Hecker H, Jost S, Decker JW, For the INTACT group investigators. Retotation of angiographic progression of coronary artery disease by Nifedipin – results of the international Nifedipin trial on antiatherosclerotic therapy (INTACT). *Lancet* 1990; 335: 1109–13.
31. Lacoste LL, Lam JYT, Hung J, Waters D. Oral verapamil inhibits platelet thrombus formation in humans. *Circulation* 1994; 89: 630–4.
32. Yang Z, Nol G, Lüscher TF. Calcium antagonists differently inhibit proliferation of human coronary smooth muscle cells in response to pulsatile stretch and platelet-derived growth factor. *Circulation* 1993; 88: 832–6.
33. Eber B. Kalziumantagonisten. *Der praktische Arzt* 1994; 48: 90–2.
34. Gasser R, Eber B, Schwarz T, Schafhalter E, Klein W. Kalziumantagonisten und koronare Herzkrankheit. *Wien Med Wschr* 1993; 143: 500–9.
35. Sinzinger H, Kritz H. Antiatherosklerotische Wirkungen (Mechanismen) von Kalziumantagonisten. *Forum Dr. Med* 1994; 14: 21–6.
36. Heusch G. Hibernation, stunning, „ischemic preconditioning“; neue Paradigmen der koronaren Herzkrankheit? *Z Kardiologie* 1992; 81: 596–609.
37. Scognamiglio R, Rahimtoola SH, Fasoli G, Nistri S, Wolta ST. Nifedipin in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation and normal left ventricular function. *N Engl J Med* 1994; 331: 689–94.
38. Gaita F, Guisteton C, Lecklerko JF, Haissaguerren N, Riccardi R, Libero L, Paralis G, Bruska A, Koumel P, Warin JF. Idiopathic Verapamil-responsive left ventricular tachycardia: clinical characteristics and long term follow up of 33 patients. *Eur Heart J* 1994; 15: 1252–60.
39. Frei AW, Müller C, Dambacher M, Teisen K. Erhöhung der vagalen Aktivität nach Gabe des Kalziumantagonisten Diltiazem bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Z Kardiologie* 1995; 84: 105–11.
40. Lüscher TF. Evaluation of nifedipine and cerivastatin on recovery of endothelial dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 30 (Suppl 3): 548–52.
41. Godfraind T, Solomone S, Dessy C. Selectivity scale of calcium antagonists in the human cardiovascular system based on in-vitro-studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl. V): S34–S41.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung