

# Inhaltsverzeichnis

<b>Kapitel 1. Brauchen wir überhaupt andere Calciumantagonisten?</b>	1
Bedarf an Gewebeselektivität . . . . .	2
Wirkungsstärke . . . . .	4
Wirkungsdauer . . . . .	4
Biochemisches Plasmaprofil . . . . .	5
Zusätzliche Eigenschaften . . . . .	5
Nebenwirkungsprofil . . . . .	6
Zusammenfassung . . . . .	7
<b>Kapitel 2. Calcium und seine Bedeutung für die biologischen Systeme</b> . . . . .	8
Messung von freiem (ionisiertem) $\text{Ca}^{2+}$ im Zellinnern . . . . .	9
Intrazellulärer $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentrationsbereich . . . . .	13
An der Signalübertragung $\text{Ca}^{2+}$ -abhängiger Vorgänge beteiligte Mechanismen . . . . .	13
Calcium, Calciumantagonisten und Freisetzung des Neurotransmitters Noradrenalin (Norepinephrin) . . . . .	14
Verteilung $\text{Ca}^{2+}$ -selektiver Kanäle mit Bindungsstellen für Calciumantagonisten im Gewebe . . . . .	15
Zusammenfassung . . . . .	16
<b>Kapitel 3. Transport durch die Zellmembran</b> . . . . .	17
Topographie der $\alpha$ - und $\beta$ -Untereinheiten der $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Pumpe . . . . .	19
$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher . . . . .	20
$\text{Ca}^{2+}$ -ATPase des Sarkolemm . . . . .	21
Ionenleitende Kanäle des Sarkolemm . . . . .	21
Spannungsgesteuerte $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle . . . . .	22
$\text{Ca}^{2+}$ -ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums . . . . .	23
$\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzungskanäle des sarkoplasmatischen Retikulums . . . . .	24
Zusammenfassung . . . . .	25

<b>Kapitel 4. Spannungsgesteuerte, auf Calciumantagonisten ansprechende Calciumkanäle: Struktur, Zusammensetzung und Bindungsstellen für Calciumantagonisten</b> . . . . .	26
Calciumkanäle . . . . .	26
Spannungsgesteuerte Calciumkanäle . . . . .	28
Calciumkanäle vom L-Typ . . . . .	29
Ist die $\alpha_1$ -Untereinheit des Skelettmuskels unterschiedlich ausgebildet? . . . . .	33
Spannungssensor der $\alpha_1$ -Untereinheit . . . . .	34
Lokalisation des Dihydropyridin-Bindungsbereichs der $\alpha_1$ -Untereinheit . . . . .	35
Lokalisation der Phenylalkylamin-Bindungsstellen der $\alpha_1$ -Untereinheit . . . . .	36
Zusammenhang zwischen Dichte der Dihydropyridin-Bindungsstellen in den Myozyten und Anzahl funktioneller Calciumkanäle vom L-Typ . . . . .	37
Aktivierung der $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle vom L-Typ im Herzmuskel . . . . .	37
Inaktivierung der $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle vom L-Typ durch Amlodipin . . . . .	38
Zusammenfassung . . . . .	38
<b>Kapitel 5. Chemie der Calciumantagonisten</b> . . . . .	40
Calciumantagonisten der ersten und zweiten Generation aus der Gruppe der Phenylalkylamine . . . . .	41
Erste und zweite Generation von Calciumantagonisten aus der Gruppe der Benzothiazepine . . . . .	44
Erste und zweite Generation von Calciumantagonisten aus der Reihe der Dihydropyridine . . . . .	45
Bedeutung der Dihydropyridintyp-Calciumantagonisten der zweiten Generation . . . . .	47
Gibt es eine dritte Generation von Calciumantagonisten? . . . . .	48
Zusammenfassung . . . . .	48
<b>Kapitel 6. Amlodipin, ein Calciumantagonist mit lang anhaltender Wirkung und mit einem ungewöhnlichen Bindungsprofil</b> . . . . .	49
Chemie von Amlodipin . . . . .	50
Nachweis einer Blockierung von Calciumkanälen durch Amlodipin . . . . .	53
Elektrophysiologische Untersuchungen zum Nachweis der Hemmwirkung von Amlodipin auf die Aktivität der spannungs-gesteuerten $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle . . . . .	53

Hat die Ionisierung von Amlodipin einen Einfluß auf die Wirkung dieser Substanz als Calciumkanalblocker? . . . . .	57
Die calciumantagonistische Wirksamkeit der Substanz beeinträchtigende Manipulationen am Amlodipin-Molekül . . . . .	57
Was ist nun das aktive Enantiomer von Amlodipin? . . . . .	58
Lokalisation der Amlodipin-Bindungsstelle . . . . .	58
Merkmale der Rezeptorbindung von Amlodipin . . . . .	58
Pharmakokinetik von Amlodipin im Vergleich zu anderen Calciumantagonisten . . . . .	63
Zusammenfassung . . . . .	65
<b>Kapitel 7. Pharmakokinetische Eigenschaften von Amlodipin . . . . .</b>	<b>66</b>
Resorptionsrate . . . . .	68
Bioverfügbarkeit . . . . .	69
Plasmaspiegel . . . . .	76
Metabolisierung und Ausscheidung . . . . .	76
Verteilungsvolumen . . . . .	77
Zusammenfassung . . . . .	77
<b>Kapitel 8. Vasoselektivität von Amlodipin . . . . .</b>	<b>80</b>
Gewebeselektivität von Amlodipin . . . . .	81
Vergleich zwischen der Vasoselektivität von Amlodipin und Nifedipin . . . . .	83
Vergleich zwischen der Vasoselektivität von Amlodipin und anderer Calciumantagonisten . . . . .	83
Vergleich der negativen Inotropie von Amlodipin und Nifedipin . . . . .	85
Auswertung von Daten zur Gewebeselektivität von Calciumantagonisten . . . . .	85
Zeitlicher Verlauf der Hemmwirkung von Amlodipin auf die durch $\text{Ca}^{2+}$ hervorgerufene Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur (Vergleich mit Nifedipin) . . . . .	86
Relative koronargefäßweiternde Wirkung von Amlodipin . . . . .	90
Zusammenhang zwischen der Vasoselektivität von Amlodipin und seiner Wirkung auf das leitfähige Gewebe des AV-Knotens und des Sinusknotens . . . . .	91
Nachweis der langen Wirkungsdauer von Amlodipin . . . . .	93
Physiologische Grundlage für die Vasoselektivität von Amlodipin . . . . .	94
Zusammenfassung . . . . .	96

<b>Kapitel 9. Bedingungen, die das pharmakokinetische Profil von Amlodipin beeinflussen . . . . .</b>	97
Einfluß des Lebensalters . . . . .	97
Einfluß einer Einschränkung der Nierenfunktion . . . . .	99
Einfluß von Lebererkrankungen . . . . .	100
Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln . . . . .	101
Einfluß von Nahrungsmitteln . . . . .	106
Gründe für das unterschiedliche Verhalten von Amlodipin . . . . .	107
Zusammenfassung . . . . .	108
<b>Kapitel 10. Calciumantagonisten und die Niere . . . . .</b>	109
Calciumantagonisten und ihre Wirkung auf die Niere . . . . .	110
Wirkung der Calciumantagonisten auf die Durchblutung der Niere . . . . .	111
Wirkung auf die glomeruläre Filtrationsrate . . . . .	113
Wirkung auf die Natriumausscheidung . . . . .	114
Wirkung von Amlodipin auf die Proliferation von Mesangiumzellen . . . . .	115
Weitere Eigenschaften von Calciumantagonisten, die für ihre nephroprotektive Wirkung von Belang sein könnten . . . . .	116
Verwendung bei akuter Niereninsuffizienz nach Transplantationen . . . . .	117
Akute und chronische Wirkungen von Calciumantagonisten auf die Nierenfunktion von Hochdruckpatienten . . . . .	117
Natriuretische Wirkung von Calciumantagonisten . . . . .	119
Zusammenfassung . . . . .	120
<b>Kapitel 11. Calciumantagonismus und das ischämische Herz: Spielt der Calciumantagonismus hier eine Rolle? . . . . .</b>	121
Das ischämische Myokard . . . . .	122
Biochemie des ischämischen Herzmuskels . . . . .	123
Erschöpfung der energiereichen Phosphatreserven (Adenosintriphosphat und Kreatinphosphat) und ihrer Vorstufen . . . . .	129
Membranrezeptoren und Ischämie . . . . .	130
Arzneibehandlung des ischämischen Herzens . . . . .	131
Klinische Angaben zur Wirksamkeit von Amlodipin als kardioprotektive Substanz . . . . .	138
Zusammenfassung . . . . .	140

<b>Kapitel 12. Calciumantagonismus und das „stunned“ Herz: Üben vasoselektive Calciumantagonisten eine Schutzwirkung aus? . . . . .</b>	143
Was versteht man unter „Stunning“? . . . . .	143
Merkmale des „stunned“ Herzens . . . . .	145
Molekulare Grundlage des myokardialen Stunning . . . . .	146
Abnorme $\text{Ca}^{2+}$ -Homöostase . . . . .	148
Calciumantagonisten und das „stunned“ Herz: Erweisen sich vasoselektive Antagonisten mit langdauernder Wirkung bei solchen Zuständen als wirksam? . . . . .	150
Rolle der Calciumantagonisten bei der klinischen Behandlung des „stunned“ Myokards . . . . .	152
Zusammenfassung . . . . .	153
<b>Kapitel 13. Amlodipin und das „hibernating“ Myokard: Könnte sich die Substanz hier als wirksam erweisen? . . . . .</b>	155
Diagnose des „hibernating“ Myokards . . . . .	156
„Akute“ und „chronische“ Hibernation . . . . .	156
Klinische Voraussetzungen für die Entstehung einer myokardialen Hibernation . . . . .	157
Stoffwechsellage des „hibernating“ Myokards . . . . .	158
Vergleich zwischen „Hibernation“ und „Stunning“ . . . . .	158
Therapie der myokardialen Hibernation . . . . .	158
Zusammenfassung . . . . .	160
<b>Kapitel 14. Calciumantagonisten und die Behandlung der Hypertonie . . . . .</b>	162
Ist Bluthochdruck behandlungsbedürftig? . . . . .	162
Eigenschaften eines idealen Antihypertoniukums . . . . .	164
$\text{Ca}^{2+}$ und die Kontraktion der glatten Muskulatur . . . . .	166
Calciumantagonisten als Antihypertoniaka . . . . .	168
Vasoselektive Calciumantagonisten als Antihypertoniaka . . . . .	171
Antihypertensive Eigenschaften von Amlodipin . . . . .	172
Wirkung auf das Herzminutenvolumen . . . . .	173
Einsetzen der Wirkung . . . . .	175
Wirkung von Amlodipin auf den Tag-Nacht-Rhythmus des Blutdrucks . . . . .	179
Wirkung auf das Plasmaprofil . . . . .	180
Wirksamkeit bei älteren Patienten . . . . .	181
Wirkung auf die Nierenfunktion . . . . .	182

## XIV Inhaltsverzeichnis

<b>Wirkung von Amlodipin</b>	
auf die linksventrikuläre Hypertrophie . . . . .	183
Organschutz . . . . .	185
Wirkung von Amlodipin auf die Thrombozytenaggregation des Hochdruckpatienten . . . . .	186
Verabreichung von Amlodipin in Kombination mit anderen Anithypertonika: Welche Arzneikombinationen ermöglichen eine sichere Therapie? . . . . .	187
Wirkung von Amlodipin auf die Insulinresistenz . . . . .	189
Calciumantagonisten und die Behandlung diabetischer Hochdruckpatienten . . . . .	190
Wirkung von Amlodipin auf die Natriumausscheidung . . . . .	191
Relative Wirksamkeit von Amlodipin als Antihypertonikum .	191
Wirkung von Amlodipin auf die pulmonalen Widerstands- gefäß . . . . .	193
<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	193
<b>Kapitel 15. Antiatherogenes Potential der Calciumantagonisten einschließlich Amlodipin</b> . . . . .	196
Ätiologie der atherosklerotischen Läsion: Übersicht . . . . .	197
Atherosklerotische Läsionen und der Myokardinfarkt: Welche Läsionen sind gefährlich? . . . . .	198
Lipoproteine . . . . .	204
Makrophagen . . . . .	204
Vorkommen und Verteilung atherosklerotischer Läsionen .	206
Fortschreiten und Klassifizierung der Läsionen . . . . .	207
Mit dem Atherom der Koronararterien verbundene Syndrome	207
Restenosierung nach perkutaner transluminaler Koronar- angioplastie (PTCA) . . . . .	209
Rolle der LDL bei der Atherogenese . . . . .	210
Strategien, welche die Entstehung atherosklerotischer Läsionen verhindern oder bereits bestehende Läsionen zurückdrängen sollen . . . . .	211
Calciumantagonisten als antiatherogene Substanzen . . . . .	211
<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	218
<b>Kapitel 16. Amlodipin und der Koronarkreislauf:</b>	
<b>Ist Amlodipin ein wirksames Mittel gegen Angina pectoris?</b> .	220
Pathophysiologie der Angina pectoris . . . . .	220
Calciumantagonisten und die Behandlung von Patienten mit Angina pectoris . . . . .	221

Wirkungsweise . . . . .	223
Experimentelle Untersuchungen zum Nachweis einer direkten Erweiterung der Koronargefäße durch Amlodipin . . . . .	224
Nachweis eines koronardilatatorischen Effekts von Amlodipin am intakten Tier . . . . .	227
Grundlage der koronardilatatorischen Wirkung von Amlodipin: Sind $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle beteiligt? . . . . .	227
Klinischer Nachweis der Wirksamkeit von Amlodipin bei der Behandlung von Patienten mit insuffizienter Koronardurchblutung . . . . .	227
Amlodipin, Atherosklerose, Ischämie und abnorme koronare „Irritabilität“ . . . . .	230
Vergleich der antianginösen Wirkung von Amlodipin mit anderen Pharmaka . . . . .	231
Vergleich mit Diltiazem . . . . .	231
Vergleich mit Nadolol, einem $\beta$ -Rezeptorenblocker mit langer Wirkungsdauer . . . . .	231
Ist eine Zusatztherapie mit Amlodipin bei bereits bestehender Behandlung mit einem $\beta$ -Blocker sinnvoll? . . . . .	232
Können nach Beendigung der Amlodipin-Behandlung Schwierigkeiten auftreten? . . . . .	233
Zusammenfassung . . . . .	233
<b>Kapitel 17. Calciumantagonisten und die Herzinsuffizienz . . . . .</b>	<b>236</b>
Definitionen . . . . .	236
Pathophysiologie der Herzinsuffizienz . . . . .	238
Kontraktile Proteine . . . . .	241
Störungen der Calcium-Homöostase . . . . .	242
Energiezufuhr . . . . .	243
Überschießende Katecholaminsekretion . . . . .	243
Eingeschränkte Empfindlichkeit gegen $\beta_1$ -adrenerge Stimulierung . . . . .	243
Pharmakotherapie des insuffizienten Herzens . . . . .	244
Verwendung von Digitalis . . . . .	244
Rolle der Diuretika . . . . .	245
ACE-Hemmstoffe . . . . .	245
Prototypen der Calciumantagonisten (Verapamil, Diltiazem und Nifedipin) und das insuffiziente Herz . . . . .	245
Sind vasoselektive Calciumantagonisten der zweiten Generation unter diesen Bedingungen von Nutzen? . . . . .	246
Pharmakokinetik von Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz . . . . .	249
Zusammenfassung . . . . .	249

XVI Inhaltsverzeichnis

<b>Kapitel 18. Nebenwirkungen der Behandlung mit Calciumantagonisten: Verhält sich Amlodipin anders? . . .</b>	252
Worin besteht eine Nebenwirkung? . . . . .	252
Nebenwirkungen der ersten Generation von Calciumantagonisten (Verapamil, Nifedipin und Diltiazem) . . . . .	253
Nebenwirkungen von Calciumantagonisten der zweiten Generation . . . . .	256
Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen . . . . .	261
Zusammenfassung . . . . .	265
<b>Kapitel 19. Zukunftsperspektiven des Calciumantagonismus . .</b>	267
Ausblick . . . . .	267
Derzeitige Lage . . . . .	268
<b>Literatur . . . . .</b>	269
<b>Sachverzeichnis . . . . .</b>	301