

8 Medikamentöse Therapie des Herzversagens

Julia-Rebecca Llewellyn, Tony Glaus

8.1	Einleitung	209
8.2	Diuretika	209
8.3	Inotrope Medikamente	213
8.4	Vasodilatoren	218
8.5	Zusammenfassung	222
8.6	Weiterführende Literatur	223

8.1

Einleitung

Julia-Rebecca Llewellyn, Tony Glaus

Die Behandlung der Herz-Kreislauf-Insuffizienz soll sich einerseits möglichst spezifisch gegen die Ursachen richten und andererseits symptomatisch die der Krankheit zugrunde liegenden pathophysiologischen, z.T. überschießenden Gegenregulierungsmechanismen des Patienten zu normalisieren versuchen. Herz-Kreislauf-Medikamente werden nach ihrer Wirkung eingeteilt:

- Diuretika
- positive Inotropika
- Vasodilatoren
- Antiarrhythmika
- Medikamente zur Modifikation neuroendokriner Aktivierungen
- Nahrungszusätze für Mangelsituationen

Übliche Dosierungsempfehlungen sind in ► Tab. 22.1 aufgeführt.

Verschiedene Therapieempfehlungen basieren heute nicht mehr nur auf Empirie und „Expertenmeinung“, sondern auf Resultaten exakt definierter prospektiv randomisierter Studien (Evidenz). Es sollte grundsätzlich evidenzbasiert behandelt werden. Fehlt Evidenz, richten sich Empfehlungen nach Analogien mit anderen Krankheiten, den spezifischen pathophysiologischen Vorgängen oder ähnlichen Krankheiten beim Menschen. Bei Umwidmung von (Human-)Präparaten müssen die gesetzlichen Vorgaben eingehalten und die Besitzer informiert werden.

Praxistipp

Kardiaka werden streng nach Indikation verabreicht. „Sanfte“ Therapiemethoden, wie häufig im Alltag zu hören, sind unsinnig – beispielsweise der Einsatz eines ACE-Hemmers anstelle von Pimobendan im kongestiven Herzversagen infolge Mitralendokardiose. Entweder es besteht die Indikation für einen speziellen Wirkstoff, oder sie besteht nicht. Ebenso ist es unsinnig, niedrigere Medikamentendosen (Ausnahmen sind Dosisänderungen bei speziellen Erkrankungen) zu verabreichen, da damit i. d. R. keinerlei Wirkung erzielt wird.

Eine grundsätzliche Frage ist bei jeder Behandlung der adäquate Applikationsweg in der aktuellen Situation. Je nach Szenario muss die orale oder die intravenöse Applikation hinterfragt werden. Einerseits dauert es in einer Notfallsituation zu lange, bis bei oraler Gabe die gewünschte Wirkung eintritt. Andererseits kann das Legen eines Venenkatheters für eine intravenöse Gabe bei hgr. Dyspnoe einen zu großen zusätzlichen Stress darstellen. Im Weiteren ist bei einer rechtsseitigen Stauungsinsuffizienz (Aszites) davon auszugehen, dass die Stauung auch die Darmmukosa betrifft (Darmödem) und deshalb oral applizierte Medikamente schlecht absorbiert werden. Bei Kombination verschiedener Behandlungen muss man sich die Frage stellen, ob diese zielführend ist oder nicht. So ist es beispielsweise nicht sinnvoll, ein Medikament zur Senkung der Vorlast wie Furosemid mit einer Infusion zu kombinieren, die der Hebung der Vorlast dient. Herzpatienten sollten je nach Stadium der Herzinsuffizienz (S.61) und der individuellen Bedürfnisse individuell therapiert werden.

Nachfolgend werden die Medikamentenklassen, die zur Behandlung einer Herzinsuffizienz bei Hund und Katze Verwendung finden, einzeln besprochen. Besondere Beachtung kommt hierbei dem Wirkmechanismus, der Pharmakokinetik und -dynamik sowie der Dosierung zu. Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Wechselwirkungen sind nur kurz aufgeführt, für weiterführende Informationen verweisen wir daher auf spezielle Fachliteratur. Ebenfalls möchten wir auf die Einhaltung der im jeweiligen Land geltenden Arzneimittelgesetze bezüglich Umwidmung und off-label use hinweisen, da manche der hier aufgeführten Medikamente nicht für Tiere, eine bestimmte Tierart und/oder das Anwendungsgebiet zugelassen sind.

8.2

Diuretika

Julia-Rebecca Llewellyn

Diuretika werden zur Vorlastsenkung eingesetzt, indem sie die Wasserausscheidung und damit die Urinproduktion erhöhen. Ein niedrigeres intravaskuläres Volumen reduziert den venösen Druck. Diese Drucksenkung ist sinnvoll, da ein kardiogenes Lungenödem immer Folge eines erhöhten hydrostatischen venösen Druckes ist. Die Gabe eines Diuretikums reduziert den intravaskulären hydrostatischen Druck und erlaubt eine verbesserte lymphatische Zirkulation, um exzessive extrazelluläre

Flüssigkeit zu resorbieren. Es werden 4 Diuretikagruppen unterschieden: Schleifendiuretika, Thiazide, Aldosteronantagonisten und Natriumkanalblocker (► Tab. 8.1). Sie haben unterschiedliche Wirkungsorte (► Abb. 8.1) und einen unterschiedlich starken diuretischen Effekt, weshalb eine Kombination sinnvoll sein kann. Dadurch kann eine niedrigere Dosis jedes einzelnen Diuretikums verabreicht werden, was zu einer Reduktion von Nebenwirkungen führt. Bei der Tripeltherapie werden 3 Diuretika miteinander kombiniert. Eine häufiger gewählte Variante stellt die Kombination aus Furosemid, Hydrochlorothiazid und Spironolacton dar. Oft ist es jedoch aus Gründen der Besitzercompliance nicht einfach, dem Patienten allein 3 diuretische Medikamente zu verabreichen, hinzu kommen ja immer noch weitere Kardiaka. Häufig wird deshalb in der Veterinärmedizin zumindest initial die Therapie mit nur einem Schleifendiuretikum begonnen. Grundsätzlich gilt, dass im kongestiven Herzversagen immer ein Schleifendiuretikum gegeben

werden muss, andere Vertreter wirken als alleiniges Diuretikum zu schwach.

! Merke

Die Kombination von verschiedenen Diuretikagruppen wird als sequenzielle Nephronblockade bezeichnet.

8.2.1 Schleifendiuretika

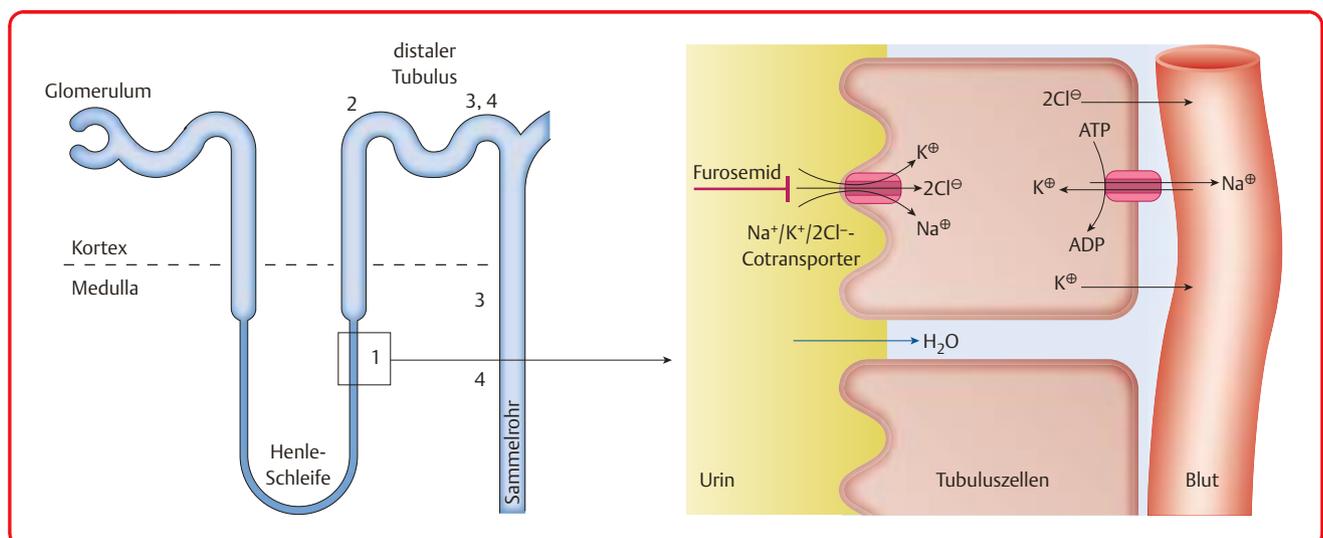
Zu den Schleifendiuretika gehören Furosemid, Torasemid und Bumetanid. Sie sind die potentesten Diuretika.

Wirkmechanismus ■ Furosemid wird aktiv in das Tubuluslumen sezerniert [870]. Die Wirkung beruht auf einer Hemmung des $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Cotransporters, welcher in der Luminalmembran des dicken aufsteigenden Teils der Henle-Schleife sitzt.

► **Tab. 8.1** Wichtige Diuretika mit jeweiligem Wirkmechanismus, Wirkungsort innerhalb des Nephrons, diuretischem Effekt und zu erwartendem Kaliumverlust.

Substanzgruppe	Wirkstoffe	Wirkmechanismus	Wirkungsort innerhalb des Nephrons	Diuretischer Effekt	Kaliumverlust
Schleifendiuretika	<ul style="list-style-type: none"> Furosemid Torasemid 	Hemmung des $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Cotransporters	Henle-Schleife	stark	moderat bis stark
Thiaziddiuretika	<ul style="list-style-type: none"> Hydrochlorothiazid 	Hemmung des Na^+/Cl^- -Cotransporters	frühdistaler Tubulus und Sammelrohr	mild bis moderat	mild bis moderat
Aldosteronantagonisten	<ul style="list-style-type: none"> Spironolacton 	kompetitive Hemmung der Aldosteronrezeptoren	spätdistaler Tubulus und Sammelrohr	mild	mild
Natriumkanalblocker	<ul style="list-style-type: none"> Amilorid Triamteren 	Hemmung von Natriumkanälen	spätdistaler Tubulus und Sammelrohr	mild	mild

Na⁺: Natriumionen; Cl⁻: Chloridionen; K⁺: Kaliumionen



► **Abb. 8.1** Wirkungsorte verschiedener Diuretika im Nephron und Wirkmechanismus von Schleifendiuretika (1: Schleifendiuretika; 2: Thiazide; 3: kaliumsparende Diuretika; 4: Spironolacton).

Dieser Cotransporter hat eine hohe metabolische Aktivität und ist in der Lage, 25% der gefilterten Elektrolyte und Wasser zu resorbieren. Schleifendiuretika blockieren diese Pumpe und hemmen so die aktive Rückresorption von Natrium, Chlorid und Kalium. Die Elektrolyte werden im Urin zurückgelassen, wirken dort als osmotische Teilchen und verhindern eine weitere Wasserresorption. Diese verminderte Absorption von Ionen reduziert auch den Gegenstromeffekt, der zur Konzentrierung des Urins essenziell ist.

Furosemid (Dimazon®, Furotab®) verringert die Resorption von Natrium und Chlorid, erhöht die Ausscheidung von Kalium im distalen Tubulus und beeinflusst direkt den Elektrolyttransport in den proximalen Tubulus. Der genaue Wirkmechanismus ist unklar, es scheint aber so zu sein, dass Furosemid an die Chloridbindungsstelle bindet und damit den Chloridtransport kompetitiv hemmt. Furosemid erhöht die renale Ausscheidung von Wasser, Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium, Magnesium, Wasserstoff, Ammonium und Bicarbonat. Bei Hunden wird die Ausscheidung von Kalium weniger stark beeinflusst als die von Natrium, sodass eine Hyponatriämie häufiger auftritt als eine Hypokaliämie. Furosemid führt zu einer geringen renalen Venodilatation, was die Nierendurchblutung erhöht und die glomeruläre Filtrationsrate transient steigert.

Torasemid (UpCard®) hat einen ähnlichen Wirkmechanismus, beim Menschen sind auch antifibrotische Eigenschaften beschrieben [863].

i Gut zu wissen

Die intravenöse Applikation von Furosemid führt nicht nur zu einer rasch einsetzenden Diurese, sondern auch zu einer Venodilatation der Lungengefäße [861]. Hierdurch steigt die venöse Kapazität, was einen Abtransport der Ödemflüssigkeit zusätzlich begünstigt. Furosemid scheint beim Hund auch eine protektive Wirkung gegen Bronchospasmen zu besitzen. Erfahrungsgemäß bessert sich Husten bei einigen Hunden durch sehr niedrige Dosen des Medikaments, obwohl nachweislich kein Lungenödem vorliegt. Für den Menschen und auch bei einigen Tierarten ist dieser bronchodilatatorische Effekt nachgewiesen ([832] [843] [882]).

Pharmakokinetik ■ Bei Hunden beträgt die orale Bioverfügbarkeit von **Furosemid** 77% und die Eliminationshalbwertszeit 1–1,5 h. Der diuretische Effekt tritt 5 min nach intravenöser Applikation sowie 1 h nach oraler Gabe ein. Das Maximum der diuretischen Wirkung ist beim Hund nach 20 min, bei der Katze nach 30–40 min nach intravenöser und 1–2 h nach oraler Gabe erreicht. Subkutane und intramuskuläre Applikation liegen zwischen diesen Werten. Furosemid wird zu 85% an Plasmaproteine gebunden. Die Serum-Halbwertszeit liegt bei 2 h, ist aber bei Patienten mit Niereninsuffizienz, Urämie, kongestivem Herzversagen und Neugeborenen verlängert. Die Elimination erfolgt über die Niere. **Torasemid** hat eine bessere Bioverfügbarkeit (80–100%) und längere Wirkdauer als Furosemid. Nach oraler Applikation setzt der diuretische Effekt nach 20–60 min ein und hält für 8–12 h an. Torasemid wird über die Leber eliminiert.

i Praxistipp

Mit Ausnahme von heilbaren Erkrankungen müssen Diuretika, einmal angewendet, lebenslang täglich verabreicht werden. Eine kontinuierliche Diurese wirkt dem sog. Rebound-Ödem entgegen [890], das nach Absetzen eines Diuretikums auftritt. Ursache ist eine kompensatorische Überaktivierung der o. g. Elektrolyt-Transporter mit konsekutiver Flüssigkeitsresorption.

Eine Alternative zur lebenslangen Diuretika-Therapie ist in der Humanmedizin bei einigen Patienten eine salzreduzierte Diät. Dies erscheint in der Veterinärmedizin aufgrund der mäßigen Akzeptanz jedoch kaum sinnvoll.

Dosierung ■ **Furosemid** kann intravenös, intramuskulär, subkutan und oral verabreicht werden, die Dauer bis zum Wirkungseintritt nimmt in der gleichen Reihenfolge zu. Die initiale Dosis bei Tieren mit schwerwiegender Kongestion beträgt 2–5 mg/kg i. v. Lässt sich damit keine ausreichende Diurese erzielen, kann im Anschluss an die Bolusgabe eine Dauertropfinfusion mit 0,5–1,0 mg/kg KGW/h über 3–12 h erfolgen. Der diuretische Effekt ist engmaschig zu kontrollieren (Atemfrequenz und Urinproduktion). Sobald die Atemfrequenz unter 40/min sinkt, wird auf 2 mg/kg KGW 2–4 × tgl. i. v., i. m. oder s. c. umgestellt. Für die orale Therapie zu Hause sind i. d. R. Dosen von 1–4 mg/kg KGW 2–3 × tgl. sinnvoll, die Dosis wird anhand der Atemfrequenz angepasst. Eine Atemfrequenz von weniger als 30/min bei einem ruhenden oder schlafenden Tier ist normal [877]. Dreimal tägliche Gaben und maximale Tagesdosen von 12 mg/kg KGW/d sind bei regelmäßiger Kontrolle der Nierenfunktion und Elektrolyte möglich. Eine subkutane Applikation durch den Besitzer ist ebenfalls denkbar. Die unmittelbare Gabe vor der Nachtruhe sollte wegen der urinfördernden Wirkung vermieden werden. Der Patient muss freien Zugang zu Wasser haben.

Torasemid ist etwa 10–20-mal potenter als Furosemid, die therapeutische Dosis beträgt 0,1–0,6 mg/kg KGW 1 × tgl. p. o. ([842] [872] [876]), in vielen Fällen reicht eine Dosis von 0,2–0,3 mg/kg KGW 1 × tgl., im schweren kongestiven Herzversagen sind jedoch auch höhere Dosen bis zu 2 × tgl. notwendig. Die Dosis wird wie bei Furosemid anhand der Atemfrequenz ermittelt und in 0,1 mg/kg KGW Schritten verändert. Torasemid kann anstelle einer oder mehrerer Furosemiddosen verabreicht werden.

i Praxistipp

Bei der Dosierung von Diuretika gilt: so wenig wie möglich, so viel wie nötig. Die erfahrungsgemäß niedrigste orale Dosis beim Hund ist 1 mg/kg KGW 2 × tgl., bei der Katze kann 1 mg/kg KGW 1 × tgl. ausreichend sein.

Nebenwirkungen ■ Furosemid und Torasemid können zu Polydipsie, Polyurie und Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt führen, daher sollten die Elektrolyte regelmäßig kontrolliert werden. Das gilt insbesondere für Kalium, Kalzium, Magnesium und Natrium. Eine prärenale Azotämie kann als Folge von Dehydratation auftreten. Hyponatriämie, Hypokalziämie, Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sind möglich. Bei Hunden und Katzen sind für sehr hohe Dosen ototoxische Wirkungen beschrieben ([840] [871]). Bei Langzeittherapie kann es

durch Hypovolämie zu Hypotonie und gastrointestinalen Störungen kommen. In sehr seltenen Fällen war eine Hyperglykämie zu beobachten, allerdings weniger ausgeprägt als bei Thiaziden.

Wechselwirkungen ■ Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern hilft, den Kaliumverlust auszugleichen.

Kontraindikationen ■ Furosemid ist kontraindiziert bei Patienten mit Dehydratation und Anurie. Bei Patienten mit bekannter Niereninsuffizienz sollte die Gabe mit zunehmender Azotämie und Oligurie unterbrochen werden. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit bekannten Wasser- und Elektrolytimbalancen, gestörter Leberfunktion (kann zu hepatischem Koma führen) und Diabetes mellitus geboten. Bei Vorliegen von Erkrankungen, die den Elektrolyt- und Wasserhaushalt beeinflussen (Durchfall, Erbrechen), empfiehlt sich eine engmaschige Kontrolle.

Praxistipp

Die Frage, ob im Herzversagen initial Furosemid oder Torasemid eingesetzt werden sollte, ist umstritten. Torasemid ist ohne Zweifel das potentere Diuretikum [876]. In den ACVIM Konsensus Guidelines [835] für die Behandlung der chronischen Mitralklappenerkrankung wird nur Furosemid als Schleifendiuretikum aufgeführt, da bis zu diesem Zeitpunkt Studien zur Verwendung von Torasemid im kongestiven Herzversagen fehlten. Eine aktuelle Studie konnte jedoch zeigen, dass Torasemid im kongestiven Herzversagen genauso effektiv ist wie Furosemid [845]. Die Vorgehensweise der Autorin ist derzeit, auf Torasemid (0,3 mg/kg KGW 2 × tgl.) umzustellen, sobald die notwendige Furosemiddosis 3 mg/kg KGW 3 × tgl. übersteigt.

8.2.2 Aldosteronantagonisten

Spironolacton ist ein synthetischer Steroid-Aldosteronantagonist. Obwohl es zur Gruppe der Diuretika zählt, ist der diuretische Effekt nur minimal. Zusätzlich wird ein positiver Einfluss auf Remodeling-Prozesse bzw. eine Kardioprotektion vermutet ([837] [892]). So sind beim Menschen mit Myokardinfarkt antifibrotische Eigenschaften am Herzmuskel beschrieben. Haupteinsatzgebiet sind Patienten mit kongestivem Herzversagen, die nicht adäquat auf Furosemid und ACE-Hemmer alleine reagieren oder die durch die Gabe anderer Diuretika hypokaliämisch wurden und bei denen eine Kaliumsupplementierung nicht möglich ist.

Wirkmechanismus ■ Aldosteron erhöht die Aktivität der Natrium-Kalium-Pumpe im distalen Tubulus und Sammelrohr, was zu einer erhöhten Natriumrückresorption und Kaliumausscheidung führt. Die gesteigerte Aufnahme von Natrium führt zu einer Wasserretention. Spironolacton hemmt Aldosteron kompetitiv im distalen Tubulus, daraus resultieren eine vermehrte Ausscheidung von Natrium, Chlorid und Wasser sowie eine verminderte Ausscheidung von Kalium, Ammonium und Phosphat. Es wird daher auch als kaliumsparendes Diuretikum bezeichnet. Spironolacton hat keinen Effekt auf die Carboanhy-

drase oder Nierentransportmechanismen und entfaltet die größte Wirkung bei Patienten mit Hyperaldosteronismus. Die alleinige Gabe führt bei gesunden Hunden zu keiner Diurese [860]. Da die größte Menge an Natrium im proximalen Tubulus resorbiert wird, führt eine Kombination mit Thiaziden oder Schleifendiuretika zu einem größeren diuretischen Effekt.

Pharmakokinetik ■ Die Bioverfügbarkeit nach oraler Aufnahme beim Hund liegt bei 50%, kann aber durch die Gabe mit Futter auf über 90% gesteigert werden. Die Hauptwirkung tritt beim Menschen nach 1–2 h ein. Spironolacton und sein aktiver Metabolit Canrenon sind zu 98% an Plasmaproteine gebunden. Die Elimination erfolgt hauptsächlich über die Niere, zu geringeren Teilen aber auch über die Leber. Die Halbwertszeit liegt beim Hund bei 20 min. Die Kombination aus Spironolacton und Hydrochlorothiazid ist wirkungsvoller als jedes Medikament für sich alleine.

Dosierung ■ Die therapeutische Dosis beim Hund beträgt 1–2 mg/kg KGW 2 × tgl. p. o. und bei der Katze 1–2 mg/kg KGW 1–2 × tgl. p. o. ([853] [859] [864]).

Praxistipp

Die diuretische Wirkung von Spironolacton ist schwach. Deshalb darf es nicht als alleiniges Diuretikum bei Patienten im kongestiven Herzversagen verabreicht werden.

Gut zu wissen

Der Einsatz von Aldosteronantagonisten als „Fibrosehemmer“ bei Erkrankungen wie HCM oder ME ist nach gegenwärtigem Wissensstand nicht belegt und somit nicht sinnvoll.

Nebenwirkungen ■ Nebenwirkungen sind selten. Es kann zu gastrointestinalen Störungen, Kreatininanstieg, Hämatokritanstieg, Elektrolytimbalancen (Hyperkaliämie, Hyponatriämie) und Störungen im Wasserhaushalt kommen. In einer Studie mit Katzen (Maine Coon) zeigte 1/3 der Tiere ulzerative faziale Dermatitis [864]. Diese Nebenwirkung tritt anscheinend sehr selten auf, weshalb das Medikament bei der Katze eingesetzt werden kann. Beim Menschen sind Hyperkaliämie bei Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern und Schleifendiuretika sowie Gynäkomastie bei Männern beschrieben.

Wechselwirkung ■ Spironolacton setzt die Elimination von Glykosiden herab und vermindert die kardiotoxische Wirkung von Digitalis. Außerdem kann es zu falsch hohen Digoxinwerten bei der Verwendung eines Radioimmunoassays kommen.

Kontraindikationen ■ Absolute Kontraindikationen sind Hyperkaliämie, Morbus Addison, Anurie, akutes Nierenversagen oder signifikante Nierenschädigung. Bei Patienten mit gestörter Nieren- oder Leberfunktion sollte besondere Vorsicht herrschen. In der Humanmedizin wird die Gabe während Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen.

8.2.3 Thiazide

Thiazide, dazu zählt **Hydrochlorothiazid**, wirken mgr. diuretisch und blutdrucksenkend, außerdem haben sie einen hypo-kalziurischen Effekt.

Wirkmechanismus ■ Thiazide hemmen an der luminalen Membran der distalen Tubuluszellen den Na^+/Cl^- -Cotransport. Dadurch wird die Natrium-, Chlorid- und Wasserresorption reduziert, zusätzlich gehen Kalium und Magnesium über den Urin verloren. Bei höheren Dosierungen kommt es außerdem zu einer Hemmung der Carboanhydrase. Die Wirkung ist bei normaler Nierendurchblutung am besten und demnach bei Tieren mit massivem Herzversagen herabgesetzt. Da moderate Mengen von Natrium und Kalium über den Urin ausgeschieden werden, kommt es zu einem mgr. Wasserverlust.

Pharmakokinetik ■ Thiazide werden nach oraler Applikation gut resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beim Menschen beträgt mehr als 70%. Der Wirkungseintritt erfolgt nach 2 h, die Wirkdauer beträgt beim Hund 12 h. Die Elimination erfolgt hauptsächlich über die Niere, die Eliminationshalbwertszeit beträgt 3 h.

Dosierung ■ Hunde erhalten 1–4 mg/kg KGW 1–2 × tgl. p.o., Katzen 0,5–4 mg/kg KGW 1 × tgl. p.o. Intravenöse und subkutane Gaben sind ebenfalls möglich. Um rapide Flüssigkeitsverluste und Elektrolytstörungen zu vermeiden, sollte die Dosis langsam eingeschlichen werden (zunächst 1 × tgl. oder jeden 2. Tag für 1 Woche). Elektrolytkontrollen sollten bei Anzeichen von Apathie sofort, spätestens aber nach 5 d erfolgen.

Nebenwirkungen ■ Die Nebenwirkungen sind ähnlich wie bei Furosemid; Azotämie, Hypokaliämie, Hypochlorämie und Hyponatriämie können auftreten. Thiazide besitzen eine diabetogene Wirkung und können Hyperglykämie hervorrufen.

Kontraindikationen ■ Hierzu zählen Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, bestehende Elektrolyt- und Wasserimbalancen sowie Lungenblutungen.

8.2.4 Natriumkanalblocker

Wirkmechanismus ■ Natriumkanalblocker (**Amilorid**, **Triamteren**) hemmen die Natriumrückresorption im spätdistalen Tubulus und proximalen Sammelrohr. Der natriuretische Effekt ist mild (3–5% des filtrierten Natriums). Gleichzeitig führen sie zu einer Hyperpolarisation der apikalen Tubulusemembran, was den Austausch von Kalium- und H^+ -Ionen herabsetzt. Deshalb werden sie als kaliumsparend bezeichnet. Der diuretische Effekt dieser Gruppe ist mild, sie können aber in Kombination mit anderen Diuretika eingesetzt werden. Eine Kombination mit Schleifen- oder Thiaziddiuretika führt zu einer Verringerung der Kaliumverluste bei unverändert natriuretischer Wirkung. Für den Menschen sind Kombinationspräparate aus **Amilorid** und Hydrochlorothiazid (Amilorid comp.® ratiopharm) oder Furosemid (Diaphal®) erhältlich. Auch **Triamteren** ist als Kombinationspräparat erhältlich (Triamteren mit Bemetizid, Diucomb®). Für den Einsatz von Amilorid beim Tier fehlen bis-

her gesicherte Daten. Im klinischen Alltag spielen Natriumkanalblocker in der Veterinärkardiologie keine Rolle.

Pharmakokinetik ■ Beim Menschen tritt die Wirkung von **Amilorid** nach 2 h ein, das Maximum ist nach 6–8 h erreicht, und die Wirkdauer beträgt 12–24 h. Die orale Bioverfügbarkeit ist gering (40%). Die Elimination erfolgt über die Niere, die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 6–9 h.

Triamteren hat beim Menschen eine gute Bioverfügbarkeit (bis 90%). Die Elimination erfolgt ebenfalls über die Niere, die Eliminationshalbwertszeit beträgt 34 h.

Dosierung ■ Angaben zur Dosierung von **Amilorid** beim Tier sind empirisch und nicht ausreichend klinisch belegt (Hund: 0,1–0,5 mg/kg KGW 1 × tgl. p.o.; Katze: 1–2 mg/kg KGW 1 × tgl. p.o.). Die Dosis von **Triamteren** beim Hund liegt bei 1,5–2,5 mg/kg KGW 2 × tgl. p.o. und bei der Katze bei 1–2 mg/kg KGW 2 × tgl. p.o.

Nebenwirkungen ■ Als Nebenwirkung können Hyperkaliämie und metabolische Azidose auftreten.

Kontraindikationen ■ Bei Hyperkaliämien sowie schweren Nieren- und Leberinsuffizienzen sind Natriumkanalblocker kontraindiziert.

Cave

Amilorid-Dosen von mehr als 2 mg/kg KGW sind für Hunde toxisch!

8.3

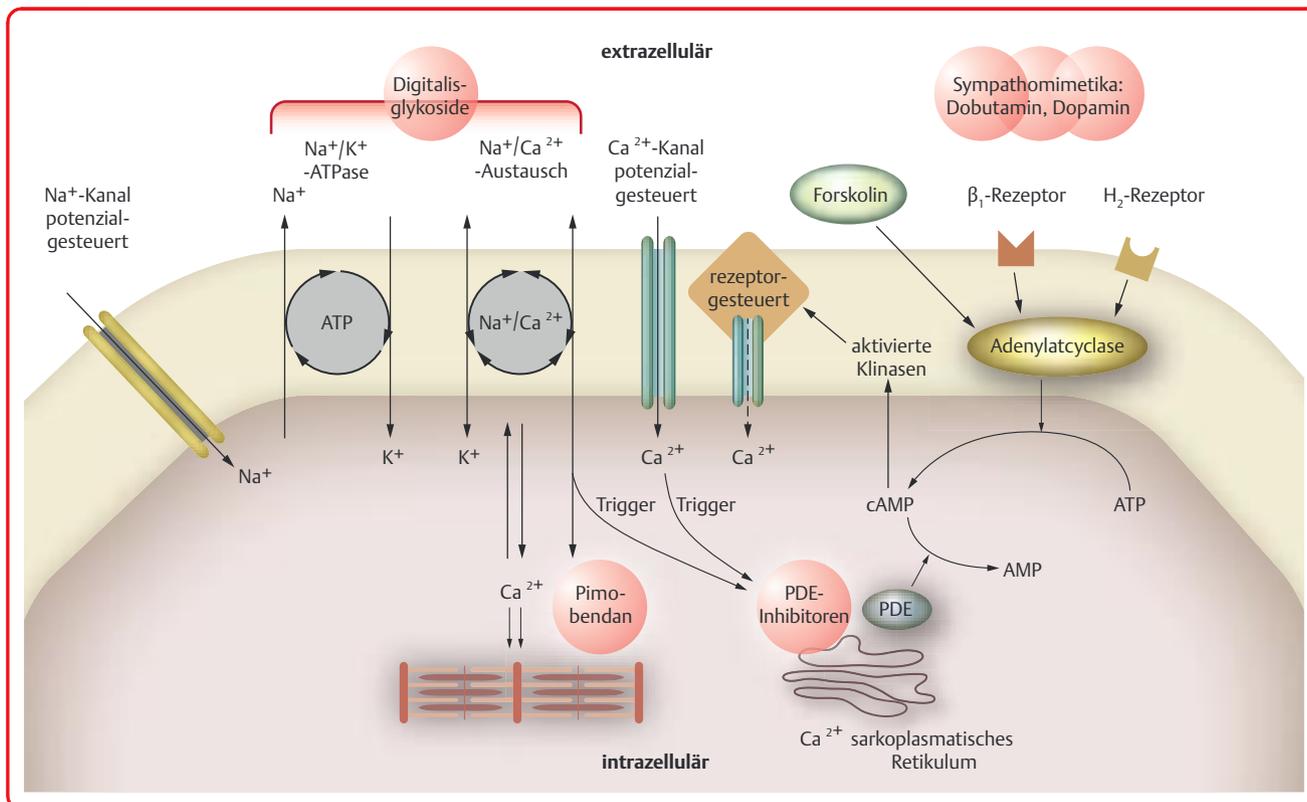
Inotrope Medikamente

Julia-Rebecca Llewellyn

Zu den positiv inotropen Medikamenten gehören Pimobendan (Vetmedin®), Katecholamine und Digoxin (Lanitop® u.a.). Das Herzschlagvolumen (S.57) ist abhängig von Vor- und Nachlast sowie der Kontraktilität. Das Resultat einer erhöhten Kontraktilität ist damit eine Erhöhung des Herzschlagvolumens bei gleichen Füllungsdrücken (Vorlast). Die positive Inotropie beruht entweder auf einem gesteigerten Angebot an Kalzium für die kardigenen Myozyten oder auf einer erhöhten Sensitivität von kontraktilen Proteinen auf zytosolisches Kalzium (► Abb. 8.2). Inotrope Medikamente können im akuten Stadium bei hospitalisierten Patienten verabreicht werden (Dobutamin, Dopamin) oder als Dauertherapie bei chronischer Herzinsuffizienz (Pimobendan).

Merke

Kalzium wirkt im Myozyten wie Spinat bei Popeye: Es erhöht seine Kraft, im Falle des Herzmuskels also die myokardiale Kontraktilität.



► Abb. 8.2 Wirkmechanismen positiv inotroper Substanzen, schematische Darstellung.

8.3.1 Inodilatoren

Inodilatoren besitzen positiv inotrope und vasodilatatorische Eigenschaften. Dazu zählen Pimobendan, Milrinon und Amrinon.

8.3.1.1 Phosphodiesterase-Inhibitoren

Phosphodiesterase-Inhibitoren (PDE-Inhibitoren) gehören zur Gruppe der Inodilatoren, da sie einen positiv inotropen und vasodilatatorischen Effekt haben, zusätzlich besitzen sie eine positiv lusitrope (relaxationsfördernde) Wirkung. Es gibt verschiedene PDE-Inhibitoren, die unterschiedliche Isoformen der PDE hemmen. Amrinon und Milrinon führen zu einer spezifischen Hemmung der PDE III, welche im Myokard dominiert. Sildenafil ist ein PDE-V-Inhibitor. PDE V kommt v. a. in der glatten Muskulatur von Lungengefäßen und im Penis-schwelkörper vor. Bei Patienten im kongestiven Herzversagen können klinische Symptome in manchen Fällen durch eine Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstands reduziert werden. Dies wäre beispielsweise bei einer pulmonalarteriellen Hypertonie (PH) sekundär zu einer Linksherzerkrankung der Fall.

Wirkmechanismus ■ PDE sind Enzyme, die zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) und/oder zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) zu AMP und GMP abbauen und somit inaktivieren. PDE-Inhibitoren hemmen die Aktivität der PDE. Diese Hemmung führt zu einem gesteigerten Level an intrazellulärem cAMP und/oder cGMP. Als Folge werden Protein-

kinasen phosphoryliert und Kalziumkanäle aktiviert, was zu einem gesteigerten Kalziumeinstrom führt. Erhöhte intrazelluläre Kalziumlevel wirken positiv inotrop. An der glatten Gefäßmuskulatur hemmt cGMP die Myosin-leichte-Ketten-Kinase und reduziert damit die Ca^{2+} -Empfindlichkeit der Muskelzelle. Ein Anstieg an cGMP führt damit zur Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur (Venodilatation). Manche PDE-Inhibitoren blockieren zusätzlich die Wirkung von Adenosin auf das Myokard. Adenosin hemmt die Adenylatcyclaseaktivität und führt so gleichfalls zu einem erhöhten cAMP-Spiegel innerhalb der Zelle.

Zu den **PDE-III-Hemmern** zählen Milrinon, Amrinon und Pimobendan. Milrinon und Amrinon wurden aufgrund nicht akzeptabler Nebenwirkungen beim Menschen vom Markt genommen. **Pimobendan** ist für den Hund zur Therapie von asymptomatischen Stadien der DCM und ME mit Kardiomegalie sowie bei Herzinsuffizienz hervorgerufen durch DCM oder ME zugelassen. Pimobendan kann auch zum Senken eines erhöhten Lungendrucks infolge ME eingesetzt werden [836].

Pimobendan

Pimobendan ist ein Kalziumsensitizer mit PDE III hemmenden Eigenschaften. Der inodilatatorische Effekt führt zu einer Verbesserung des Herzauswurfs durch eine Reduktion des systemischen Gefäßwiderstands und einer erhöhten myokardialen Kontraktilität. Pimobendan wird bei allen Hunden mit Herzversagen sekundär zu degenerativer ME oder DCM wie auch im asymptomatischen Stadium ([838] [885]) derselben Erkrankung

gen bei Vorliegen von Kardiomegalie (im Falle der ME) eingesetzt ([847] [854]). Pimobendan führt bei Hunden mit ME im Stadium B2 zu einer Reduktion der Herzgröße und damit zu einem späteren Auftreten von kongestivem Herzversagen und Herztod [839]. Es kann oral und als Notfallmedikament auch intravenös verabreicht werden. Pimobendan verringert die kardialen Kammerinnendimensionen und senkt den linksatrialen Druck ([855] [886]).

Praxistipp

Pimobendan ist das bisher einzige Medikament, das bei asymptomatischen Hunden mit DCM oder ME mit Kardiomegalie die Zeit bis zum Auftreten von klinischen Symptomen verlängert.

Es gibt Fallberichte, dass Pimobendan auch bei Katzen mit Herzversagen gut verträglich, sicher und eventuell mit einem verbesserten Outcome verbunden ist ([849] [879] [865]). Haupteinsatzgebiet bei Katzen wären Tiere mit schlechtem Herzauswurf in Kombination mit Anzeichen von Kongestion und solche, die refraktär auf die konventionelle Therapie aus Diuretikum und ACE-Hemmer reagieren. Die Gabe bei Katzen mit HCM wird kontrovers diskutiert. Hier zählt Pimobendan sicher nicht zur Standardtherapie und darf nicht bei Tieren mit linksventrikulärer Ausflusstraktobstruktion eingesetzt werden. In refraktären Fällen ist sein Einsatz jedoch auch ohne ersichtliche systolische Dysfunktion überlegenswert [850].

Wirkmechanismus ■ Pimobendan führt zu einer verstärkten Affinität von Ca^{2+} -empfindlichen Myofilamenten (Troponin C) und damit zu einer Erhöhung der Kontraktionsfähigkeit der Herzmuskelfasern. Die vermehrte Kontraktilität geht dabei nicht mit einer Steigerung des Sauerstoffbedarfs einher. Daneben bewirkt die Hemmung der PDE III in den Herzmuskelzellen einen gesteigerten Gehalt an intrazellulärem cAMP. In Folge werden Proteinkinasen phosphoryliert und Kalziumkanäle aktiviert, was zu einem gesteigerten Kalziumeinstrom und damit zu einer besseren Kontraktilität beiträgt. In den glatten Muskelzellen von Gefäßen bedingt der erhöhte cAMP-Gehalt eine reduzierte Ca^{2+} -Verfügbarkeit und damit eine Vasodilatation.

Pharmakokinetik ■ Pimobendan hat nach oraler Gabe beim Hund eine Bioverfügbarkeit von 60–63%. Die Wirkung setzt nach 1–3 h ein und hält 8–12 h an. Die Plasmaproteinbindung liegt bei mehr als 90%. Die Elimination erfolgt über die Leber, hier wird Pimobendan zu aktiven Metaboliten umgebaut und über den Kot ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beim Hund beträgt 0,5–2 h, bei der Katze 1,5 h [856].

Dosierung ■ Die Dosis beim Hund beträgt 0,2–0,6 mg/kg KGW p. o., aufgeteilt auf 2 Gaben tgl. (gängige Dosierung 0,5 mg/kg KGW p. o., aufgeteilt auf 2 Gaben tgl.). Bei der Katze werden 1,25–1,5 mg/Katze 2 × tgl. p. o. oder 0,25 mg/kg KGW 2 × tgl. p. o. verwendet ([849] [865]). Bei schwerwiegender Stauungsinsuffizienz oder kardiogenem Schock erhält der Hund 0,15 mg/kg KGW i. v.; dies kann alle 12 h wiederholt werden, bis eine orale Therapie möglich ist.

Praxistipp

Pimobendan sollte jedem Hund im schweren kongestiven Linksherzversagen intravenös appliziert werden.

Nebenwirkungen ■ Beschriebene Nebenwirkungen sind Unruhe, verstärkter Herzspitzenstoß, dosisabhängiger Anstieg der Herzfrequenz und gastrointestinale Symptome. In einer Studie, bei der die kardiologischen Nebenwirkungen von Pimobendan mit Benazepril bei Hunden mit MI verglichen wurden, zeigten sich in der Pimobendangruppe Mitralklappenschädigungen (akute Blutungen, papillöse Hyperplasien an den Klappensegeln und Glukosaminoglykan-Infiltrationen an den Chordae tendineae). Von den Autoren dieser experimentellen Studie wird bei langfristiger Pimobendangabe daher zu regelmäßigen echokardiografischen Kontrollen geraten [844]. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass der Einsatz des Medikaments in der Studie nicht dem eigentlichen Anwendungsgebiet (Stadium B2 und Stadien C/D) entsprach. In Anbetracht der in mehreren großen Studien nachgewiesenen Wirksamkeit des Medikaments darf dieser Beobachtung in der Praxis deshalb keine zu große Bedeutung beigemessen werden. Es gilt wie bei jedem anderen Medikament der Grundsatz, Pimobendan nur in der korrekten Indikation einzusetzen.

Kontraindikationen ■ Hierzu zählen Aortenstenose, HOCM, linksseitige Ausflusstraktobstruktion, sekundäre Myokardhypertrophie und Leberinsuffizienz.

Praxistipp

Die Aortenstenose führt in seltenen Fällen zu einem tiefen systolischen Myokardversagen. In diesen Fällen darf nach Expertenmeinung Pimobendan trotz Aortenstenose gegeben werden.

8.3.2 Sympathomimetika (Katecholamine)

Ein bestimmender Faktor des Herzauswurfs ist die myokardiale Kontraktilität. Wird diese physiologisch oder durch Medikamente erhöht, steigt die Herzauswurfleistung bei gleicher Füllung (Vorlast), oder die Herzauswurfleistung bleibt gleich bei geringeren Füllungsdrücken. Inotrope Medikamente wie Dobutamin oder Dopamin können im akuten Stadium bei hospitalisierten Patienten verabreicht werden.

8.3.2.1 Dobutamin

Dobutamin verbessert die Kraft der myokardialen Kontraktion und die Relaxation des Myokards. Es kann nur als Dauertropfinfusion verabreicht werden. Höhere Dosen induzieren Arrhythmien. Der Einsatz ist auf kardiale Notfälle beschränkt, bei denen eine schwere Kongestion in Verbindung mit Anzeichen einer Hypotonie oder ein primäres systolisches Myokardversagen wie bei DCM vorliegt.

Wirkmechanismus ■ Dobutamin ist ein Sympathomimetikum, welches durch die Stimulation von β_1 - und β_2 -Rezeptoren eine Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration be-

wirkt. Die Bindung an β -Rezeptoren aktiviert G-Proteine, welche zu einer Steigerung der Adenylatcyclaseaktivität führen. Adenylatcyclase katalysiert die Konversion von ATP zu zyklischem AMP (cAMP). Eine erhöhte Konzentration an cAMP bewirkt eine vermehrte Aktivität von Proteinkinase A, was wiederum eine Phosphorylierung spannungsabhängiger Kalziumkanäle initiiert. Dadurch ist der Kalziumeinstrom während der Depolarisation schneller und stärker und somit die Kontraktibilität erhöht (positiv inotrop), außerdem wird Kalzium nach Beendigung der Kontraktion schneller aus der Zelle herausgepumpt, was einen positiv lusitropen und positiv chronotropen Effekt hat.

Pharmakokinetik ■ Dobutamin hat bei Hunden eine Eliminationshalbwertszeit von 2 min und eine schlechte Bioverfügbarkeit, weshalb es als Dauertropfinfusion intravenös verabreicht werden muss. Die Wirkung tritt innerhalb von 2 min ein und nimmt nach 10 min ab. Verabreicht man Dobutamin länger als 72 h, kommt es zu einer Toleranzentwicklung. Die Elimination erfolgt durch die O-Methyltransferase in der Leber und anderen Geweben. Bei Katzen erfolgt die Inaktivierung u. a. über eine Glukuronidierung, weshalb die Halbwertszeit bei dieser Tierart verlängert sein kann.

Dosierung ■ Dobutamin muss vor Verabreichung auf eine Konzentration unter 5 mg/ml verdünnt werden. Die so hergestellte Lösung ist nur wenige Stunden haltbar, eine Rotfärbung weist auf die Zersetzung des Wirkstoffs hin. Während der Gabe sollte die Wirkung durch Kontrolle von EKG, Herzfrequenz, Blutdruck, Urinproduktion und idealerweise zentralvenösem Druck kontrolliert werden. Die Initialdosis liegt bei 1–2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KGW/min i. v. und kann je nach Wirkung auf 2,5–20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KGW/min i. v. beim Hund und 2–5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KGW/min i. v. bei der Katze erhöht werden.

Nebenwirkungen ■ In einer Studie an gesunden anästhesierten Katzen steigerte Dobutamin die Herzfrequenz, aber nicht den mittleren arteriellen Blutdruck [875]. Hohe Dosen (>5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KGW/min) können bei Katzen zu zentralvenösen Störungen (Krämpfe, Tremor) führen.

Kontraindikationen ■ Absolute Kontraindikationen sind Leberinsuffizienz, Subaortenstenose und HCM. Relative Kontraindikationen sind Hypovolämie – diese muss vor Verabreichung von Dobutamin ausgeglichen werden – und unbehandeltes Vorhofflimmern sowie ventrikuläre Arrhythmien.

8.3.2.2 Dopamin

Dopamin ist ein endogenes Katecholamin und der Vorläufer von Adrenalin. Es besitzt α -, β_1 - und dopaminerg-stimulierende Eigenschaften.

Wirkmechanismus ■ Dopamin ist ein α - und β -Sympathomimetikum, welches durch die Stimulation von β_1 - und β_2 -Rezeptoren eine erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentration bewirkt. Die Bindung an β -Rezeptoren aktiviert G-Proteine, welche zu einer Steigerung der Adenylatcyclaseaktivität führen.

Adenylatcyclase katalysiert die Konversion von ATP zu zyklischem AMP (cAMP). Eine erhöhte Konzentration an cAMP bewirkt eine vermehrte Aktivität von Proteinkinase A, was wiederum eine Phosphorylierung spannungsabhängiger Kalziumkanäle initiiert. Dadurch ist der Kalziumeinstrom während der Depolarisation schneller und stärker und somit die Kontraktibilität erhöht (positiv inotrop), außerdem wird Kalzium nach Beendigung der Kontraktion schneller aus der Zelle herausgepumpt, was einen positiv lusitropen und positiv chronotropen Effekt hat.

Pharmakokinetik ■ Nach oraler Applikation erfolgt eine schnelle Metabolisierung im Magen-Darm-Trakt, weshalb eine orale Verabreichung nicht möglich ist. Nach intravenöser Gabe kommt es innerhalb von 5 min zum Wirkungseintritt, diese hält für weniger als 10 min an. Die Elimination erfolgt in Niere, Leber und Plasma durch die Monoaminoxidase (MAO) und Katechol-O-Methyltransferase (COMT). Etwa ein Viertel der Dosis wird zu Adrenalin abgebaut. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 2 min.

Dosierung ■ Die Wirkung ist dosisabhängig. Niedrige Dosen (0,5–3,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KGW/min) führen zu einer Dilatation der Koronararterien sowie von Arterien des Splanchnikusgebiets und der Niere. Mittlere Dosen (3,0–10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KGW/min) steigern Herzfrequenz, Herzminutenvolumen und Herzauswurfleistung wie auch die Organdurchblutung und dadurch bedingt die Urinproduktion ([875] [891]), dies allerdings nicht bei Katzen. Hohe Dosen (>10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KGW/min) induzieren eine Erhöhung des Blutdrucks, Reduktion der Durchblutung und Steigerung des kardialen Füllungsdrucks. Hunde und Katzen im kardiogenen Schock erhalten initial 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KGW/min i. v. Die Dosis wird bis zu dem gewünschten klinischen Effekt auf maximal 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KGW/min i. v. gesteigert. Dopamin ist streng intravenös zu verabreichen, da es bei paravenöser Injektion zu Nekrosen und Ablösung des umliegenden Gewebes kommen kann.

Nebenwirkungen ■ Dopamin kann bei Hunden und Katzen Erbrechen auslösen. Sollte es unter Infusion zu Erbrechen kommen, kann die Infusion gestoppt oder Metoclopramid als dopaminerg Antagonist intravenös verabreicht werden.

Kontraindikationen ■ Phäochromozytom, unbehandelte Tachyarrhythmien, ischämische Herzerkrankungen und stenotische Gefäßerkrankungen sprechen gegen die Anwendung von Dopamin.

8.3.3 Digitalisglykoside

Die am häufigsten verwendeten Digitalisglykoside sind Digoxin und **Metildigoxin** (Lanitop®). Metildigoxin wird in der Leber zu Digoxin metabolisiert. Mit Ausnahme kleiner pharmakokinetischer Unterschiede sind die Wirkungen identisch. Digitalisglykoside wirken schwach positiv inotrop, negativ chrono- und dromotrop.

Wirkmechanismus ■ Digitalisglykoside binden an die α -Untereinheit der Na^+/K^+ -ATPase und hemmen damit Natrium-

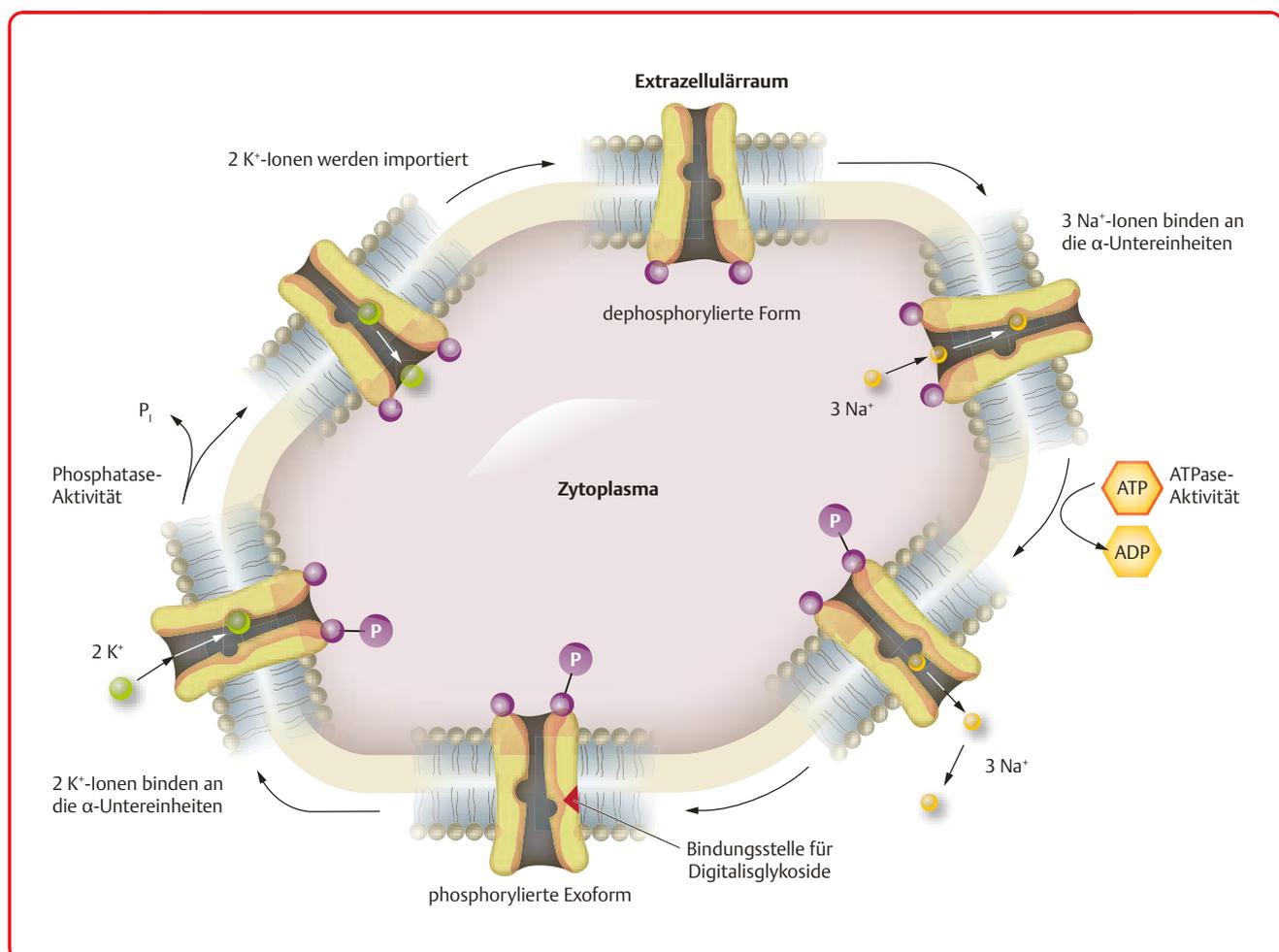
und Kaliumionenaustausch (► Abb. 8.3). Dies verringert den zellulären Natriumionenauswärtsstrom und gleichzeitig den zellulären Kaliumioneneinwärtsstrom. Der dadurch erhöhte intrazelluläre Na^+ -Gehalt steigert über einen $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher die intrazelluläre Kalziumionenkonzentration. Diese wiederum bedingt einen weiteren Ca^{2+} -Anstieg über eine vermehrte Freisetzung aus intrazellulären Speichern während der Depolarisation. Die erhöhte Kalziumionenkonzentration bewirkt eine bessere Interaktion der kontraktilen Proteine Aktin und Myosin und steigert damit Kontraktionskraft und -geschwindigkeit (positiv inotrop). Das somit vergrößerte Herzminutenvolumen führt zu einer Normalisierung des bei herzinsuffizienten Tieren gesteigerten Sympathikotonus und der Herzfrequenz (negativ chronotrop). Zusätzlich wirken Digitalisglykoside an der Area centralis des zentralen Nervensystems und vermitteln hier eine Zunahme des Vagotonus und eine Abnahme der efferenten sympathischen Aktivität auf das Herz. Die Verminderung des Sympathikotonus senkt die Nachlast. Außerdem hat die veränderte Kalziumionenkonzentration Auswirkungen auf die Erregungsbildung und -leitung.

Pharmakokinetik ■ Digitalisglykoside werden schnell über den Dünndarm absorbiert, die Bioverfügbarkeit variiert je nach

Tierart, Darreichungsform und Methylierung. Die Bioverfügbarkeit von β -Metildigoxin beträgt beim Hund 79% ($\pm 10\%$). Die Elimination erfolgt über die Niere, hier sowohl über glomeruläre Filtration als auch tubuläre Sekretion. Die Eliminationshalbwertszeit beim Hund beträgt 7–31 h, bei der Katze aufgrund ihres Glukuronidierungsdefizits 33–55 h.

Dosierung ■ Bei Hunden $< 20\text{ kg}$ wird mit einer Dosis von 0,0055–0,011 mg/kg KGW 2 \times tgl. p. o. begonnen [848], bei Hunden $> 20\text{ kg}$ mit 0,22 mg/m² KOF 2 \times tgl. ([878] [884]). Um toxische Nebenwirkungen zu vermeiden, wird die Dosis nachfolgend anhand des Serumspiegels angepasst. Dieser sollte bei 0,8–1,2 ng/ml liegen. Da die therapeutische Breite eng ist (Wirkungslosigkeit bei Unterdosierung, Intoxikation bei Überdosierung), sollte routinemäßig nach 4–7 d der Digoxin-Serumspiegel 6–8 h nach der Verabreichung der Morgenpille bestimmt und die Dosis entsprechend angepasst werden. Besondere Vorsicht ist bei Hunden mit MDR-1-Gendefekten geboten.

Bei der Katze beträgt die Dosis 0,007 mg/kg KGW alle 2 d. Der Serumspiegel wird 10 d nach Therapiebeginn, und zwar 8–10 h nach der Digoxingabe gemessen. Der therapeutische Spiegel liegt bei 1–2 ng/ml. Bei einem Spiegel $< 0,8\text{ ng/ml}$ wird die Dosis um 30% erhöht, bei Anzeichen einer Intoxikation ist die Thera-



► Abb. 8.3 Na^+/K^+ -ATPase und Bindungsstelle von Digitalisglykosiden, schematische Darstellung. Zur Vereinfachung ist nur je eine Bindungsstelle für Na^+ und K^+ gezeigt.

pie für 1–2 d auszusetzen, um dann mit einer um 50% reduzierten Dosis weiterzubehandeln.

Praxistipp

Aufgrund besserer Alternativen und der oft schlechten Verträglichkeit sollte Digoxin bei der Katze nur in absoluten Ausnahmefällen eingesetzt werden.

Nebenwirkungen ■ Diese treten i. d. R. bei zu hohen Plasmaspiegeln auf und beinhalten Arrhythmien, Durchfall, Erbrechen, Anorexie und Somnolenz.

Wechselwirkungen ■ Digitalisglykoside treten mit einer Vielzahl von Medikamenten in Wechselwirkung, daher sollte bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Medikamente entsprechende Fachliteratur hinzugezogen werden.

Kontraindikationen ■ Hierzu zählen komplexe ventrikuläre Arrhythmien, Bradyarrhythmien, AV-Blöcke, mittel- bis hgr. Niereninsuffizienz und HCM bei der Katze. Hypokaliämien führen zu einer verminderten Glykosidtoleranz und sollten daher vor Beginn der Therapie ausgeglichen werden. Parenterale Kalziumgaben sind während der Gabe von Digitalisglykosiden unbedingt zu vermeiden, da es zu tödlichen Arrhythmien kommen kann.

8.4

Vasodilatoren

Julia-Rebecca Llewellyn, Tony Claus

Die Weitstellung peripherer Gefäße gehört zu den bekannten Therapieprinzipien bei der chronischen Herzinsuffizienz. Man unterscheidet Venodilatoren (Vorlastsenker) und Arteriodilatoren (Nachlastsenker) sowie gemischte oder balancierte Vasodilatoren. Zu den gemischten Vasodilatoren gehören ACE-Hemmer, die darüber hinaus auch das neurohumorale System modulieren. Reine Arterio- oder Venodilatoren spielen in der Veterinärmedizin eine untergeordnete Rolle.

8.4.1 Venodilatoren

Julia-Rebecca Llewellyn

Venodilatoren führen zu einer Erweiterung der Venen, wodurch diese mehr Blutvolumen fassen können und der Druck in der Vene reduziert wird. Dadurch ist der Druck des zum Herzen zurückfließenden Blutes vermindert, die Vorlast sinkt. Der hydrostatische Druck in Venen und Kapillaren nimmt ab, sodass pulmonale Kongestion gemindert wird. Die 2 Hauptakteure des venösen hydrostatischen Drucks sind Flüssigkeitsvolumen sowie Grad der Erweiterung der Vene, daher wirken Venodilatoren in Kombination mit Diuretika synergistisch bei der Vorlastsenkung. Ihr Haupteinsatzgebiet sind akute Notfallsituationen, bei denen eine schnelle Vorlastsenkung benötigt wird. Hierzu zählen Patienten mit blutigem Husten oder Schaum vor dem Maul aufgrund eines fulminanten lebensbedrohlichen Lungenödems, welches auf Diurese nicht anspricht. Zu den rei-

nen Venodilatoren gehören organische Nitrate, in der Veterinärmedizin wird hauptsächlich **Nitroglycerin** eingesetzt.

8.4.1.1 Nitroglycerin

Wirkmechanismus ■ Nitrate werden in der Leber zu Stickstoffmonoxid (Nitritoxid, NO) transformiert. NO aktiviert an der glatten Gefäßmuskelzelle Guanylatcyclase, welche Guanosin triphosphat (GTP) zu zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) umwandelt. Ein Anstieg von cGMP führt zu einem vermehrten Kalziumausstrom aus der Zelle, was eine Tonusabnahme und damit Venodilatation hervorruft (► Abb. 8.4).

Praxistipp

Nitroglycerin führt durch eine Venodilatation zu einer Umverteilung des Blutes außerhalb der Lungen (venous pooling) und damit zu einer schnellen Reduktion der Kongestion.

Pharmakokinetik ■ Nitroglycerin wird über die Haut und sublingual resorbiert. Die Wirkung nach dermalen Applikation tritt nach 15–60 min ein, die Wirkdauer beträgt 2–12 h. Die Elimination erfolgt über die Leber.

Dosierung ■ Nitroglycerin kommt als Salbe an schwach behaarten Hautarealen (Innenschenkel, Ohrinnenseite) zum Einsatz. Das Tragen von Handschuhen bei der Applikation ist essenziell, da die Salbe gut in die Haut einmassiert werden muss. Bei einer 2%igen Salbe enthält ein 1 cm langer Salbenstrang etwa 5 mg Nitroglycerin. Bei gesunden Hunden führt das Auftragen von 15 mg/10 kg KGW zu einer erhöhten venösen Kapazität [873]. Angaben zu Einsatz und Dosierung beim Tier mit Herzversagen beruhen nicht auf klinischen Studien, sondern sind rein empirisch. Bei Hunden und Katzen mit kongestivem Herzversagen werden 0,3–2,5 cm/10 kg KGW der 2%igen Salbe bis zu 3 × im Abstand von 6–8 h aufgetragen. Bei Verwendung von Transdermalpflastern (Minitrans®, Nitroderm TTS®) erhalten Hunde je nach Größe ¼–1 Pflaster und Katzen ¼–½ Pflaster. Eine längerfristige Anwendung kann zu einem Wirkungsverlust durch Toleranzentwicklung führen. Insgesamt finden Nitroglycerinsalben und -pflaster jedoch nur noch wenig Anwendung.

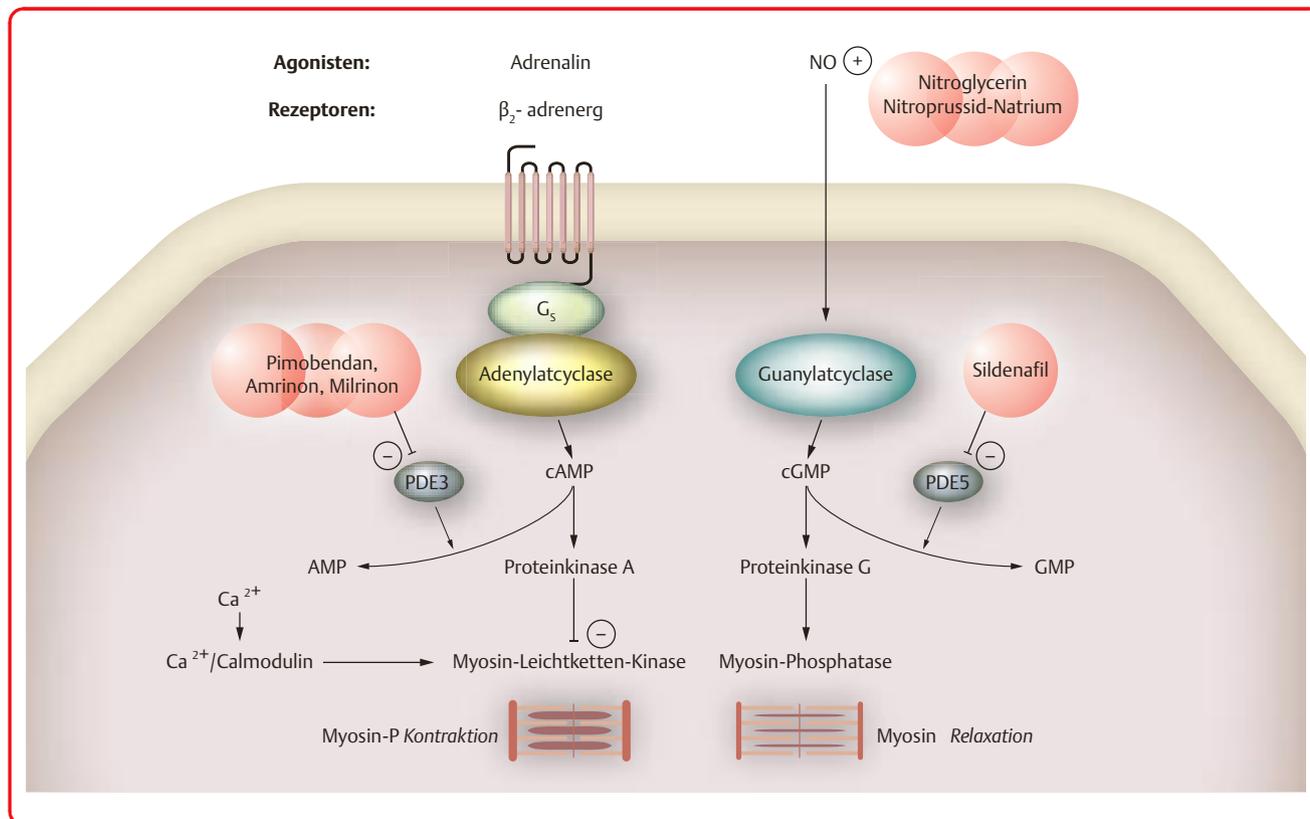
Nebenwirkungen ■ Beschrieben sind Hypotonie, Sinustachykardie, Überempfindlichkeitsreaktionen und Hautausschläge. Beim Menschen treten vorübergehende Kopfschmerzen auf.

8.4.2 Arteriodilatoren

Julia-Rebecca Llewellyn

Arteriodilatoren reduzieren den systemischen **vaskulären** Widerstand und vermindern damit die Nachlast des Herzens. **Hydralazin** und **Dihydralazin** zählen zu den bekanntesten Vertretern.

Wirkmechanismus ■ Der Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt, vermutet wird ein Effekt auf die NO-Bildung und die Verhinderung einer intrazellulären Kalziummobilisierung. Die Metabolisierung erfolgt in der Leber und die Aus-



► **Abb. 8.4 Signalwege:** Signalwege, die eine Relaxation glatter Gefäßmuskulatur vermitteln, und Wirkungsort verschiedener Vasodilatoren.

scheidung über den Urin. Der Wirkungseintritt erfolgt 1 h nach oraler Applikation, das Wirkungsmaximum ist nach 3 h erreicht.

Dosierung ■ Die Dosis beträgt 0,5–3 mg/kg KGW 2 × tgl. p. o. (Initialdosis 0,5–1,0 mg/kg KGW), je nach blutdrucksenkendem Effekt. Der systolische Blutdruck sollte nicht unter 90–100 mmHg sinken.

Nebenwirkungen ■ Als Nebenwirkungen sind Reflextachykardie, Hypotonie und Ödembildung beschrieben. Da der blutdrucksenkende Effekt durch die orale Applikation schlechter zu steuern ist und der Wirkungseintritt länger dauert als bei Nitroprussid-Natrium (S.221), findet Hydralazin kaum noch Verwendung.

8.4.3 Gemischte Vasodilatoren

Julia-Rebecca Llewellyn, Tony Glaus

8.4.3.1 ACE-Hemmer

Julia-Rebecca Llewellyn

Zur Konstanthaltung des Blutdrucks kommt es bei Tieren mit Herzversagen zu einer Stimulation des sympathischen Nervensystems (S.68), des RAAS (S.68) sowie des Vasopressin-Systems. Daraus resultiert unter anderem eine Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstands. Als kurzfristige Gegenregulation

ist dies sinnvoll, eine langfristige Vasokonstriktion hat allerdings negative Auswirkungen auf die kardiale Funktion. Es kommt zu einem reduzierten Herzauswurf oder einem erhöhten Kraftaufwand, um den Herzauswurf konstant zu halten. Vasodilatoren sollen zu einer Verbesserung der Herzauswurfleistung oder alternativ zu einem Erhalt der Herzauswurfleistung bei reduzierter myokardialer Kraft führen. Mögliche unerwünschte Effekte sind ein massiver Blutdruckabfall verbunden mit Symptomen wie Synkopen, Schwäche und Hypoperfusion. Gefährdet sind vorwiegend Patienten mit schweren Ausflusstraktobstruktionen.

ACE-Hemmer führen zu einer geringen Vasodilatation und damit zu einem reduzierten peripheren Gefäßwiderstand und einer Hemmung der Wasserretention (► **Abb. 8.5**). Die Hemmung der Wasserretention lässt zumindest in der Theorie eine Kombination mit Diuretika sinnvoll erscheinen, da diese einen Natriumverlust und eine Stimulation des RAAS bewirken. Durch die Gabe eines ACE-Hemmers wird dieser Gegenregulationsmechanismus verringert.

Da der vasodilatatorische Effekt nur gering ist, kommen ACE-Hemmer nicht in der Notfalltherapie, sondern nur in der Langzeittherapie zum Einsatz. Der linksatriale Druck wird durch ACE-Hemmer nur sehr schwach gesenkt, weshalb sie für diese Indikation keine Anwendung finden sollten [858]. Im Tierrmodell war bei moderater Herzinsuffizienz und einer Langzeittherapie mit Enalapril ein positiver Effekt auf die Apoptose von Kardiomyozyten zu beobachten [851].