

Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Ischämieprophylaxe durch Betablocker bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung

Stühlinger H-G

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2001; 8 (5)

187-190

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

H. G. Stühlinger

ISCHÄMIEPROPHYLAXE DURCH BETABLOCKADE BEI PATIENTEN MIT KORONARER HERZERKRANKUNG

Prevention of ischaemia by beta-blockade in patients with coronary heart disease

Summary

Acute coronary syndromes (myocardial infarction, angina pectoris) can lead to reduced myocardial oxygen supply (ischaemia) by creating an imbalance between (increased) oxygen need and (decreased) oxygen supply. The most common causes of reduced oxygen supply are partially or totally occluded vessels. The prognosis of such patients correlates closely with the duration and extent of ischaemic phases. However, the treatment of causes of reduced oxygen supply usually takes several

hours. This critical time period strongly determines the eventual outcome. While oxygen supply is limited, the extent of ischaemia can and must be minimized through reduction of cardiac oxygen consumption and demand. The ideal means to achieve this is rate reduction through intravenous betablockade. As it is necessary to be able to quickly respond to disease-associated complications, especially hypotensive events, only a cardioselective beta-blocker with a short half-life allows optimal management.

Zwischen der Dauer der Ischämie und der Schädigung des Myokards besteht ein direkter Zusammenhang. Landesberg zeigte, daß im Rahmen von Operationen, das Risiko, postoperativ ein akutes koronares Syndrom zu erleiden, umso größer ist, je länger das Herz perioperativ einer Ischämie ausgesetzt ist [1]. Analog zum Zusammenhang zwischen Ischämie und erhöhter Mortalität ist auch die Vermeidung ischämischer Episoden mit einer günstigeren Prognose, nämlich mit einer Senkung der Mortalität, assoziiert [2]. Wir wissen auch, daß das perioperative Auftreten von Ischämien das postoperative Infarktisiko erhöht [3].

ZUSAMMENFASSUNG

Im Zuge eines akuten koronaren Syndroms (Herzinfarkt, instabile Angina pectoris) kommt es aufgrund eines Ungleichgewichtes zwischen Sauerstoffversorgung und Sauerstoffbedarf zu einer akuten Mangelversorgung des Herzmuskels mit Sauerstoff. Die Ursache ist meist in einer verminderten Sauerstoffzufuhr durch verengte bzw. verschlossene Gefäße zu sehen. Bis zur Behebung der Ursache vergehen oft mehrere Stunden, in denen sich der Patient in einer kritischen Akutsituation befindet. In dieser Zeit muß durch die Verminderung des Sauerstoffbedarfs im Herzmuskel das Ausmaß der Ischämie minimiert werden. Die Methode der Wahl ist dabei die kontrollierte Frequenzsenkung durch intravenöse Betablockade. In optimierter Weise wird diese Methode durch die Anwendung eines kardio-selektiven Betablockers mit möglichst kurzer Halbwertszeit durchgeführt. Nur dieser Betablocker ermöglicht ein rasches Reagieren auf unvorhersehbare krankheitsassoziierte Komplikationen.

MYOKARDIALE ISCHÄMIE

Ischämien des Myokards können sowohl symptomatisch, etwa in Form eines akuten Thoraxschmerzes (bei Angina Pectoris oder Herzinfarkt), als auch asymptomatisch als sogenannte stille Ischämie (z. B. gehäuft bei Diabetikern) auftreten. Eine gesicherte Ischämiediagnose kann nur mit Hilfe eines ST-Streckenmonitorings gestellt werden. Dabei können auch Aussagen über das Ausmaß der Ischämie getroffen werden. Kardiovaskuläre Notfälle, die mit Ischämien einhergehen können, sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1: Kardiovaskuläre Notfälle, die mit Ischämien assoziiert sind

- ♥ Akuter Myokardinfarkt
- ♥ Angina pectoris
- ♥ Patienten mit stabiler oder instabiler KHK im Rahmen von Tachykardien
- ♥ Patienten mit stabiler oder instabiler KHK im Rahmen von Blutdruckkrisen

STRATEGIEN ZUR ISCHÄMIE-THERAPIE

1. Maßnahmen zur Reperfusion sind so rasch wie möglich zu ergreifen (PCI, Thrombolyse). Bei Anfahrtszeiten zum Krankenhaus von weniger als 20 Minuten soll mit der Thrombolyse erst im Krankenhaus begonnen werden. Wenn mit längerer Anfahrtszeit bzw. mit einer „call to needle time“ von mehr als 90 Minuten gerechnet werden muß, sollte der geschulte Notarzt präklinisch mit der Thrombolyse beginnen.
2. Sauerstoffbedarf des Herzmuskels durch eine Betablockade so niedrig wie möglich halten, bis eine vollständige Reperfusion erreicht wird.
3. Beeinflussung der Thrombozytenfunktion durch Aspirin, Clopidogrel und GP IIb/IIIa-Antagonisten.

SOFORTMASSNAHMEN BEI AKUTEN KORONAREN SYNDROMEN

Die Sofortmaßnahmen sind für Patienten mit instabiler Angina pectoris und Infarktpatienten völlig ident. Der einzige Unterschied liegt darin, daß

beim Infarktpatienten in weiterer Folge eine rasche Wiedereröffnung des betroffenen Gefäßes angestrebt wird. Die Sofortmaßnahmen bei Patienten mit akuten koronaren Syndromen sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Neben einer ausreichenden Analgesierung wie auch Sedierung sollte die Akuttherapie auch eine Sauerstoffgabe beinhalten.

Sowohl in den europäischen als auch in den amerikanischen Empfehlungen wird die Gabe von Aspirin und Betablockern als wichtig erachtet. Nitroglycerin hingegen wird in diesen Richtlinien weit weniger Bedeutung beigemessen. Erst nach Abwägung einer Betablockertherapie sollte eventuell an Nitroglycerin gedacht werden. Es muß in jedem Fall vermieden werden, daß durch die Gabe von Nitroglycerin der Blutdruck in einen Bereich gesenkt wird, der eine Betablockertherapie verunmöglicht. Die Unterschiede zwischen Betablockern und Nitroglycerin in bezug auf ihre Wirksamkeit bei Patienten mit akutem Herzinfarkt sind in Tabelle 3 angeführt.

TACHYKARDIE BEI KORONARER HERZERKRANKUNG

Hier liegt die Ursache der Sauerstoffunterversorgung nicht primär in einer akuten oder subakuten Gefäßstenosierung, sondern im massiven Mehrverbrauch des Herzmuskels, bedingt durch eine hohe Kontraktionsfrequenz. Das Ausmaß der Koronarperfusion ist abhängig von der Diastolendauer. Ein Anstieg der Herzfrequenz führt zu einer Verkürzung der Diastolendauer und resultiert daher in einer verringerten myokardialen Perfusion bei gleichzeitig erhöhtem Sauerstoffbedarf. Diesem Phänomen kommt bei Belastungstests diagnostische Bedeutung zu. Die Tachykardie ist eine der ältesten Indikationen für Betablocker. Oft stellen sie hier eine Kausaltherapie dar.

BETABLOCKADE BEI AKUTEN KORONAREN SYNDROMEN

Die rascheste und zuverlässigste Maßnahme zur Minimierung der Myokardischämie ist die Reduktion des Sauerstoffbedarfs durch Frequenzsenkung mittels Betablockade. Beim Infarktpatienten wird damit der Prozeß der Entwicklung einer Nekrose verlangsamt. Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Maß der Frequenzsenkung und der Infarktgröße [4]. Gerade vor dem Beginn der Rekanalisationstherapie (Thrombolyse, PCI) ist daher das Ausmaß der erreichten Senkung des Sauerstoffbedarfs entscheidend. Außerdem führt eine suffiziente Betablockade bei Infarktpatienten zu einer Senkung der Inzidenz an Kammerflimmern innerhalb der ersten 24 Stunden [5]. Andere Methoden, wie z. B. die Gabe von Nitroglycerin und Kalziumantagonisten, sind hinsichtlich der Ischämievermeidung nicht zielführend [6, 7].

Auswahl des Betablockers für die Akutsituation

In der Akutsituation, das heißt, so lange die weitere Entwicklung schwer abzuschätzen ist und nicht von einer stabilen Situation ausgegangen werden kann, ist es günstig, wenn das Ausmaß der Betablockade möglichst gut an die aktuellen Bedürfnisse des Patienten angepaßt werden kann. Dies ist nur durch die intravenöse Anwendung eines Betablockers mit einer möglichst kurzen Halbwertszeit möglich. Bei Betablockern mit langer Halbwertszeit ist ein deutlich langsames und vorsichtigeres Dosieren notwendig, um das Ausmaß von Bradykardien und Hypotensionen gering zu halten.

Das bedeutet:

1. Die Absenkung der Frequenz mit den langwirksamen Betablockern verläuft langsamer, weil bei zu rascher Senkung die Reaktion „überschießen“ könnte [8].
2. Die Zielfrequenz mit dem kurz-wirksamen Betablocker kann viel

Tabelle 2: Sofortmaßnahmen bei akuten koronaren Syndromen

A) Diagnosesicherung:
Anamnese, EKG, Symptome

B) Allgemeine Maßnahmen:
i.v. Zugang, Monitoring

C) Basistherapie:
1. Analgesierung
2. Sedierung
3. Sauerstoffgabe
4. Aspirin
5. Betablockade

D) Optionale Therapie:
1. Nitroglycerin, falls Kontraindikation für Betablockade und Vorderwandinfarkt
2. Volumensubstitution bei niedrigem Blutdruck und Verdacht auf Rechtsherzbeteiligung

Tabelle 3: Vergleich Betablockade versus Nitro beim Infarktpatienten

	Betablocker	Nitro
♥ Mortalität	+	–
♥ Infarktgröße	+	±
♥ Arrhythmien	+	–
♥ Reinfarkt	+	–
♥ Myokardruptur	+	–
♥ Ischämieschmerz	+	+
♥ Rezidivierende Ischämie	+	+

Tabelle 4: In Österreich verfügbare parenterale Betablocker

	Halbwertszeit
Esmolol (Brevibloc®)	9 Min.
Metoprolol (Beloc®)	180–240 Min.
Propanolol (Inderal®)	240–360 Min.
Atenolol (Tenormin®)	360–540 Min.
Sotalol (Sotacor®)	600–1020 Min.

Quelle: Austria Codex Fachinformation

leichter erreicht und gehalten werden [8].

3. Auf unvorhergesehene Ereignisse kann mit Esmolol rascher und effektiver reagiert werden [9].
4. Die therapeutische Sicherheit für den Anwender mit Esmolol ist wesentlich höher [8].
5. Bei Patienten mit relativen Kontraindikationen oder relativ niedrigem Blutdruck kann eine Betablockade nur mit Esmolol durchgeführt werden [10, 11].

Daraus resultiert, daß mit Esmolol neben einer Erweiterung des Indikationsspektrums für eine Betablockade eine deutliche Verbesserung bei der Handhabung der Betablocker gegeben ist.

Sollte es zu unerwarteten Bradykardien kommen, läßt sich die Betablockade durch Infusionsstop innerhalb von 10–20 Minuten beenden, sofern ein kurzwirksamer Betablocker verabreicht wurde. Ein Vergleich der Halbwertszeiten der parenteral verfügbaren Betablocker – in Tabelle 4 zusammengefaßt – verdeutlicht die Unterschiede.

Bei Patienten mit akuten koronaren Syndromen ist nur ein kardioselektiver Betablocker zu empfehlen. Dieses Kriterium erfüllen unter den intravenös verfügbaren Präparaten nur Atenolol, Esmolol und – in geringerem Ausmaß – Metoprolol [12]. Laut den publizierten Fachinformationen sind nur Atenolol, Esmolol und Metoprolol für die intravenöse Anwendung beim akuten Myokardinfarkt zugelassen. Während der Abbau von Esmolol unabhängig von der Leberfunktion ist, kann dieser bei Metoprolol im Falle einer eingeschränkten Leberfunktion verlangsamt sein. Bei Atenolol besteht Kumulationsgefahr im Falle einer Niereninsuffizienz.

Das wesentlichste Entscheidungsargument ist die gute Steuerbarkeit aufgrund der kurzen Halbwertszeit, die Esmolol als den Betablocker der

Wahl für alle Anwendungsgebiete in der Akut- und Notfallmedizin prädestiniert. Kurze Verteilungs- und Eliminationszeiten und organunabhängiger Abbau erlauben die exakte Titration der Wirkung. Bei der Betablockade mit Esmolol bleibt der diastolische Druck nahezu unverändert, damit ist eine Optimierung der Koronarperfusion verbunden. Die negative Inotropie der Betablockade wird bei akuter Ischämie durch die antiischämische Wirkung kompensiert. Klinische Studien mit Esmolol haben gezeigt, daß es in der Akutsituation nicht nur zu einer Reduktion der Ischämie und der dadurch ausgelösten Schmerzen kommt, sondern oft zu einer Steigerung des Schlagvolumens [13]. Damit ist eine Ökonomisierung der Herzarbeit verbunden.

Therapie mit Esmolol

Beim Einsatz von Esmolol ist folgendes zu beachten:

1. Es gelten die üblichen Kontraindikationen wie Hypotonie, AV-Überleitungsstörungen, Bradykardie sowie dekompensierte Herzinsuffizienz. Durch die kurze Halbwertszeit ist es möglich, Esmolol auch

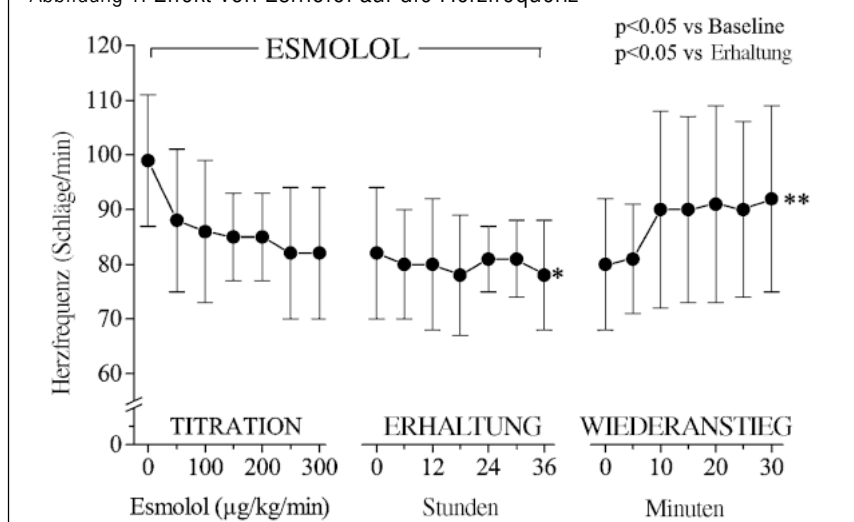
bei Patienten einzusetzen, die sich mit ihren Parametern in einem Grenzbereich zur relativen Kontraindikation befinden [10, 11].

2. Nicht direkt mit Diazepam, Bicarbonat, Barbiturat bzw. Furosemid in einer Infusionsflasche oder in einem Infusionsschlauch mischen.

Es stehen 2 Präparationen dieser Spezialität zur Verfügung: eine Stechampulle (100 mg/10 ml) für die Bolusgabe sowie ein Konzentrat (2,5 g/10 ml) zur Infusionsbereitung. Die Wirkung von Esmolol ist aus der Abbildung 1 zu ersehen.

Eine Betablockertherapie mit Esmolol besteht immer aus einer Bolusgabe (100 mg) und einer Dauerinfusion via Perfusor. Einzige Ausnahme stellt der Notarzttwagen dar. Im Notarzttwagen wird in der Regel die Stechampulle verwendet. Nach langsamer Bolusinjektion von 100 mg Esmolol – am besten als Kurzinfusion in 100 ml NaCl – kann mit einer Wirkdauer von 5 bis 10 Minuten gerechnet werden. Gegebenenfalls ist die Bolusgabe zur Überbrückung der Transferzeit in das Krankenhaus zu wiederholen. Im Krankenhaus wird auf Dauerinfusion via Perfusor umgestellt.

Abbildung 1: Effekt von Esmolol auf die Herzfrequenz



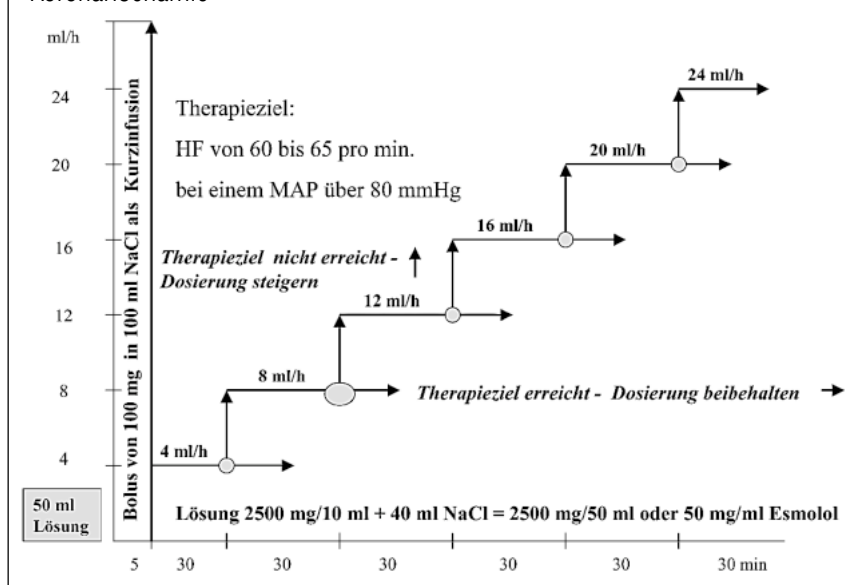
Eine Anwendung von Esmolol nur zum Zweck der Ermittlung des Ansprechverhaltens auf Betablocker und der anschließenden Umstieg auf einen längerwirksames Präparat ist nicht sinnvoll. In der „ESMOMET-Studie“, die Esmolol mit Metoprolol in der Akutphase eines Myokardinfarktes verglichen hat, sind unter Metoprolol signifikant mehr Bradykardien (> 90 min.) und signifikant mehr hypotensive Phasen (> 90 min. und > 30 min.) aufgetreten als unter Esmolol [8]. Wenn der Patient auf die Therapie mit Esmolol wie erwartet anspricht, sollte die Infusion dieses Präparates während der nächsten Stunden beibehalten werden. Ein Umstieg auf orale Betablocker ist erst bei definitiv stabilen Patienten zu empfehlen.

Therapiesteuerung und Therapieziel

Einer Dauerinfusion von Esmolol via Motorspritze muß immer eine Bolusgabe – am besten als Kurzinfusion (100 mg Stechampulle in 100 ml NaCl über 3 Minuten) – vorangehen. Die Steuerung der Motorspritze erfolgt über die Herzfrequenz. Thera-

pieziel ist die Senkung der Herzfrequenz in einen Bereich von 60 bis 65 Schlägen pro Minute. Die Senkung der Herzfrequenz erfolgt stufenweise. Eine Erhöhung der Infusionsgeschwindigkeit sollte in 20minütigen Schritten, bis zum Erreichen der Zielfrequenz, erfolgen. Besonders zu beachten ist die Aufrechterhaltung eines adäquaten koronaren Perfusionsdrucks. Der mittlere arterielle Blutdruck darf einen Wert von 80 mmHg (das entspricht einem systolischen Druck von ungefähr 105 mmHg) nicht unterschreiten. Sollte der Blutdruck in diesen Grenzbereich absinken, verbietet sich eine weitere Dosiserhöhung des Betablockers. Durch ein stufenweises Steuern von Esmolol läßt sich für jeden Patienten in individueller Art die optimale Dosis erreichen. Auf unvorhergesehene Ereignisse kann rasch und effektiv – durch Reduktion der Dosis oder gegebenenfalls Abbruch der Therapie – reagiert werden. Mit dem Esmolol-Titrationsschema erhält der Patient zu jedem Zeitpunkt die für ihn optimale Menge an Betablocker (Abbildung 2).

Abbildung 2: Brevibloc®-Titrationsschema zur Behandlung der akuten Koronarischämie



Literatur:

- Landesberg G, Luria MH, Cotev S, Eidelman LA, Anner H, Mosseri M, Shechter D, Assaf J, Erel J, Berlatzky Y. Importance of long-duration postoperative ST-segment depression in cardiac morbidity after vascular surgery. *Lancet* 1993; 341: 715-9.
- Wallace A, Layug B, Tateo I, Li J, Hollenberg M, Browner W, Miller D, Mangano DT. Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. *McSPI Research Group. Anesthesiology* 1998; 88: 7-17.
- Stühlinger HG, Gamper G, Domanivits H, Waldenhofer U, Schreiber W, Frossard N, Laggner AN. The ESMOMET Study – safety and efficacy of esmolol versus metoprolol in myocardial infarction. *Circulation* 1999; 100: 285.
- Morganroth J, Horowitz LN, Anderson J, Turlapaty P. Comparative efficacy and tolerance of esmolol to propranolol for control of supraventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1985; 56: 33F-39F.
- Slogoff S, Keats AS. Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction? *Anesthesiology* 1985; 62: 107-14.
- Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986; 57: 43F-49F.
- Stühlinger HG, Gamper G, Wachek V, Schörckhuber W, Thell R, Waldenhofer U, Laggner AN. Betablockade beim Infarktpatienten – nie wieder Kammerflimmern? *Intensiv- und Notfallmedizin* 2000; 34: 393.
- Mooss AN, Hilleman DE, Mohiuddin SM, Hunter CB. Safety of esmolol in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy who had relative contraindications to beta-blocker therapy. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 701-3.
- Kirshenbaum JM, Kloner RF, McGowan N, Antman EM. Use of an ultrashort-acting beta-receptor blocker (esmolol) in patients with acute myocardial ischemia and relative contraindications to beta-blockade therapy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 773-80.
- Gorczyński RJ, Shaffer JE, Lee RJ. Pharmacology of ASL-8052, a novel beta-adrenergic receptor antagonist with an ultrashort duration of action. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1983; 5: 668-77.
- Fischer G, Grohs JG, Raberger G. Esmolol: effects on isoprenaline- and exercise-induced cardiovascular stimulation in conscious dogs. *Can J Physiol Pharmacol* 1990; 68: 1322-8.
- Gobel EJ, Hautvast RW, van Gilst WH, Spanjaard JN, Hillege HL, Dejongste MJ, Molhoek GP, Lie KI. Randomised, double-blind trial of intravenous diltiazem versus glyceryl trinitrate for unstable angina pectoris. *Lancet* 1995; 346: 1653-7.
- GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343:1115-22.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. med. Hermann-Georg Stühlinger
Universitätsklinik für Notfallmedizin
Notfallaufnahme/AKH 6D
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20
E-Mail:
H.Georg.Stuehlinger@akh-wien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

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](#)