

PHOSPHODIESTERASE-III-HEMMER

Indikationen und Zukunftsperspektiven von Milrinon

- ▶ Dosisabhängige Steigerung des Herzindex unter Milrinon
- ▶ Indikationen in der Intensivmedizin: schwere Herzinsuffizienz
- ▶ Myokardiale Ischämien nach aortokoronarer Bypass-Operation

ZUM THEMA

Phosphodiesterasehemmer wie Milrinon sind bei akuter schwerer Herzinsuffizienz eine bewährte Therapieoption im kardiochirurgischen und intensivmedizinischen Umfeld, wenn mit Katecholaminen allein keine Verbesserung der klinischen Situation erreicht werden kann.

Aufgrund der inotropen und vasodilatierenden Eigenschaften eröffnen sich darüber hinaus weitere Einsatzmöglichkeiten für Milrinon. Dazu gehören insbesondere die Prävention perioperativer Vasospasmen des arteriellen Transplantats bei aortokoronarer Bypass-Operation und die Stabilisierung von Patienten, die auf eine Herztransplantation warten. Gute Ergebnisse ließen sich auch mit der Gabe von Milrinon bei Säuglingen mit kardialer Pumpschwäche nach kardiochirurgischen Eingriffen erzielen. PDE-III-Hemmer inhibieren zudem die Zytokinproduktion und -expression und wirken günstig auf die kardiale Funktion bei Sepsis-Patienten mit vorbestehender Herzerkrankung.

In der Gefäßmuskelzelle und am Myokard wird der Kalziumstrom durch zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) moduliert, das Proteinkinasen aktiviert. Die aktivierten Proteinkinasen aktiviert phosphorylieren den Kalziumkanal an der Zellmembran, was zu einem gesteigerten Kalziumeinfluss führt (1). Der Abbau von cAMP erfolgt rasch durch die Phosphodiesterase Typ III.

PDE-III-Inhibitoren: Höhere Kontraktilität plus Vasodilatation

Die Aktivität der Phosphodiesterase III kann pharmakologisch durch PDE-III-Hemmer inhibiert werden, wodurch sich die intrazelluläre cAMP-Proteinkinaseaktivität erhöhen (Abb. 1). Wird die PDE-III selektiv erhöhten, z. B. durch Milrinon (Corotrop®) aus der Gruppe der Bipyrimidine, nimmt das intrazelluläre ionisierte Kalzium in der Myokardzelle zu. Durch das vermehrt an die kontraktilen Proteine gebundene Kalzium wird die Kontraktilität gesteigert. In der Gefäßmuskelzelle kommt es zu einer cAMP-

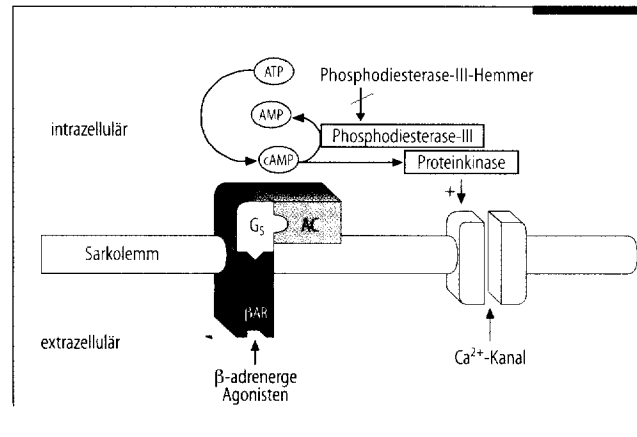
vermittelten Abnahme der intrazellulären Kalziumkonzentration und damit zu einer Relaxation mit Vasodilatation. Da PDE-III-Hemmer gleichzeitig positiv inotrop und vasodilatierend wirken werden sie auch als Inodilatoren bezeichnet. Auf dieser kombinierten Wirkung von Herzkraftsteigerung und Nachlastsenkung basiert der Einsatz von PDE-III-Inhibitoren bei der Therapie der schweren Herzinsuffizienz.

Milrinon: Unterschiede zu anderen Inotropika

Eine positive Inotropie kann am Myokard über eine Erhöhung der systolischen Kalziumfreisetzung durch PDE-III-Inhibitoren und Katecholamine erreicht werden. Alternativ kann mittels Kalziumsensitizern wie Levosimendan eine gesteigerte Antwort der Myofilamente auf eine bestimmte Kalziumkonzentration induziert werden (1).

PDE-III-Inhibitoren und Katecholamine führen über eine erhöhte Konzentration von cAMP zur Steigerung der Inotropie, jedoch über unterschiedliche Mecha-

ABBILDUNG 1



Wirkmechanismus von PDE-III-Inhibitoren



Springer

*Wi IV
25. 11
- 40, 1. Beil -
ZB MED*