

Therapie der stabilen Angina pectoris

Eine aktuelle Übersicht

Zur Behandlung der stabilen Angina pectoris stehen zahlreiche Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. In einem Übersichtsartikel haben dänische Wissenschaftler den aktuellen Wissensstand zur Standardbehandlung und zu neueren Substanzen zusammengefasst.

Lancet

Bei der chronischen Angina handelt es sich um eine häufige Manifestation der ischämischen Herzkrankheit. Eine antiischämische Therapie hat das Ziel, die Symptome zu lindern und die körperliche Belastbarkeit zu verbessern.

Die Standardbehandlung mit Nitraten, Betablockern oder Kalziumkanalblockern senkt zwar nicht das Risiko für die Krankheitsprogression, die Häufigkeit von Herzinfarkten, einen Herztod oder die Gesamtsterblichkeit. Antiischämische Medikamente können jedoch die Herzfrequenz, die Nach- oder die Vorlast beeinflussen und den Sauerstoffbedarf des Herzens reduzieren. Diese Effekte wirken sich wiederum günstig aus auf die Herzarbeit, die myokardiale Kontraktilität, die linksventrikuläre Wandspannung und den endo- und epimyokardialen Blutfluss.

Die unterschiedlichen Wirkmechanismen einzelner Medikamente ermöglichen eine individuelle Behandlung unter Berücksichtigung von Herzfunktion und Komorbiditäten. Mit Medikamentenkombinationen kann die antiischämische Wirksamkeit durch additive oder synergistische Effekte oft zusätzlich verbessert werden.

Nitrate

Bei den Nitraten handelt es sich um Prodrugs, aus denen durch eine enzymatische Denitrifikation vasodilatierendes Stickstoffmonoxid freigesetzt wird. Nitrate reduzieren die Vorlast durch eine Venenerweiterung. Bei höheren Dosierun-

gen erweitern sich dann die Koronararterien und die peripheren Arterien. Darüber kommt es zu einer Blutdrucksenkung mit Verminderung der Nachlast.

Die Reduzierung der Vorlast verringert die myokardiale Wandspannung und den Sauerstoffbedarf des Herzens. Dieser Effekt wird jedoch teilweise durch einen Anstieg der Herzfrequenz und der Herzkontraktilität kompensiert. Der Reflextachykardie kann mit einer Kombination aus Nitraten und einem Betablocker wie Verapamil oder Diltiazem entgegengewirkt werden. Zudem wird mit der Kombination ein synergistischer antiischämischer Effekt erzielt.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen der Nitrate gehören Kopfschmerzen, Hitzewallungen und Hypotonie. Nitrate sind kontraindiziert bei hypertroph-obstruktiver Kardiomyopathie, schwerer Aortenstenose, Mitralklappenstenose, konstriktiver Perikarditis und geschlossenen Winkelglaukomen. Da der vasodilatatorische Effekt der Nitrate bei Kombination mit Phosphodiesterasehemmern um ein Vielfaches zunimmt, dürfen Vertreter beider Medikamentengruppen nicht gleichzeitig innerhalb von 24 Stunden gegeben werden.

Betablocker

Betablocker binden kompetitiv an G-Protein-gebundene Beta-adrenozeptoren und blockieren so an dieser Stelle die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin. Für Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit sind vor allem Substanzen geeignet, die speziell an Beta-1-Adrenozeptoren binden, weil diese die Herzfrequenz, die Kontraktilität, die atrioventrikuläre Überleitung, die ektopische Aktivität und die Freisetzung von Renin aus den juxtaglomerulären Zellen reduzieren. Die Senkung der Herzfrequenz führt zu einer Verlängerung der diastolischen Zeit und einer verbesserten Koronarperfusion. Diese Effekte verbessern die Sauerstoffversorgung des Herzens und reduzieren die Wahrscheinlichkeit für Angina-pectoris-Anfälle.

Manche Betablocker – wie Pindolol (Visken®) – wirken als partielle Agonisten der Betaadrenozeptoren und weisen eine sympathomimetische Aktivität auf. Diese Eigenschaft schränkt ihren Nutzen bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit ein. Bei Carvedilol und Labetolol handelt es sich um Betablocker mit zusätzlicher Alphablockade, die eine Gefässerweiterung und eine Blutdrucksenkung bewirkt. Carvedilol, Metoprolol und Propranolol weisen antiarrhythmische Effekte der Klasse 1 und Sotalol solche der Klasse 3 auf. Der selektive Beta-1-Adrenorezeptor-Agonist Nebivolol wirkt zusätzlich als Beta-3-Agonist. Dadurch kommt es zur Freisetzung von gefässerweiterndem Stickstoffmonoxid.

Hoch fettlösliche Betablocker werden über die Leber metabolisiert und weisen eine kurze Halbwertszeit auf. Hydrophile Betablocker werden über die Niere ausgeschieden und sind mit einer längeren Halbwertszeit verbunden (Tabelle 1). Betablocker lindern Angina-pectoris-Schmerzen durch die Verminderung der Ischämie. Zudem verhindern sie eine

MERKSÄTZE

- ❖ Als Standardmedikamente zur Behandlung der stabilen Angina pectoris gelten Nitrate, Betablocker und Kalziumkanalblocker.
- ❖ Mit Wirkstoffkombinationen dieser Substanzklassen kann eine additive oder synergistische antiischämische Wirkung erzielt werden.
- ❖ Als neuere Medikamente zur Behandlung der stabilen Angina pectoris stehen Ivabradin, Nicorandil und Molsidomin sowie Ranolazin, Trimetazidin, Perhexilin und Allopurinol zur Verfügung.

Tabelle 1:

Pharmakologische Charakteristika oraler Betablocker zur Behandlung von Patienten mit stabiler Angina pectoris

	Beta-1-Adrenozeptor-Selektivität	Fettlöslichkeit	Bio-verfügbarkeit (%)	Eliminations-halbwertszeit (h)	Renale Exkretion (%)
Bisoprolol (Concor® und Generika)	+++	+	90	9–12	50
Metoprolol (Beloc ZOC® und Generika)	+++	++	50	2–5	10
Atenolol (Tenormin® und Generika)	+++	0	50	6–9	90
Nebivolol ¹ (Nebilet® und Generika)	+++	++	96	10	40
Carvediol ² (Dilatrend® und Generika)	0	+++	20	7–10	< 5
Labetolol ² (Trandate®)	0	+++	30	3–6	< 5
Propranolol (Inderal® und Generika)	0	+++	30	3–6	< 5
Solatol (Sotalex® und Generika)	0	0	90	5–15	90
Timolol (in der Schweiz nur zur Behandlung von erhöhtem Augeninnendruck zugelassen)	0	++	50	4–6	10

0 = kein Effekt; + geringer Effekt; ++ = moderater Effekt; +++ = starker Effekt; ¹ agonistische Wirkung an Beta-3-Adrenozeptoren; ² kombinierte Blockade der Alpha- und Betaadrenozeptoren (nach Husted und Ohman 2015)

belastungsinduzierte Angina pectoris durch eine Verbesserung der Belastungsdauer und eine Reduktion symptomatischer und asymptomatischer ischämischer Episoden. Bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion oder einem Herzinfarkt verbessern Betablocker auch das Überleben.

Die stabile Angina pectoris wird mit Betablockern und Kalziumkanalblockern etwa gleich gut kontrolliert. Zur Steigerung des antiischämischen Effekts können Betablocker mit Dihydropyridin-Kalziumkanalblockern kombiniert werden. Mit den Nicht-Dihydropyridin-Kalziumkanalblockern Verapamil oder Diltiazem sollten Betablocker aufgrund des Risikos für Bradykardie oder einen atrioventrikulären Block nicht kombiniert werden. Bei schwangeren Frauen sowie bei Patienten mit Diabetes oder einem niedrigen Blutdruck (< 100 mmHg) sollten Betablocker vorsichtig angewendet werden (Tabelle 3). Betablocker dürfen nicht abrupt abgesetzt werden, weil die Hochregulierung der Betaadrenozeptoren zu schwerer Tachykardie und Vasokonstriktion mit akuten koronaren Symptomen führen kann.

Kalziumkanalblocker

Kalziumkanalblocker verhindern den Einstrom von Kalzium in Kalziumkanäle vom L-Typ. Dies führt zu einer Entspannung der glatten Muskulatur, einer Verlangsamung der atrioventrikulären Überleitung und einem negativen inotropen Effekt. Alle Klassen der Kalziumkanalblocker verbessern die Sauerstoffversorgung des Herzens.

Dihydropyridin-(DHP-)Kalziumkanalblocker wie Nifedipin, Felodipin und Amlodipin weisen eine hohe vaskuläre Selektivität auf, die mit einer Verminderung des koronaren und systemischen Gefäßwiderstands verbunden ist (Tabelle 2).

Nicht-DHP-Kalziumkanalblocker wie Verapamil oder Diltiazem wirken sich eher auf die myokardiale Kontraktilität, den kardialen Schrittmacher (Sinusknoten) und die atrio-

ventrikuläre Überleitung aus, was zu einem negativen inotropen Effekt und einer Verminderung der Herzfrequenz führt. Diltiazem wirkt auf die peripheren Arterien weniger erweiternd als Verapamil. Die Halbwertszeit von Verapamil und Diltiazem ist mit 4 bis 6 Stunden relativ kurz, die von Nifedipin ist mit 2 bis 5 Stunden sogar noch kürzer. Amlodipin und Felodipin weisen dagegen lange Halbwertszeiten von 25 bis 50 Stunden und 10 bis 20 Stunden auf.

Kalziumkanalblocker werden in der Leber über das Zytochrom-P-450-System metabolisiert und sind daher mit vielen Medikamentenwechselwirkungen, einem ausgeprägten First-pass-Metabolismus und einer relativ geringen Bioverfügbarkeit verbunden.

Bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit reduzieren Kalziumkanalblocker die Anzahl der Angina-pectoris-Episoden und verlängern die Belastungsdauer. Die Reflextachykardie, die speziell im Zusammenhang mit Dihydropyridin-Kalziumkanalblockern auftritt, kann durch eine Kombination mit Betablockern abgemildert werden. Zudem ergibt sich dabei eine verstärkte antiischämische Wirkung. Alle Klassen der Kalziumkanalblocker sind allein oder in Kombination bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit und einer vasospastischen Komponente wirksam. Aufgrund des Effekts auf die Myokardkontraktilität (Nicht-DHP-Kalziumkanalblocker) und des Risikos für eine Reflextachykardie (DHP-Kalziumkanalblocker) werden Kalziumkanalblocker für Patienten mit Herzinsuffizienz oder eingeschränkter linksventrikulärer Funktion nicht routinemässig empfohlen.

Ivabradin

Ivabradin senkt über eine selektive Hemmung des If-Kanals in den Schrittmacherzellen des Sinusknotens die Herzfrequenz. Das Medikament verringert den Sauerstoffbedarf des Herzens, weist jedoch keinen negativen inotropen Effekt auf.

Tabelle 2:

Pharmakologische und klinische Charakteristika von Kalziumkanalblockern

	Bioverfügbarkeit (%)	Eliminationshalbwertszeit (h)	Systemische Vasodilatation	Koronare Vasodilatation	Myokardkontraktilität	Veränderung der Herzfrequenz	Atrioventrikuläre Konduktion
Verapamil (Isoptin® und Generika)	20-30	4-6*	++	++	↓↓	↓→	↓↓↓
Diltiazem (Dilzem® und Generika)	40-50	4-6	+	++	↓	↓→	↓↓
Nifedipin ¹ (Adalat® und Generika)	60-70	2-5	+++	+++	0	↑	0
Amlodipin ¹ (Norvasc® und Generika)	60-80	25-50	+++	+++	0	↑→	0
Felodipin ¹ (Plendil® und Generika)	15-20	10-20	+++	+++	0	↑→	0

0 = kein Effekt; + geringer Effekt; ++ = moderater Effekt; +++ = starker Effekt; ↓ = geringe Reduktion; ↓↓ = moderate Reduktion; ↓↓↓ = starke Reduktion; ↓→ = minimale Reduktion; ↑→ = minimale Zunahme; * = nimmt bei Langzeitbehandlung auf bis zu 12 h zu; ¹ Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker (nach Husted und Ohman 2015)

Tabelle 3:

Nebenwirkungen und Kontraindikationen von Betablockern und Kalziumkanalblockern

	Bedeutsame Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Betablocker	Fatigue, leichte Depressionen, Schlafstörungen, Impotenz, periphere Vasokonstriktion, Bronchospasmen, orthostatische Hypotonie, Hypoglykämie bei Diabetespatienten, Blockierung der atrioventrikulären Überleitung	schwere Bradykardie, AV-Überleitungs-Störungen, Asthma, dekompensierte Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, schwere periphere Gefässerkrankung, vasospastische Angina pectoris, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (vorsichtige Anwendung)
Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker	Kopfschmerzen, Reflextachykardie, periphere Ödeme	kardiogener Schock, dekompensierte Herzinsuffizienz, schwere Aortenstenose, obstruktive Kardiomyopathie
Nicht-Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker	Bradykardie, AV-Block, niedrige Ejektionsfraktion, Obstipation (Verapamil)	schwere Bradykardie, Leitungsstörungen, Sick-Sinus-Syndrom, Herzinsuffizienz, kardiogener Schock

(nach Husted und Ohman 2015)

In Studien verbesserte Ivabradin die Belastungsdauer und senkte die Anzahl der Angina-pectoris-Anfälle. Bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit, linksventrikulärer Dysfunktion und einer Herzfrequenz ≥ 70 Schlägen/min reduzierte Ivabradin die Anzahl herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen. Als Nebenwirkungen wurden Bradykardie, Vorhofflimmern oder Sehstörungen beobachtet (Tabelle 4).

Nicorandil

Der Nikotinamid-Nitratester Nicorandil weist einen dualen Wirkmechanismus als Kaliumkanalöffner und Stickstoffmonoxid-donator auf. Die Substanz bewirkt eine Gefässerweiterung und eine Blutdrucksenkung. Nicorandil wurde in fünf kleinen randomisierten, kontrollierten Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen im Hinblick auf die Verbesserung der Belastungsdauer und die Reduktion der Angina-pectoris-Anfälle untersucht. Nicorandil kann eine Option für Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber der Standardmedikation sein.

Molsidomin

Das Pro-Drug Molsidomin wird in der Leber zu aktiven Metaboliten konvertiert und wirkt über die Freisetzung von Stickstoffmonoxid gefässerweiternd. In Studien verlängerte Molsidomin die Belastungsdauer und reduzierte die Anzahl der Angina-pectoris-Anfälle. Da Molsidomin bis anhin nicht bei Patienten mit antianginöser Hintergrundmedikation oder in gross angelegten Studien untersucht wurde, können die Autoren das Medikament derzeit nicht empfehlen.

Ranolazin

Das Piperazinderivat Ranolazin vermindert die myokardiale Ischämie durch eine Hemmung des späten Natriumeinstroms in die Herzzellen. Dieser Wirkmechanismus unterscheidet Ranolazin von allen anderen Herzmedikamenten. Die Herzfrequenz und der Blutdruck werden durch Ranolazin nicht beeinflusst.

Ranolazin wird vorwiegend in der Leber über das Zytochrom-P450-CYP3A4-System verstoffwechselt. Es ist daher

Tabelle 4:

Überlegungen bei der Verschreibung neuerer Medikamente

	Häufige Nebenwirkungen	Kontraindikationen	Potenzielle Medikamenteninteraktionen
Ivabradin (Procoralan®)	Sehstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Vorhofflimmern, AV-Block	niedrige Herzfrequenz, Herzrhythmusstörungen, schwere Lebererkrankungen, keine Verschreibung mit Verapamil und Diltiazem, Vorsicht bei Patienten mit Vorhofflimmern	QT-verlängernde Substanzen, Makrolidantibiotika, Antimykotika
Nicorandil (Dancor® und Generika)	Kopfschmerzen, Schwindel, Schwäche, Übelkeit, Hypotonie, orale, anale oder gastrointestinale Ulzera	kardiogener Schock, Herzinsuffizienz, niedriger Blutdruck (Systole < 100 mmHg)	Phosphodiesterase-5-Hemmer
Molsidomin (Corvaton®)	Kopfschmerzen, Hypotonie	keine	keine
Ranolazin (Ranexa®)	Schwindel, Obstipation, Übelkeit	Leberzirrhose, langes QT-Intervall	Zytochrom-P-450-3A4-Substrate, QT-verlängernde Substanzen
Trimetazidin (nicht im AK der Schweiz)	Magenbeschwerden, Übelkeit, Kopfschmerzen, Bewegungsstörungen	Allergie, Parkinson, Tremor, Bewegungsstörungen, schwere Einschränkung der Nierenfunktion	keine
Perhexilin (nicht im AK der Schweiz)	Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Lethargie, Tremor	langsame Zytochrom-P-450-Hydroxilierer, abnormale Leberfunktion, Neuropathie	Zytochrom-P-450-Substrate
Allopurinol (in der Schweiz nur zur Behandlung erhöhter Harnsäurespiegel zugelassen)	Hautausschläge, Magenbeschwerden	Überempfindlichkeit, Niereninsuffizienz	Mercaptopurin (Puri-Nethol®), Azathioprin (Imurek® und Generika)

(nach Husted und Ohman 2015)

bei gleichzeitiger Einnahme von Ketoconazol (Nizoral® und Generika), Diltiazem, Verapamil, Makrolidantibiotika und HIV-Protease-Inhibitoren kontraindiziert. Die Serumkonzentrationen von Simvastatin (Zocor® und Generika) verdoppeln sich bei Kombination mit Ranolazin. Zudem kann es unter Ranolazin zu einer Verlängerung des QT-Intervalls kommen.

Trimetazidin

Trimetazidin vermindert im Myokard den Fettsäurestoffwechsel und erhöht den Glukosestoffwechsel, sodass in den ischämischen Zellen weniger Sauerstoff benötigt wird. In Studien verbesserte Trimetazidin die Belastungsdauer und senkte die Anzahl der Angina-pectoris-Anfälle. Als Nebenwirkungen wurden Fatigue, Schwindel und Muskelkrämpfe beobachtet.

Perhexilin

Auch Perhexilin verlagert den Myokardstoffwechsel von den Fettsäuren zu den Kohlenhydraten. Die Substanz wurde bereits in den Siebzigerjahren untersucht, jedoch aufgrund von behandlungsbedingten Hepatotoxizitäten und peripheren Neuropathien nicht mehr angewendet. Die toxischen Effekte resultieren aus einer genetischen Variante des P-450-Systems, die mit einer langsamen Metabolisierung verbunden ist.

In kleinen plazebokontrollierten Studien wurde unter Perhexilin eine Verbesserung der Belastungsdauer beobachtet.

Die durchschnittliche wöchentliche Rate der Angina-pectoris-Anfälle nahm dosisabhängig ab.

Perhexilin kann bei bereits antianginös behandelten refraktären Patienten unter regelmässiger Überprüfung der Serumkonzentrationen und der Leberfunktionswerte versucht werden.

Allopurinol

Allopurinol wird eigentlich zur Vorbeugung von Gicht angewendet, verringert aber auch den myokardialen Sauerstoffbedarf und verbessert die vaskuläre Endothelfunktion. Der antiischämische Wirkmechanismus ist unbekannt. Allopurinol kann eine sinnvolle Zusatzoption für Patienten darstellen, die trotz mehrfacher Behandlungsversuche symptomatisch bleiben. Während der Behandlung sollte die Nierenfunktion überwacht werden, weil bei schwerer Nierendysfunktion toxische Effekte auftreten können. ❖

Petra Stölting

Husted SE, Ohman EM: Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet* 2015; 386: 691–701.

Interessenkonflikte: Beide Review-Autoren haben Gelder von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten.