

2 Therapie des akuten Herzinfarktes und der Myokardinsuffizienz mit vasoaktiven Substanzen

Therapy of acute heart failure and myocardial insufficiency with vasoactive substances

2.1	Einleitung
2.2	Pathophysiologie
2.2.1	Pathophysiologie der koronaren Herzkrankheit
2.2.2	Pathophysiologie der akuten Herzinsuffizienz
2.3	Diagnostik
2.4	Therapie
2.4.1	Therapie des akuten Herzinfarktes
2.4.1.1	Allgemeine Therapieprinzipien
2.4.1.2	Therapie des akuten Herzinfarktes mit hämodynamisch aktiven Substanzen
2.4.1.2.1	Nitrate
2.4.1.2.2	Molsidomin
2.4.1.2.3	Natrium-Nitroprussid
2.4.1.2.4	Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren
2.4.1.2.5	Adrenorezeptor-Agonisten
2.4.1.2.6	Phosphodiesterase-Inhibitoren
2.4.2	Therapie der Herzinsuffizienz
2.4.2.1	Therapie der Herzinsuffizienz mit hämodynamisch aktiven Substanzen
2.4.2.1.1	Nitrate, Hydralazin, Urapidil
2.4.2.1.2	Natrium-Nitroprussid
2.4.2.1.3	Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren
2.4.2.1.4	Kalcium-Antagonisten
2.4.2.1.5	Adrenorezeptor-Agonisten
2.4.2.1.6	Phosphodiesterase-Inhibitoren
2.4.2.1.7	β -Adrenorezeptor-Antagonisten
2.5	Schlußfolgerung
	Literatur

2.1 Einleitung

Die folgenden Kapitel beinhalten eine Übersicht zur Therapie des Herzinfarktes und der akuten Herzinsuffizienz mit hämodynamisch aktiven Substanzen. Die Empfehlungen in den Tabellen umfassen aus Gründen der Vollständigkeit neben hämodynamisch aktiven Pharmaka auch allgemeine Therapieverfahren und Behandlungsregime bei den einzelnen Erkrankungen, ohne Anspruch auf Vollständigkeit zu erhe-

ben. Dabei wurde aufgrund der Zielsetzung des Artikels nicht auf chronische Formen der Herzinsuffizienz eingegangen.

2.2 Pathophysiologie

2.2.1 Pathophysiologie der koronaren Herzkrankheit

Die koronare Herzerkrankung mit stenosierender Arteriosklerose der epikardialen Koronararterien stellt in Industrieländern die häufigste Todesursache dar. Die Progression der stabilen Koronarerkrankung zu akuten Koronarsyndromen, d.h. instabiler Angina pectoris und Myokardinfarkt, wird nach derzeitigem Kenntnisstand überwiegend durch Ruptur kritischer Plaques mit nachfolgender Thrombusbildung und Gefäßokklusion ausgelöst (14). Kritische Plaques sind durch einen großen Lipid-reichen Kern, eine dünne fibröse Membran, einen geringen Anteil an Kollagen und glatten Muskelzellen sowie eine hohe Dichte an Makrophagen und Mastzellen gekennzeichnet (11, 14). Durch angiographische Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß insbesondere auch arteriosklerotische Plaques mit weniger als 50% Lumeneinengung für akute Koronarsyndrome verantwortlich sind (23). Es scheint daher, daß Plaque-Volumen und Schweregrad der Stenose keine sicheren Prädiktoren für die Plaque-Vulnerabilität darstellen.

2.2.2 Pathophysiologie der akuten Herzinsuffizienz

Die akute Herzinsuffizienz entsteht entweder durch eine neu aufgetretene kardiale Erkrankung wie KHK, Endo- oder Myokarditis oder durch eine plötzliche Verschlechterung einer vorbestehenden Herzerkrankung (Vitium, Kardiomyopathie etc.) (Tab. 1). Es ist wahrscheinlich, daß eine vermehrte Produktion von Zytokinen und/oder eine gesteigerte Apoptose für die akute Dekompensation bedeutungsvoll sind.

Tabelle 1: Ätiologie der akuten Herzinsuffizienz

Pathophysiologie	Ätiologie
A. Systolische Ventrikelfunktionsstörung	1. durch Kontraktionschwäche 2. durch erhöhte Ventrikelwandspannung
B. Diastolische Ventrikelfunktionsstörung	Perikardtamponade, Konstriktive Perikarditis, Restriktive Kardiomyopathie
C. Herzrhythmusstörungen	Bradykarde HRST, Tachykarde HRST

(a) Ischämische Ursachen der akuten Herzinsuffizienz sind einerseits akute Ischämie / akuter Infarkt, andererseits Folgen wie Papillarmuskel-Ruptur mit Mitralklappeninsuffizienz oder Ventrikelseptum-Ruptur mit Links-Rechts-Shunt und Volumenbelastung beider Kammern.

2.3 Diagnostik

Tabelle 2: Diagnostik bei akutem Myokardinfarkt und bei akuter Herzinsuffizienz

Parameter	2.1. Myokardinfarkt	2.2. Herzinsuffizienz
Klinik / Anamnese	++	++
EKG inkl. RV-Ableitungen	+++	+ (a)
Labor:		
CK, CK-MB, LDH, Troponin T und I, Myoglobin	+++	-
Echokardiographie	+	+++
Röntgen-Thorax	+	+++
Koronarangiographie	+++	+++
Rechtsherzkatheter	++	+++
Myokardbiopsie	-	+ (a)
Nekrose-Szintigraphie (Tc-PP)	+ (b)	-

(a) Häufig unspezifisch
(b) Nur in Einzelfällen erforderlich, z.B. Infarkt diagnose bei Linksschenkelblock

2.4 Therapie

2.4.1 Therapie des akuten Herzinfarktes

2.4.1.1 Allgemeine Therapieprinzipien

Wichtigstes Therapieprinzip ist neben der symptomatischen Akuttherapie die Begrenzung der Infarktausdehnung durch frühe β -Blockade und Strategien wie Fibrinolyse und Akut-PTCA, die zu einer raschen Reperfusion führen (Tab. 3).

2.4.1.2 Therapie des akuten Herzinfarktes mit hämodynamisch vasoaktiven Substanzen

2.4.1.2.1 Nitrate

Nitrate bewirken über NO-Freisetzung eine Stimulation der endothelialen Guanylatzyklase mit Erhöhung von cGMP-Spiegeln, was zur Vasodilatation führt (s.a. Kap. 1.4). Nitrate führen zu einer Vasodilatation sowohl von gesunden als auch arteriosklerotisch veränderten Koronararterien sowie von Kollateralgefäßen. Sie bewirken darüber hinaus in vitro eine Hemmung der Thrombozytenfunktion, wobei die klinische Relevanz dieses Effektes jedoch unklar ist (21). Durch eine ausgeprägte venöse Vasodilatation führt die Nitratgabe zu einer raschen Vorlastsenkung mit Abfall des PCWP. Eine geringere ausgeprägte arterielle Vasodilatation bewirkt eine Senkung des peripheren Widerstands mit Reduktion der Nachlast und damit verminderter myokardialer Wandspannung. Insgesamt kommt es dadurch zu einer deutlichen Reduktion des myokardialen Sauerstoffbedarfs.

Bei der symptomatischen Behandlung der akuten Koronarsynndrome und der akuten Linksherzinsuffizienz nach Infarkt sind Nitrate wirkungsvoll. Für die intravenöse Nitrattherapie konnte in der Vergangenheit eine günstige Beeinflussung des ventrikulären Remodelling nach Infarkt nachgewiesen werden (20), unter Nitraten tritt seltener eine Linksherzdilatation auf (20, 21). Hingegen konnte in der ISIS-4-Studie die

orale Gabe von ISMN nur eine trendmäßige Reduktion der Letalität bewirken; in der GISSI-3-Studie war die transdermale Nitratgabe bei akutem Herzinfarkt ohne eigenständigen Einfluß auf die Gesamtletalität (15, 19). Nitrate sind hingegen effektiv bezüglich einer Reduktion wiederkehrender Angina-pectoris-Episoden nach Infarkt, vermutlich durch antiaggregatorische und lokal vasodilatierende Eigenschaften (12).

Empfehlung: Zusammenfassend aus diesen beiden randomisierten Studien muß festgehalten werden, daß sich für die Nitrattherapie bei akutem Infarkt kein Vorteil bezüglich der Überlebenschancen ergibt. Es besteht jedoch allgemeiner Konsens, daß die Nitratgabe in den ersten 24 – 48 Stunden nach akutem Infarkt mit Linksherzinsuffizienz, Hypertonie, persistierender Ischämie und bei großem Vorderwandinfarkt indiziert ist.

2.4.1.2.2 Molsidomin

Molsidomin ist ein Prodrug und aktiviert über seinen aktiven Metaboliten SIN-1 ebenfalls die Guanylatzyklase mit Steigerung der endothelialen cGMP-Spiegel. Vergleichende Untersuchungen zwischen Molsidomin und Nitroglycerin bei akutem Myokardinfarkt zeigten im Rahmen einer Dauerinfusion keine generellen Wirkunterschiede im Hinblick auf hämodynamische Parameter und Kreislauf-Kompartimente (18). In einer großen randomisierten Studie vs. Placebo war Molsidomin nicht effektiv bezüglich einer Mortalitäts-senkung bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (13).

2.4.1.2.3 Natrium-Nitroprussid

(siehe Abschnitt "Therapie der Herzinsuffizienz").

2.4.1.2.4 Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren

Durch Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACE-Hemmer) wird die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II blockiert, was über eine periphere Vasodilatation zu einer raschen

Tabelle 3: Therapie des akuten Herzinfarktes (26)

Procedere	Maßnahmen
A. Medikamentöse Akuttherapie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Analgesie (Morphin), Sedation (Diazepam) 2. O₂-Insufflation 3. ASS 500 mg i.v. oder als Kautablette 4. Nitroglycerin 0.8mg s.l. oder 1-3mg/h i.v. (a) 5. Heparin 5000 I.E. i.v. Bolus, anschließend 1000 I.E./h i.v. mit therapeutischer Antikoagulation (b) 6. β-Rezeptoren-Blocker (c) 7. Fibrinolyse (d) 8. ACE-Hemmer p.o. (siehe 2.4.1.2.4) 9. Volumengabe beim rechtsventrikulären Infarkt (e) 10. (evtl. Abciximab, Tirofiban i.v.) (f)
B. Interventionelle Therapie	Akut-Koronarangiographie mit Rekanalisation, PTCA und Stentimplantation (g) IABP-Implantation (h)
C. Chirurgische Therapie	Notfall-ACVB-OP in ausgewählten Fällen, z.B. Hauptstamm-Stenose, IVS-Ruptur, akute Mitralsuffizienz

(a) Kontraindikation: arterielle Hypotonie (RRsys < 100 mmHg), kardiogener Schock
(b) Hirudin und LMW-Heparine (low molecular weight) sind bisher noch nicht allgemein akzeptierte Alternativen und derzeit noch als experimentell zu bezeichnen. Bedeutung der therapeutischen Gerinnungsverlängerung noch umstritten.
(c) Z. B. Metoprolol 2.5-5mg i.v. oder 50mg p.o., Ausnahmen für die generelle β -Rezeptoren-Blocker-Gabe: bekanntes Asthma bronchiale, AV-Block II-III, Bradykardie <60/min, Hypotonie <90 mmHg systolisch, klinisch manifeste Herzinsuffizienz mit Lungenstauung. Für die Intensivmedizin kann wegen guter Steuerbarkeit aufgrund kurzer Halbwertszeit alternativ die intravenöse Gabe von Esmolol empfohlen werden.
(d) Z. B. rt-PA (Actilyse,) nach GUSTO-Schema: 15 mg über 1-2 Minuten, dann 50 mg über 30 Minuten, anschließend 35 mg über 60 Minuten.
(e) Volumengabe nach ZVD und PCWP, Zielwerte: ZVD 15-18 mmHg, PCWP 15 mmHg.
(f) Thrombozytenaggregationshemmer; derzeit nur bei instabiler Angina pectoris oder non-Q-Wave-Infarkt indiziert, zukünftige Bedeutung in Kombination mit Fibrinolytika noch offen.
(g) Nur bei rascher Verfügbarkeit in der Klinik oder Nähe zu einem Katheterlabor empfehlenswert, in diesem Fall ist Akut-PTCA der Fibrinolyse vorzuziehen.
(h) Prinzip: 1. Verbesserung der Koronar- und zerebralen Perfusion, 2. Nachlastsenkung (funktionelle Vasodilatation)

Blutdruck- und Nachlastsenkung führt. In der Folge kommt es zu einer Steigerung von Schlag- und Herzzeitvolumen. Sekundär kommt es zu einer Verminderung der durch Angiotensin II induzierten Stimulation des sympathikoadrenergen Systems bzw. der Katecholaminfreisetzung. Nach Myokardinfarkt hemmen ACE-Inhibitoren myokardiale Umbauvorgänge mit Ventrikeldilatation, das sog. Remodelling. Sie weisen weiterhin antioxidative Eigenschaften auf und können die Entwicklung einer Nitrattoleranz verhindern bzw. verzögern (32).

Captoprilgabe, beginnend zwischen dem 3. und 16. Tag nach Myokardinfarkt bei Patienten mit LVEF <40%, bewirkte in der SAVE-Studie eine signifikante Senkung der Gesamtmortalität von 19%, bei deutlicher Reduktion der Inzidenz einer Herzinsuffizienz, welche eine Hospitalisierung notwendig machte, und einer 25%igen Senkung der Reinfarkt-Rate (37). In der AIRE-Studie konnten diese Resultate bestätigt werden, hier wurde durch Gabe von Ramipril beginnend 3 bis 10 Tage nach Infarkt eine Mortalitäts-senkung von 27% über einen Beobachtungszeitraum von 15 Monaten erzielt (42). Bei der frühzeitigen

ACE-Hemmergabe innerhalb von 24 Stunden nach Infarktbeginn wurden in der CONSENSUS-II-Studie zunächst enttäuschende Resultate erzielt: so kam es durch die frühe intravenöse ACE-Hemmergabe zu einer erhöhten Mortalität nach sechs Monaten von 10% in der Verumgruppe, die vermutlich durch zu starke initiale Blutdrucksenkung und kritische koronare Minderperfusion bedingt war (40). Dementgegen konnte in zwei neueren Studien an großen Patientenkollektiven der Wert einer frühen, Blutdruck-adaptierten ACE-Hemmergabe bei Patienten innerhalb von 24 Stunden nach Infarkt zweifelsfrei nachgewiesen werden. So war in der ISIS-4-Studie unter oral einschleichender, titrierter Captoprilgabe eine signifikante Senkung der vaskulär bedingten Mortalität von 5% nachweisbar, in der GISSI-3-Studie unter oraler Lisinopriltherapie konnte die Mortalität im Sechs-Wochen-Beobachtungszeitraum um 12% gesenkt werden (15, 19).

Die Resultate der frühen und späten Interventionsstudien zeigen, daß die frühzeitige ACE-Hemmergabe nach Myokardinfarkt sicher ist, daß aber nur moderate Erfolge bezüglich Mortalitäts-senkung

bei unselektierten Infarktpatienten erzielt werden. ACE-Hemmer sollen daher bevorzugt bei Patienten mit ausgedehntem Myokardinfarkt, begleitender Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer Funktionsstörung (LVEF <45%) eingesetzt werden. Sie zeigen den größten Vorteil, wenn sie als Langzeitmedikation fortgesetzt werden (37, 42). Über die akuten hämodynamischen Effekte hinaus konnte für ACE-Hemmer gezeigt werden, daß durch Senkung der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Spiegel (PAI-1) die Reinfarktrate verringert werden kann (38) und die Endothelfunktion bei Patienten mit KHK günstig beeinflusst wird (29).

Empfehlung: Eine ACE-Hemmerbehandlung innerhalb der ersten 24 Stunden nach vermutetem oder abgelaufenem Myokardinfarkt ist stets indiziert, falls keine signifikante Hypotonie besteht oder Kontraindikationen vorliegen. Bei hämodynamisch stabilen Patienten Beginn mit Captopril 6.25mg p.o., nach Verträglichkeit innerhalb von ein bis zwei Tagen Steigerung auf 3 x 12.5mg/die p.o. oder früher Wechsel auf länger wirksamen ACE-Hemmer. In Ausnahmefällen Beginn der Behandlung mit intravenöser Gabe von Enalaprilat oder Lisinopril, cave: lange Wirkungsdauer, schlecht steuerbar.

2.4.1.2.5 Adrenozeptor-Agonisten

Herzinsuffizienz durch systolische Dysfunktion kann bei akutem Myokardinfarkt sowohl durch eine prolongierte postischämische Dysfunktion, das sogenannte "stunned myocardium" als auch durch ausgedehnte Nekrosen mit definitivem Verlust an kontraktilem Myokard hervorgerufen werden. Die temporäre Kontraktionsinsuffizienz bei "stunned myocardium" kann durch inotrope Stimulation mit β -Adrenozeptor-Agonisten, wie es für Dobutamin und Dopamin gezeigt wurde (5, 39), günstig beeinflusst werden. Für Patienten mit kardiogenem Schock ist nach Ausschöpfung von interventionellen Maßnahmen (s. 2.4.1, Tab. 3) eine differenzierte Behandlung der Hämodynamik, primär mit Vor- und Nachlastsenkung sowie sekundär mit inotroper Stimulation durch Katecholamine, indiziert. Während die Vor- und Nachlastsenkung das ischämische Myokard entlastet, führen sämtliche Katecholamine zu einem erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf. Randomisierte placebokontrollierte Studien zum isolierten Einsatz der Katecholamine beim akuten Myokardinfarkt existieren nicht, lediglich Empfehlungen der ACC/AHA zur Differentialtherapie (16).

Dopamin verbessert im niedrigen Dosisbereich (0,5-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) die renale und mesenteriale Perfusion; im mittleren Dosisbereich (3-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) kommt eine deutliche β_1 -mimetische Aktivität mit Verbesserung der Kontraktilität hinzu. Höhere Dosen (>10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) weisen sowohl β -mimetische als auch α -mimetische, vasokonstriktorische Wirkungen auf (17). Dobutamin soll im Gegensatz hierzu keine direkten vaskulären Effekte aufweisen und als reiner synthetischer β_1 -Rezeptoragonist positiv inotrop und chronotrop wirken. Klinisch werden jedoch deutliche vasodilatierende Wirkungen mit Nachlastsenkung beob-

achtet (β_2 -Stimulation). Arterielle Hypotonie ist eine häufig beobachtete limitierende Nebenwirkung.

Adrenalin stimuliert sowohl α - als auch β -Rezeptoren, die ausgeprägte inotrope und blutdrucksteigernde Wirkung wird aber von einer erheblichen Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs begleitet. Weiterhin kann die Adrenalingabe, wie auch die Gabe anderer Katecholamine, mit erheblichen Arrhythmien behaftet sein. Daher sollte Adrenalin nur in Ausnahmefällen eines therapierefraktären kardiogenen Schocks zum Einsatz kommen, wenn eine differenzierte inotrope Stimulation mit Dopamin und Dobutamin erfolglos bleibt.

Noradrenalin weist ebenfalls α - und β -mimetische Wirkungen auf, die vasokonstriktorische Wirkung überwiegt jedoch deutlich. Daher führt Noradrenalin zu einer ausgeprägten Widerstandszunahme mit Nachlaststeigerung, was beim kardiogenen Schock im Rahmen des akuten Myokardinfarkts definitiv ungünstig ist. Noradrenalin ist daher bei der Akuttherapie der kardiogenen Pumpinsuffizienz nur im Fall einer therapierefraktären Hypotonie indiziert, wenn anders kein ausreichender koronarer Perfusionsdruck erreicht werden kann.

Empfehlung: Bei klinischer Notwendigkeit einer Katecholamintherapie wegen kritischer Hypotonie mit Organperfusionsminderung Beginn mit Dobutamin 2-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, bei nicht ausreichender Blutdruckstabilisierung Kombination mit niedrig dosiertem Dopamin 2-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, alternativ Noradrenalin 0.01-0.1-0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Falls keine ausreichende Wirkung zu erzielen ist, weitere Steuerung der hämodynamischen Therapie mittels Pulmonalkatheter.

2.4.1.2.6 Phosphodiesterase-Inhibitoren

Phosphodiesterase-Inhibitoren (PDE-Hemmer) erhöhen intrazelluläre cAMP-Spiegel durch Hemmung des Abbaus (PDE-III) und führen zu einer Kontraktilitätssteigerung und peripheren Vasodilatation. Da PDE-Hemmer und β -Adrenozeptor-Agonisten unterschiedliche zelluläre Angriffspunkte aufweisen, können sie synergistische Wirkungen entfalten. Eine Kombinationstherapie erscheint in ausgewählten Fällen sinnvoll (8). PDE-Hemmer steigern dosisabhängig das Herzzeitvolumen und führen zu einer Senkung der rechts- und linksventrikulären Füllungsdrücke sowie des peripheren Widerstands. Durch ihre vasodilatierende Wirkung scheinen PDE-Hemmer ihre positiv inotrope Wirkung zu balancieren, was zu geringeren Auswirkungen auf den myokardialen Sauerstoffbedarf als unter Katecholaminen führt (3, 4). Für die kurzzeitige PDE-Hemmertherapie bei akuter schwerer Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt existieren einzelne günstige Berichte (22, 41). Wesentliche Nebenwirkungen der PDE-Hemmer umfassen neben einer evtl. überschießenden Blutdrucksenkung die Arrhythmogenität mit Auslösung komplexer ventrikulärer Herzrhythmusstörungen sowie vereinzelt Thrombozytopenie (Amrinon). Die Anwendung soll auf einen Zeitraum von 48 Stunden bis maximal 4 - 5 Tage beschränkt werden.

Empfehlung: Wegen der Gefahr von Arrhythmien zurückhaltender Einsatz beim akuten Myokardinfarkt. Nur bei Versagen einer Behandlung mit Dobutamin / Dopamin in zweiter Linie indiziert. Dosierung bei Milrinon 0.25 – 0.75 µg/kg/min, cave: Kumulation bei Niereninsuffizienz.

2.4.2 Therapie der Herzinsuffizienz

(Allgemeine Prinzipien der Herzinsuffizienzbehandlung: siehe Tabelle 4).

2.4.2.1 Therapie der Herzinsuffizienz mit hämodynamisch vasoaktiven Substanzen

2.4.2.1.1 Nitrate, Hydralazin, Urapidil

Vgl. auch 2.4.1.2.1. Bei der akuten Linksherzinsuffizienz bewirken Nitrate eine rasche Vor- und geringer auch Nachlastsenkung, senken akut den PCWP und entlasten das insuffiziente Herz. Für die Langzeittherapie der Herzinsuffizienz liegen keine gesicherten Daten für die Wirksamkeit einer Nitrat-Monotherapie vor. In Kombination mit Hydralazin waren Nitrate jedoch in der V-HeFT-I-Studie bezüglich Mortalitätssenkung und Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion als unabhängigen Prognoseparameter wirksam (6). Wegen der guten Steuerbarkeit und Fehlen einer Reflextachykardie ist Urapidil ebenfalls zur Senkung der Nachlast geeignet (44).

2.4.2.1.2 Natrium-Nitroprussid

Natrium-Nitroprussid ist der effektivste Vasodilatator bei der Therapie der akuten Stauungs-Herzinsuffizienz. Natrium-Nitroprussid bewirkt über NO-Freisetzung und Stimulation der Guanylatzyklase (analog zu den Nitraten) eine direkte arterielle und venöse Vasodilatation. Der blutdrucksenkende Effekt ist häufig sehr ausgeprägt und der Wirkungseintritt ist rasch. Über die akute Nachlastsenkung kommt es trotz

reflektorischer Tachykardie in der Summe zu einer Senkung des Sauerstoffbedarfs. Es besteht eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung, Natrium-Nitroprussid ist mit einer kurzen pharmakologischen Halbwertszeit von 1-3 Minuten ausgezeichnet steuerbar [31]. Außer der arteriellen Hypotonie kann Natrium-Nitroprussid als unerwünschte Wirkung bei Patienten mit pulmonalen Erkrankungen durch erhöhte Shuntperfusion zu Hypoxämie führen. Insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder bei Langzeitanwendung kann darüber hinaus eine Zyanid-Intoxikation auftreten. Natrium-Nitroprussid ist insbesondere indiziert bei Patienten mit Herzinsuffizienz bei hypertensiver Entgleisung, Herzinsuffizienz bei akuter Mitral- oder Aortenklappeninsuffizienz, akutem Myokardinfarkt und nach herzchirurgischen Eingriffen (28).

Empfehlung: Beginn einer Nachlastsenkung unter invasivem Blutdruckmonitoring, möglichst auch unter Pulmonalkatheter-Steuerung mit 0.2 µg/kg/min, Dosissteigerung bis zur gewünschten Wirkung alle 3 – 5 Minuten, max. 10 µg/kg/min. Parallele Gabe von Natriumthiosulfat zur Prophylaxe einer Zyanidintoxikation empfohlen.

2.4.2.1.3 Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren

Vgl. auch 2.4.1.2.4. Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACE-Hemmer) sind in allen Stadien der durch systolische myokardiale Funktionsstörung bedingten, symptomatischen Herzinsuffizienz, unabhängig von Zeichen einer Stauung oder Volumenüberladung, indiziert. Auch Patienten mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion profitieren von einer Langzeit-ACE-Hemmerbehandlung durch eine Senkung der Inzidenz von manifester Herzinsuffizienz und Hospitalisierung (43). Bei symptomatischen Patienten haben randomisierte Studien die signifikante Verbesserung der Symptomatik und Senkung von Mortalität und Hospitalisierung dokumentiert (9). Die Mortalitätssenkung war ausgeprägter als unter der Kombination Nitrat / Hydralazin (7).

Tabelle 4: Prinzipien der Herzinsuffizienzbehandlung (46)

Procedere	Maßnahmen
A. Medikamentöse Therapie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diuretika 2. Positiv inotrope Substanzen 3. Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren 4. Vasodilatoren (Hydralazin, Nitrate, Ca-Antagonisten) 5. Antiarrhythmika (Amiodaron) 6. Digitalis-Glykoside
B. Interventionelle Therapie	PTCA , Stentimplantation IABP Hämofiltration, Hämodialyse
C. Chirurgische Therapie	ACVB-OP in ausgewählten Fällen Assist-Device Herztransplantation Ventrikelreduktions-OP? Kardiomyoplastik?

Empfehlung: Bei hämodynamisch stabilen Patienten, ohne signifikante Hypotonie oder Notwendigkeit einer Katecholamintherapie, Beginn mit Captopril 6.25 mg p.o., Steigerung nach Blutdruckverhalten innerhalb von ein bis zwei Tagen auf 3 x 12.5 mg p.o. oder Wechsel auf länger wirksame Präparate. Die intravenöse Gabe von Enalapril oder Lisinopril kann aufgrund langer Halbwertszeit zu bedrohlichen Hypotensionen führen und eine Therapie mit Vasokonstriktoren notwendig machen. Sie ist daher bei akuter Herzinsuffizienz nicht empfehlenswert.

2.4.2.1.4 Kalzium-Antagonisten

Kalzium-Antagonisten sind bei der Linksherzinsuffizienz aufgrund einer hypertensiven Entgleisung wirksam und indiziert. Aufgrund eigenständiger negativ-inotroper Effekte erscheinen sie jedoch für die Akuttherapie der Stauungsherzinsuffizienz ohne hypertensive Entgleisung ungeeignet. Bei der chronischen Herzinsuffizienz konnten für neuere Kalzium-Antagonisten wie Amlodipin günstige Wirkungen auf die Mortalität erzielt werden, allerdings nur für Patienten mit nichtischämischer Genese der Herzinsuffizienz (36). Der Stellenwert moderner Kalzium-Antagonisten in der Therapie der schweren Herzinsuffizienz bleibt derzeit noch unklar.

Empfehlung: Bei hypertensiver Entgleisung / Krise mit konsekutiver Lungenstauung Gabe von Nifedipin 5 – 10 mg s.l., alternativ Nitrendipin-Lösung 5 mg. Cave: Reflex tachykardie und Auslösung von Ischämie.

2.4.2.1.5 Adrenozeptor-Agonisten

Vgl. auch 2.4.1.2.5. Bei der Langzeitbehandlung mit Adrenozeptor-Agonisten entwickeln sich durch "down regulation" der β -Rezeptoren relativ rasch Toleranzphänomene. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz führt die intermittierende Dobutamingabe trotz initialer hämodynamischer Besserung zu einer erhöhten Mortalität (24).

2.4.2.1.6 Phosphodiesterase-Inhibitoren

Vgl. auch 2.4.1.2.6. Während Phosphodiesterase-Inhibitoren (PDE-Hemmer) einen Stellenwert bei der akuten Katecholamin-refraktären Herzinsuffizienz besitzen und in Kombination mit Dobutamin/Dopamin synergistische Wirkungen ausüben (2), sind die Resultate bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz, insbesondere bei der Langzeitgabe, enttäuschend. Randomisierte Studien haben eine exzessive Mortalität unter PDE-Hemmertherapie, trotz objektiver Besserung der hämodynamischen Messwerte, nachgewiesen (35). PDE-Hemmer können jedoch bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz auf der Warteliste für eine Herztransplantation zum "bridging" hilfreich sein und dann als kontinuierliche oder intermittierende Infusion über bis zu drei Wochen eingesetzt werden (33).

2.4.2.1.7 β -Adrenozeptor-Antagonisten

β -Rezeptor-Antagonisten (β -Blocker) sind für die Therapie der akuten Herzinsuffizienz aufgrund ihrer negativ inotropen Wirkung nicht geeignet. Lediglich

bei tachykarden Herzrhythmusstörungen als auslösende Ursache der Herzinsuffizienz kann ihr Einsatz gerechtfertigt sein. Dementgegen haben β -Blocker bei der chronischen Herzinsuffizienz in verschiedenen Studien günstige Effekte auf die Morbidität von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und ausgewählten Fällen von Herzinsuffizienz gezeigt (27, 45). Dabei kommt neben der Reduktion des sympathoadrenergen Tonus auch der Verbesserung der inversen Kraft-Frequenzbeziehung am insuffizienten Herzen eine wesentliche Rolle zu. In neuerer Zeit haben insbesondere vasodilatierende β -Blocker, wie Carvedilol, ausgesprochen günstige Effekte auf die Mortalität von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gezeigt (25, 34). Somit ist eine vorsichtige, einschleichende Therapie mit einem β -Blocker ohne intrinsische Aktivität bei der stabilen symptomatischen Herzinsuffizienz unter engmaschiger Kontrolle eines kardiologisch erfahrenen Arztes zu empfehlen.

2.5 Schlußfolgerung

Sowohl in der Therapie des akuten Herzinfarktes als auch der akuten Herzinsuffizienz hat die Behandlung mit vasoaktiven Substanzen einen Stellenwert bezüglich einer Besserung der Symptomatik und einer hämodynamischen Stabilisierung. Vorrang hat jedoch die ätiologische Klärung der zugrunde liegenden kardialen Erkrankung oder Konstellation mit Möglichkeit einer gezielten kausalen interventionellen oder chirurgischen Therapie.

Literatur

1. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1328-1428. Update: *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 890-911
2. Anderson JL: Hemodynamic and clinical benefits with intravenous milrinone in severe chronic heart failure: Results of a multicenter study in the United States. *Am Heart J* 1991; 121: 1956-1964
3. Benotti JR, Grossman W, Braunwald E et al.: Hemodynamic assessment of amrinone: A new inotropic agent. *N Engl J Med* 1978; 299: 1373-1377
4. Braunwald E: A symposium on amrinone. *Am J Cardiol* 1985; 56: 1B-2B
5. Braunwald E, Kloner RA: The stunned myocardium: Prolonged postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1146-1149
6. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S et al.: Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1457-1552

7. *Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al.*: A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310
8. *Colucci WS et al.*: Milrinone and dobutamine in severe heart failure: differing hemodynamic effects and individual patient responsiveness. *Circulation* 1986; 73: III 175-183
9. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the north Scandinavian enalapril survival study. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435
10. Dragie HJ, Lechat P, for the CIBIS II Investigators and Committee. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II). *Lancet* 1999; 353: 9-13
11. *Davies MJ, Richardson PD, Woolf N et al.*: Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaque: role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993 ;69: 377-381
12. *Diodati J, Th  roux p, Latour JG et al.*: Effects of nitroglycerin at therapeutic doses on platelet aggregation in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 683-687
13. European Study of Prevention of Infarct with Molsidomine (ESPRIM) Group: The ESPRIM trial: short-term treatment of acute myocardial infarction with molsidomine. *Lancet* 1994; 344: 91-97
14. **Falk E, Shah PK, Fuster V*: Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671
15. *GISSI-3*: Effects of lisinopril and transdermal glyceryltrinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-1122
16. **Gunnar RM, Bourdillon PDV, Dixon DW et al.*: ACC/AHA Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; 81: 664-707
17. *Homoud MK, Chuttani K, Konstam MA*: Positive inotropic agents in congestive heart failure. *Coronary Art Dis* 1993; 4: 44-52
18. *Honikel HJ et al.*: H  modynamische Effekte bei der Dauerinfusion von Molsidomin und Nitraten und oraler Folgemedikation in der Therapie des akuten Myokardinfarkts. *Med. Klinik* 1994; 89: 17-20
19. *ISIS-4*: A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulfate in 58.050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-685
20. *Jugdutt BI*: Prevention of ventricular remodelling post myocardial infarction: timing and duration of therapy. *Can J Cardiol* 1993; 9: 103-114
21. *Jugdutt, BI, Warnica JW*: Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion and complications. *Circulation* 1988; 78: 906-919
22. *Klocke RK et al.*: Effects of a twenty-four-hour milrinone infusion in patients with severe heart failure and cardiogenic shock as a function of the hemodynamic initial condition. *Am Heart J* 1991; 121: 1965-1973
23. *Kragel AH, Reddy SG, Wittes JT et al.*: Morphometric analysis of the composition of atherosclerotic plaques in the four major epicardial coronary arteries in the acute myocardial infarction and in sudden death. *Circulation* 1989; 80: 1747-1756
24. *Krell MJ, Kline EM, Bates ER et al.*: Intermittent, ambulatory dobutamine infusions in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1986; 112: 787-791
25. *Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith et al.*: Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1499-1509
26. *Kuhn C, Werdan K*: Akuter Myokardinfarkt: Nicht-interventionelle Standardtherapie in der ICU (Serie: Die Notfalltherapie bei akutem Myokardinfarkt. Hrsg. Arntz HR, Schuster HP). *Intensivmedizin* 2000; 37: im Druck
27. *Lechat P, Jaillon P, Fontaine ML et al.*: A randomized trial of beta blockade in heart failure: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-1773
28. *Leier CV*: Regional blood flow in congestive heart failure: Regional blood flow responses to vasodilators and inotropes in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988; 62: 86E-93E
29. *Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C et al.*: Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (trial in reversing endothelial dysfunction) study. *Circulation* 1996; 94: 258-265
30. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007
31. **Miller RM, Fennell WH, Young JB et al.*: Differential systemic arterial and venous actions and consequent cardiac effects of vasodilator drugs. *Prog Cardiovasc Dis* 1982; 24: 353-374
32. *M  nzel T, Bassenge E*: Long-term angiotensin converting enzyme inhibition with high-dose enalapril retards nitrate tolerance in large epicardial arteries and prevents rebound coronary vasoconstriction in vivo. *Circulation* 1996; 93: 2052-2058
33. *O'Connell JB*: A bridge to heart transplantation: the Utah experience. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 477-481
34. *Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al.*: for the Carvedilol Heart Failure Study Group: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355
35. *Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ et al.*: Effects of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-1475
36. *Packer M, O'Connor M, Ghali JK et al.*: Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-1114
37. *Pfeffer MA, Braunwald E, Moy   LA et al.*: on Behalf of the SAVE Investigators: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677
38. *Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR et al.*: Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. *Circulation* 1993; 87: 1969-1973
39. **Scott BD, Kerber RE*: Clinical and experimental aspects of myocardial stunning. *Prog Cardiovasc Dis* 1992; 35: 61-76

* Zum vertiefenden Literaturstudium besonders empfohlen.



Fachärztin/Facharzt für Anästhesiologie und Intensivmedizin

bei der **Oö. Landes-Nervenklinik
Wagner-Jauregg Linz**

Die Oö. Landes-Nervenklinik Wagner-Jauregg Linz versorgt als neurologisch/neurochirurgisch/psychiatrische Spezialklinik ein Einzugsgebiet von über 1 Million Menschen. Die **Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin** übernimmt die anästhesiologische Betreuung der neurochirurgischen Operationen und die anästhesiologischen Dienste im Bereich der Radiologie und Neurologie. Weiters obliegt der Abteilung die Betreuung der Intensivstation, der Schmerzambulanz und des Blutdepots.

Engagierten Bewerber(inne)n mit umfassenden Kenntnissen und Erfahrungen in allen modernen Anästhesieverfahren und ev. Kenntnissen in der Schmerzbehandlung bieten wir die Möglichkeit, sich neuroanästhesiologisches und neurointensivmedizinisches Spezialwissen (inkl. neurophysiologisches Monitoring) in einem kooperativ geführten Team anzueignen.

Ihre Bewerbung senden Sie bitte an die **Abteilung Personal-Objektivierung des Amtes der Oö. Landesregierung, A-4010 Linz, Klosterstraße 7 (Frau Dr. Haril, Tel. 0043 / 732 / 7720-1246).**

Für nähere Informationen steht Ihnen in der Oö. Landes-Nervenklinik Herr Prim. Dr. Walter Löffler unter der Tel. 0043 / 732 / 6921-2152 gerne zur Verfügung.

Im Sinne des Frauenförderprogrammes des Landes Oberösterreich werden besonders Frauen ermutigt, sich zu bewerben. Bei gleicher Qualifikation werden Frauen bevorzugt.

<http://www.ooe.gv.at/personal/>

40. *Swedberg K, Held P, Kjekshus J et al.*: Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the cooperative new Scandinavian enalapril survival study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 678-684

41. *Taylor SH, Verma SP, Hussain M et al.*: Intravenous amrinone in left ventricular failure complicated by acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985; 56: 29B-32B

42. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study investigators: Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-828

43. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691

44. *Van Zwieten PA*: Modulation of sympathetic outflow by centrally acting antihypertensive drugs. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10 Suppl 1: 283-289

45. *Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K et al.*: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-1446.

Key-words:

**Myocardial infarction;
Heart failure, congestive;
Vasoconstrictor agents;
Vasodilator agents.**

Korrespondenzadresse:

Dr. H. P. Hermann
Klinik für Kardiologie und Pneumologie
Georg-August-Universität Göttingen
Zentrum Innere Medizin
Robert-Koch-Straße 40
D-37075 Göttingen.