

Inhaltsverzeichnis

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

Kapitel 4. Spannungsgesteuerte, auf Calciumantagonisten ansprechende Calciumkanäle: Struktur, Zusammensetzung und Bindungsstellen für Calciumantagonisten 26

Calciumkanäle 26

Spannungsgesteuerte Calciumkanäle 28

Calciumkanäle vom L-Typ 29

Ist die α_1 -Untereinheit des Skelettmuskels unterschiedlich ausgebildet? 33

Spannungssensor der α_1 -Untereinheit 34

Lokalisation des Dihydropyridin-Bindungsbereichs der α_1 -Untereinheit 35

Lokalisation der Phenylalkylamin-Bindungsstellen der α_1 -Untereinheit 36

Zusammenhang zwischen Dichte der Dihydropyridin-Bindungsstellen in den Myozyten und Anzahl funktioneller Calciumkanäle vom L-Typ 37

Aktivierung der Ca^{2+} -Kanäle vom L-Typ im Herzmuskel . . . 37

Inaktivierung der Ca^{2+} -Kanäle vom L-Typ durch Amlodipin . 38

Zusammenfassung 38

Kapitel 5. Chemie der Calciumantagonisten 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

Kapitel 6. Amlodipin, ein Calciumantagonist mit lang anhaltender Wirkung und mit einem ungewöhnlichen Bindungsprofil 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 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

Kapitel 7. Pharmakokinetische Eigenschaften von Amlodipin 66

Resorptionsrate	68
Bioverfügbarkeit	69
Plasmaspiegel	76
Metabolisierung und Ausscheidung	76
Verteilungsvolumen	77
Zusammenfassung	77

Kapitel 8. Vasoselektivität von Amlodipin 80

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 Ca^{2+} hervorgerufene Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur (Vergleich mit Nifedipin)	86
Relative koronargefäßerweiternde 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

Kapitel 9. Bedingungen, die das pharmakokinetische Profil von Amlodipin beeinflussen 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

Kapitel 10. Calciumantagonisten und die Niere 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

Kapitel 11. Calciumantagonismus und das ischämische Herz: Spielt der Calciumantagonismus hier eine Rolle? 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

**Kapitel 12. Calciumantagonismus und das „stunned“ Herz:
Üben vasoselektive Calciumantagonisten eine Schutzwirkung
aus? 143**

Was versteht man unter „Stunning“?	143
Merkmale des „stunned“ Herzens	145
Molekulare Grundlage des myokardialen Stunning	146
Abnorme 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

**Kapitel 13. Amlodipin und das „hibernating“ Myokard:
Könnte sich die Substanz hier als wirksam erweisen? 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

**Kapitel 14. Calciumantagonisten und die Behandlung
der Hypertonie 162**

Ist Bluthochdruck behandlungsbedürftig?	162
Eigenschaften eines idealen Antihypertоникums	164
Ca^{2+} und die Kontraktion der glatten Muskulatur	166
Calciumantagonisten als Antihypertоника	168
Vasoselektive Calciumantagonisten als Antihypertоника	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

Wirkung von Amlodipin
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-
gefäße 193
Zusammenfassung 193

**Kapitel 15. Antiatherogenes Potential
der Calciumantagonisten einschließlich Amlodipin 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
Restenose 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
Zusammenfassung 218

**Kapitel 16. Amlodipin und der Koronarkreislauf:
Ist Amlodipin ein wirksames Mittel gegen Angina pectoris? . . 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 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 β -Rezeptorenblocker mit langer Wirkungsdauer	231
Ist eine Zusatztherapie mit Amlodipin bei bereits bestehender Behandlung mit einem β -Blocker sinnvoll?	232
Können nach Beendigung der Amlodipin-Behandlung Schwierigkeiten auftreten?	233
Zusammenfassung	233

Kapitel 17. Calciumantagonisten und die Herzinsuffizienz . . . 236

Definitionen	236
Pathophysiologie der Herzinsuffizienz	238
Kontraktile Proteine	241
Störungen der Calcium-Homöostase	242
Energiezufuhr	243
Überschießende Katecholaminsekretion	243
Eingeschränkte Empfindlichkeit gegen β_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

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